

LE FLYER

Bulletin de liaison des Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes et
médecins relais, réseaux de soins, pharmaciens d'officine, ECIMUD et
structures de soins auprès des usagers de drogue

Septembre 2004

Hors-série n°3 Vol. 1

Pharmaco-dépendances aux opiacés

& Comorbidités psychiatriques

« Double Diagnostic »

Déjà parus :

Le Flyer Hors-série n° 1, juin 2003

Pharmaco-dépendances aux opiacés, grossesse et parentalité

Le Flyer Hors-série n° 2, décembre 2003

Médicament de substitution, pratiques de seuil & expériences nouvelles

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

**Mustapha BENSLIMANE
Centre Nova Dona
104, rue DIDOT
75674 PARIS CEDEX 14**

E-mail : novamb@club-internet.fr

Les articles du FLYER reflètent l'opinion et l'expérience de leurs auteurs qui ont souhaité faire partager leurs connaissances dans un souci d'échange des pratiques en matière de prise en charge des patients pharmaco-dépendants aux opiacés, et n'engagent que leurs auteurs.

Editorial

La comorbidité psychiatrique ‘al dente’

Dr Jacques BOUCHEZ, Bagneux

p. 4

Double diagnostic chez les héroïnomanes.

Aspects cliniques et thérapeutiques

Dr Icro MAREMMANI et coll., Pise, Italie

p. 6

Le volume 2 de ce Flyer hors-série consacré aux comorbidités psychiatriques est prévu pour le début de l'année 2005.

Le sommaire sera le suivant :

Schizophrénie et toxicomanie : Une vulnérabilité génétique commune

Dr Philip GORWOOD, Colombes

Troubles psychiatriques associés à la toxicomanie

Dr Alain MOREL, Le Trait d'union, Boulogne

Pratique quotidienne des sujets schizophrènes toxicomanes

Point de vue du Dr Xavier LAQUEILLE, Paris

Les antipsychotiques ont-ils une place dans le traitement adjuvant de conduites addictives ?

Dr Joseph BENYAYA, Bois d'Arcy

Héroïnomanies et schizophrénies :

Une comorbidité aux limbes de notre connaissance

Dr Olivier POUCKET, Metz

Toxicomanies et comorbidités psychiatriques :

Etat des lieux en Prison

Dr Laurent MICHEL, Limeil-Brévannes

Comorbidités psychiatriques : Prévalence et traitement chez des toxicomanes fréquentant un Centre de soins spécialisés

Dr Marie-Noëlle BALAS, Cergy

La comorbidité psychiatrique « al dente »

Dr Jacques BOUCHEZ, Bagneux

Ce Flyer hors-série propose la traduction intégrale d'un article de synthèse du Pr Icro Maremmani sur la comorbidité psychiatrique. Le choix de cette publication inaugure une série de réflexions et de points de vue sur les liens entre la psychiatrie et les abus et dépendances aux produits qui se prolongera dans un numéro prochain. Il ouvre aussi une réflexion sur d'autres pratiques européennes.

La psychiatrie italienne a suivi une phase de remise en question profonde. Le courant induit par le Dr Basaglia dans les années 60, a permis de réformer un lieu de soins psychiatrique trop éloigné de la vie sociale. Il a amené à des évolutions institutionnelles de fond mais localement inégales. La question du soin psychiatrique est devenue une question politique entraînant réformes et résistances. Jusqu'en 1980, la pathologie psychiatrique pouvait apparaître sur le casier judiciaire. Les lieux de soins se sont ainsi ouverts progressivement sur la ville et la maladie mentale a été mieux considérée. La prise en charge des usagers de drogue en Italie a connu, comme dans bien d'autres pays européens, des évolutions finalement récentes. L'orientation générale vers des projets d'abstinence à court terme, des programmes de traitement par un antagoniste opiacé, la naltrexone, ont longtemps servi de référence pour la médecine de ville et la psychiatrie institutionnelle. Les perspectives de réduction des risques ont longtemps été bloquées par le statut judiciaire de la dépendance à l'héroïne. Le développement de la substitution en Italie doit beaucoup au Pr Maremmani tout comme l'évolution des soins psychiatriques aux usagers. Ses travaux pharmacologiques ont été novateurs, ses études cliniques sur les comorbidités psychiatriques ont aussi fait évoluer les idées en permettant de sortir les usagers d'héroïne du cadre trop restrictif et stigmatisant de la maladie mentale.

En faisant la revue de la littérature sur la comorbidité psychiatrique des addictions aux substances psycho-actives et en intégrant les résultats d'études personnelles, cet article permet d'avoir une vision complète et plus complexe des liens entre psychiatrie et addiction aux produits. Il n'est pas réservé aux spécialistes car cette complexité n'est qu'apparente. Il faut le lire comme un argumentaire et non comme un manuel. Dans chaque sous chapitre, l'auteur exprime pour commencer les données les plus générales et les plus anciennes. Il argumente ensuite avec les articles plus récents et aboutit à une synthèse qui résume bien la question soulevée et parfois à l'opposé des premières idées. C'est donc souvent l'ensemble de la discussion qui permet d'avoir une vision claire même si elle nécessite une lecture assidue et parfois patiente. Elle aboutit à une compréhension plus fine et plus réaliste des expériences cliniques de chacun.

Cette revue permet de distinguer les troubles induits par les substances elles-mêmes, des pathologies associées à réellement traiter. Elle apporte aussi une réflexion sur les origines communes possibles des troubles psychiatriques et des conduites addictives. Ces bases communes sont particulièrement décrites dans le domaine des personnalités, qu'elles soient pathologiques ou avec des dimensions sur-représentées comme la recherche de sensation,

l'évitement du danger. Elle permet de discuter de l'hypothèse de l'auto-médication qui représente un mode de consommation privilégié pour pallier à une souffrance. Ce recours au produit apparaît avec différents diagnostics mais il reste à distinguer d'un véritable état de manque ou d'un besoin compulsif de produit qui peuvent par ailleurs apparaître en même temps. L'approche psychanalytique n'est pas exclue de cette revue. Elle donne des références conceptuelles différentes des modèles de dépendance plus utilisés mais complémentaires. Leur présentation suit les courants de l'histoire des idées qui se sont exprimées surtout en Italie. Les études de comorbidité sont limitées par leur méthodologie. Elles n'explorent pas des rapports de causalité mais peuvent mettre à jour une vulnérabilité ou des facteurs de risque de développer des conduites addictives ou de les renforcer.

Les approches thérapeutiques feront peut-être plus discuter. Les pratiques cliniques en France amènent à privilégier les nouveaux antidépresseurs aux tricycliques en se rappelant que des interactions avec la méthadone ont pu être décrits avec la fluoxétine et la fluvoxamine. Les benzodiazépines et leur potentiel d'abus doivent amener à des prescriptions sur des indications plus précises et davantage contrôlées. Les recommandations de l'auteur restent valables mais il faut pouvoir tenir compte de la réalité locale des consommations et de véritables phénomènes de mode. Les antipsychotiques atypiques ont transformé le pronostic des patients présentant un diagnostic double. Leur profil de tolérance facilite l'observance et permet un suivi plus régulier des psychotiques avec des pratiques addictives. Leur utilisation dans les cas de troubles psychotiques induits est de plus en plus reconnue. Mais il faut rappeler que sur l'appétence elle-même, aucun psychotrope n'a vraiment démontré une action spécifique (en dehors de la méthadone et de l'acamprosate), que les résultats cliniques obtenus touchaient davantage les troubles psychiatriques associés. Enfin, parmi les médicaments utilisés et décrits par l'auteur, tous ne sont pas commercialisés en France. D'ailleurs, le GHB est davantage connu ici comme un produit illicite avec des risques de potentialisation avec l'alcool.

La comorbidité psychiatrique abordée de façon exhaustive dans cette revue avec ses multiples diagnostics et ses relations particulières avec les addictions aux substances psycho-actives peut laisser quelques interrogations et amener les experts à débattre. Mais elle amène aussi à s'interroger sur sa pratique professionnelle pour observer des similitudes ou des différences. C'est bien ce type de réflexion et de confrontations de résultats qui peut faire évoluer nos pratiques pour améliorer nos prises en charge globales des usagers de drogue. Certains nécessitent des soins associés. Ces traitements ne doivent pas être un obstacle au traitement des dépendances. Et dans ce domaine, mais comme dans bien d'autres, un adage prend toute sa valeur et reste vrai : on ne trouve que ce que l'on cherche.

Double diagnostic chez les héroïnomanes.

Aspects cliniques et thérapeutiques

*Icro Maremmi (1,2,3), Matteo Pacini (1,3), Sonia Lubrano (1),
Mercedes Lovrevic (4), Giulio Perugi (1,3)*

1. PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group, "Santa Chiara" University Psychiatric Hospital, Department of Psychiatry, NPB - University of Pisa, Italy.
2. AU-CNS onlus, Pietrasanta, Italy.
3. Institute of Behavioural Sciences "G. De Lisio", Carrara, Italy.
4. Institute of Public Health of Republic of Slovenia, Ljubljana, Slovenia

Introduction	8
A. Aspects cliniques et thérapeutiques des troubles de la personnalité chez les patients dépendants	14
A.1. Dépendance et symptômes psychopathologiques	14
A.2. Dépendance et dimensions psychopathologiques	15
A.3. Dépendance et troubles de la personnalité	16
A.3.a. Troubles de la personnalité antisociale	18
A.4. Personnalité et étiopathogénie de la dépendance	19
A.4.a. Hypothèse de l'automédication pour les troubles addictifs	19
A.4.b. Le rôle des effets subjectifs : l'hypothèse d'auto-sélection	20
A.4.c. Recherche de sensations et absence de satisfaction : qu'est-ce qui est trop peu ou trop ?	21
A.5. La psychologie de la dépendance : évolution des modèles théoriques	22
A.5.a. Théories psychodynamiques	22
A.5.b. Au-delà de la psychodynamie	24
A.6. Dépendance et troubles bipolaires	24
A.7. Traitement des troubles de la personnalité au cours du traitement de maintenance par la méthadone	29
B. Aspects cliniques et thérapeutiques des troubles de l'humeur chez les patients dépendants	30
B.1. Epidémiologie	30
B.2. Evaluation de la dépression chez les patients dépendants	33
B.3. Antécédents familiaux des troubles de l'humeur	33
B.4. Nature primaire ou secondaire du trouble de l'humeur associé à la dépendance	34
B.5. Impact des troubles de l'humeur associés sur l'évolution naturelle de la dépendance à l'héroïne	35
B.6. Consommation de substances psychoactives chez les patients bipolaires	35
B.7. Dépendance et suicide	36
B.8. La dépendance à l'héroïne et ses conséquences sur l'humeur	38
B.9. Le traitement des troubles de l'humeur chez les sujets dépendants à l'héroïne	39
B.9.a. Les antidépresseurs	39
B.9.b. Les régulateurs de l'humeur	41
B.9.c. Les agonistes opiacés	41
B.9.d. Les antagonistes opiacés	42

C. Aspects cliniques et thérapeutiques des troubles anxieux chez les patients dépendants	44
C.1. Epidémiologie	44
C.2. Tableaux cliniques	45
C.3. Traitement des troubles anxieux chez les patients dépendants	46
D. Aspects cliniques et thérapeutiques des troubles psychotiques chez les patients dépendants	47
D.1. Stimulants, cannabinoïdes, agents hallucinogènes et troubles psychotiques	49
D.2. Consommation de substances chez les patients psychotiques	49
D.3. Troubles psychotiques induits par des substances psychoactives	51
D.4. Psychose chronique liée au cannabis	51
D.5. Caractéristiques des psychoses chroniques et questions de discrimination clinique	52
D.6. Psychose chronique liée à la cocaïne	53
D.7. Traitement des psychoses chez les patients dépendants	53
D.7.a. Antipsychotiques	53
D.7.b. Méthadone et antipsychotiques	55
D.7.c. Disulfiram	55
D.7.d. Désipramine	56
E. Aspects cliniques et thérapeutiques de l'agressivité et de la violence chez les patients héroïnomanes	56
E.1. La violence chez les patients dépendants : une conséquence ou un signe de maladie associée ?	57
E.2. Les opiacés comme agents antiagressifs	59
F. Aspects cliniques et thérapeutiques de l'alcoolisme chez les patients héroïnomanes	61
F.1. Addiction à l'héroïne, alcoolisme et groupes d'entraide	62
F.2. Psychopharmacothérapie des dépendants à l'héroïne avec une dépendance à l'alcool	63
F.3. Le GHB chez les héroïnomanes dépendants à l'alcool	64
G. Remarques finales et recommandations	64
ANNEXE A. Traitement par la méthadone chez les patients DD.	
Le programme PISA-MMTP	66
Bibliographie	69

Remerciements : La rédaction du FLYER remercie le Dr Icro MAREMMANI d'avoir mis à notre disposition le texte en anglais '**Dual Diagnosis Heroin Addicts. The Clinical and Therapeutics Aspects**', dont nous produisons ici une version française. Malgré tous les soins apportés à une traduction la plus fidèle possible, nous présentons par avance nos excuses, si dans la traduction, l'esprit des auteurs et le sens souhaité de leurs travaux et écrits aient été modifiés de quelque manière que ce soit.

Ce travail a déjà été publié dans sa version anglaise originale dans '**Heroin Addiction and Related Clinical Problems**', Volume 5, n° 2, Août 2003. Cette revue est le journal officiel de l'association EUROPAD (European Opiate Addiction Treatment Association) dont le Dr MAREMMANI est le président. C'est cette publication qui a inspiré la conception de ce Flyer hors-série, consacré aux comorbidités psychiatriques.

Double diagnostic chez les héroïnomanes.

Aspects cliniques et thérapeutiques

*Icro Maremmi (1,2,3), Matteo Pacini (1,3), Sonia Lubrano (1),
Mercedes Lovrevic (4), Giulio Perugi (1,3)*

1. PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group, "Santa Chiara" University Psychiatric Hospital, Department of Psychiatry, NPB - University of Pisa, Italy.
2. AU-CNS onlus, Pietrasanta, Italy.
3. Institute of Behavioural Sciences "G. De Lisio", Carrara, Italy.
4. Institute of Public Health of Republic of Slovenia, Ljubljana, Slovenia

Résumé

La dépendance et les autres troubles mentaux interagissent de plusieurs façons. L'abus de substances psychoactives a tendance à exacerber les symptômes psychiatriques et à favoriser la chronicité, avec des périodes sans troubles, plus rares et plus courtes. L'abus de substances s'oppose aussi à l'efficacité des traitements psychiatriques. La co-existence d'un trouble psychiatrique aggrave l'évolution de la dépendance. Les sujets dépendants et psychiatriques ont tendance à avoir un mode de vie désordonné et sont enclins à des conduites à risque. Enfin, le risque de rechutes est souvent si élevé qu'il décourage toute intervention thérapeutique. Dans cet article nous mettons l'accent sur certains aspects particulièrement importants du traitement de maintenance et proposons des recommandations pour la pratique clinique. Les auteurs ont participé à un travail collectif pour analyser l'ensemble des comorbidités. Cet article s'appuie sur les données de la littérature et sur l'expérience clinique des auteurs dans leurs centres de soins respectifs. Nous suggérons que les patients dépendants à double diagnostic (DD) soient traités dans un premier temps pour leur dépendance en utilisant des posologies appropriées de méthadone, posologies généralement supérieures à celles utilisées chez les patients dépendants sans autre complication. La stabilisation doit être considérée comme l'objectif intermédiaire. Certains patients à double diagnostic peuvent bénéficier d'un traitement centré sur leur dépendance tout en prenant en compte leurs troubles psychiatriques. Indépendamment de leurs propriétés anticompuives, les agonistes des opiacés doivent être ré-évalués et considérés comme des psychotropes pour le traitement des troubles mentaux, en particulier les troubles de l'humeur et de l'anxiété ainsi que les syndromes psychotiques. Enfin, tout comme les sujets dépendants sans trouble associé, les sujets dépendants à double diagnostic devraient bénéficier d'une prise en charge globale, dans la mesure où ces traitements sont basés sur l'utilisation de posologies adaptées pendant un temps de traitement suffisamment long.

Mots-clefs : Double diagnostic - Dépendance à l'héroïne - Aspects cliniques - Aspects thérapeutiques.

Introduction

La première étape d'un traitement efficace pour les patients à double diagnostic est un diagnostic psychiatrique correct. Ceci n'est pas toujours facile en raison de points communs entre les premières manifestations des troubles psychiatriques et les psychopathologies liées aux substances psychoactives, y compris l'alcool.

Les maladies psychiatriques et la consommation de substances psychoactives ont en commun plusieurs caractéristiques : les substances psychoactives peuvent renforcer ou masquer une symptomatologie psychiatrique concomitante mais indépendante, rendant difficile leur différenciation. En effet, l'utilisation aiguë ou chronique de substances psychoactives entraîne généralement une telle variété de troubles psychiatriques que ceux-ci peuvent être assimilés à l'expression de la plupart des maladies psychiatriques connues (**Tableau 1**). Il a été montré que la sévérité clinique, la durée et les caractéristiques psychiatriques sont bien corrélées avec la quantité et la durée de consommation de la substance utilisée. La consommation d'alcool ou d'autres substance psychoactives peut révéler un trouble psychiatrique pour lequel il existait déjà un facteur de prédisposition indépendant et peut exacerber les symptômes d'une psychopathologie associée ou favoriser la rechute de syndromes importants. A l'inverse, les sujets malades mentaux peuvent avoir recours aux substances psychoactives pour apaiser leurs symptômes psychiatriques ou pour contrebalancer les effets secondaires des médicaments administrés. Le sevrage de ces substances psychoactives peut constituer une nouvelle source de troubles psychopathologiques. Les troubles de l'addiction peuvent aussi co-exister avec un trouble psychiatrique indépendant, comme des entités autonomes.

Enfin, il existe plusieurs points communs entre les comportements qui accompagnent certains troubles psychiatriques et ceux liés aux substances psychoactives. Dans certains cas, des comportements du type de ceux fréquemment rencontrés chez les sujets dépendants sont principalement dus à des pathologies psychiatriques associées.

Quand les pathologies psychiatriques se compliquent de troubles liés à l'abus d'alcool ou à d'autres substances, le clinicien peut conclure à tort que le trouble initial a été guéri. D'autre part, les troubles psychiatriques associés sont susceptibles d'influencer l'attitude des patients ainsi que l'observance au traitement ou la démarche de réinsertion. Ainsi, l'anxiété ou les phobies peuvent rendre un patient incapable de se prendre en charge lui-même. Les relations interpersonnelles peuvent être entravées par le comportement inadapté qui caractérise les syndromes maniaques ou psychotiques. Cette dégradation peut être interprétée à tort comme une rechute dans la consommation de substances psychoactives.

Quand deux maladies indépendantes affectent le même sujet, le terme de « double diagnostic » (*dual diagnosis* en anglais) peut être utilisé. Dans le domaine des troubles psychiatriques et addictifs, cette formule signifie « coexistence d'un trouble psychiatrique avec un trouble lié à la consommation excessive de substances psychoactives ». Dans cet article, l'acronyme DD sera donc utilisé dorénavant pour indiquer le double diagnostic. Les associations diagnostiques les plus fréquemment rencontrées sont : abus de cocaïne et dépression sévère, troubles paniques et dépendance à l'alcool, schizophrénie et dépendance à l'alcool avec abus d'autres substances, polyconsommation intermittente et personnalité limite. Il n'est pas rare de trouver chez un même individu plus de deux types de troubles ; un tel cas doit être appréhendé avec la même attention que dans la prise en charge d'un DD.

Les sujets DD doivent être évalués en termes de sévérité, de chronicité et du degré d'atteinte fonctionnelle. La grande variété de tableaux cliniques justifie des prises en charge spécifiques, mais il subsiste une tendance à regrouper les patients, en fonction de leurs caractéristiques cliniques prédominantes et à leur administrer tel type de traitement plutôt que tel autre.

Ainsi, la population de patients sous méthadone comprend de nombreux sujets dépendants avec troubles de la personnalité associés. Les patients schizophrènes et alcooliques sont traités dans des services hospitaliers ou des unités psychiatriques, ou sont inclus dans des programmes de soins à domicile.

Tableau 1 Abus de substances psychoactives et symptômes psychiatriques		
<i>Symptômes psychiatriques</i>	<i>Substances psychoactives</i>	<i>Caractéristiques cliniques</i>
Delirium	Alcool et sédatifs/hypnotiques Amphétamines et cocaïne Hallucinogènes et phéncyclidine Substances inhalées Opiïdes	Intoxication et sevrage Intoxication Intoxication Intoxication Intoxication
Psychose	Alcool et sédatifs/hypnotiques Amphétamines et cocaïne Cannabis Hallucinogènes et phéncyclidine Substances inhalées Opiïdes	Intoxication et sevrage Intoxication Intoxication Intoxication et flash-back Intoxication Intoxication
Trouble amnésique / démence	Alcool et sédatifs/hypnotiques Substances inhalées	Persistance Persistance
Troubles de l'humeur	Alcool Sédatifs/hypnotiques Amphétamines et cocaïne Hallucinogènes et phéncyclidine Substances inhalées Opiïdes	Intoxication Sevrage Intoxication et sevrage Intoxication Intoxication Intoxication
Troubles anxieux	Alcool et sédatifs/hypnotiques Amphétamines et cocaïne Caféine Cannabis Hallucinogènes Substances inhalées	Intoxication et sevrage Intoxication Intoxication Intoxication Intoxication Intoxication
Troubles sexuels	Alcool et sédatifs/hypnotiques Amphétamines et cocaïne Opiïdes	Intoxication et sevrage Intoxication Intoxication
Troubles du sommeil	Alcool et sédatifs/hypnotiques Amphétamines et cocaïne Caféine Opiïdes	Intoxication et sevrage Intoxication et sevrage Intoxication Intoxication et sevrage

Les patients psychiatriques ont un risque élevé de présenter des troubles liés à l'abus de substances psychoactives, et inversement, les consommateurs de ces substances ont un risque élevé de devenir de futurs patients psychiatriques. Environ un tiers des patients psychiatriques font un usage abusif de substances, une fréquence deux fois plus importante que dans la population générale. Plus de 50% des patients abusant de substances rapportent des symptômes psychopathologiques, même si ces symptômes sont le plus souvent interprétés comme résultant de l'abus de substances psychoactives plutôt que comme liés à une maladie mentale indépendante.

Dans les cas de DD, il existe une nette tendance à une chronicité et une sévérité plus importantes que dans les cas de dépendance non compliquée; il en va de même pour les problèmes somatiques, sociaux et psychologiques sévères. En outre, les récurrences de consommation de substances psychoactives sont beaucoup plus probables, ce qui conduit à une exacerbation des symptômes et crée ainsi un cercle vicieux. Chez les patients DD, il faut plus de temps pour obtenir un succès thérapeutique et ces sujets sont susceptibles de présenter au cours du temps plusieurs phases critiques; ils ont aussi tendance à se rétablir plus lentement.

Quand une maladie psychiatrique et un abus de substance co-existent, l'approche médicale est inévitablement plus difficile. Ceci est dû à la fois aux conditions psychiatriques et au comportement d'abus, ainsi qu'à un contexte culturel qui ne favorise pas une approche scientifique de la maladie psychiatrique en général ou des troubles addictifs en particulier.

D'une part, la dépression et le doute sur l'efficacité n'encouragent pas les patients à recourir aux services médicaux. D'autre part, le contexte environnemental interfère avec une prise en charge médicale correcte : les patients ne connaissent probablement pas quel type de traitement peut être proposé par telle structure ; certains services ne sont accessibles qu'aux sujets en mesure de financer leur prise en charge. De plus certaines structures, bien que performantes, n'existent que dans certaines régions si bien que dans les autres, les personnes dépendantes sont désavantagées.

Généralement, quand les patients DD recherchent une prise en charge de leur dépendance auprès d'une structure locale, les syndromes psychiatriques aigus sont souvent confondus avec l'altération mentale induite par les substances ou inversement les phénomènes de sevrage ou d'intoxication sont interprétés à tort comme étant des troubles psychiatriques. Dans ce cas, les patients sont souvent adressés à des services psychiatriques. Paradoxalement, la même chose survient aux patients psychiatriques consommateurs réguliers de substances qui recherchent un traitement dans les centres psychiatriques. L'intensité et la fréquence des symptômes psychiatriques et des symptômes liés à l'usage de substances sont généralement variables. Ainsi, il se peut que l'attention du clinicien se porte davantage sur la nécessité de prendre en charge ces fluctuations dans le contexte d'un tableau clinique associant maladie psychiatrique chronique et conduites addictives, que sur la nécessité de contrôler séparément certains aspects de la situation tels que les troubles psychiatriques, la dépendance et les problèmes sociaux. Il en résulte que le système de santé, au lieu de leur proposer des structures de soins adaptées devient un obstacle pour les patients à la recherche d'un traitement. Actuellement, une prise en charge correcte des patients DD nécessite d'avoir non seulement des solutions spécifiques à chaque cas mais aussi de prendre en compte les divergences persistantes entre le système de santé, tel qu'il existe à l'heure actuelle, et les besoins des patients DD.

Plusieurs catégories de personnes travaillent ensemble dans les service psychiatriques : psychiatres, psychologues, travailleurs sociaux, éducateurs et autres. La stratégie thérapeutique est variable d'un service à l'autre et au sein d'un même service. Il est très important de pouvoir proposer aux patients psychiatriques une prise en charge globale intégrant conseils, prise en charge spécifique, hospitalisation, programmes de réhabilitation et résidentiels, afin de satisfaire les besoins liés à la fois aux troubles aigus et aux troubles chroniques. Dans certains cas, des psychotropes sont utilisés pour traiter simultanément les troubles psychiatriques et les troubles liés à l'usage de substances. Dans la population générale de patients psychiatriques la fréquence d'abus de psychotropes est faible alors que les patients DD ont tendance à abuser de substances plus inoffensives comme les antidépresseurs tricycliques sédatifs. Des troubles peuvent ainsi survenir suite à la prescription sans précaution de psychotropes chez des patients qui sont enclins à faire un usage abusif de substances. C'est pourquoi les psychiatres doivent élargir leurs connaissances aux questions médicales relatives à ces substances alors que les généralistes, qui ont l'habitude des pratiques d'abus de substances, doivent aussi étendre leurs connaissances en psychiatrie, en particulier sur l'utilisation des psychotropes. Comme dans le domaine de la psychiatrie générale, il existe un ensemble de stratégies thérapeutiques pour le traitement des troubles liés à l'usage de substances (programmes de désintoxication courts ou à long terme, traitements de substitution, appartements thérapeutiques, programmes d'entraide) qui souvent reposent sur des principes de base divergents et qui peuvent donc être incompatibles entre eux. En fait, le sevrage absolu est un point de départ nécessaire pour certains programmes, alors que dans d'autres il représente simplement le résultat final. Certains programmes, comme la substitution par la méthadone, n'ont pas comme seul objectif la suppression complète de l'utilisation d'héroïne. Un usage contrôlé d'héroïne peut être acceptable quand l'abstinence totale est impossible et que la substitution par la méthadone procure une réhabilitation personnelle et sociale satisfaisante.

De la même façon que pour le traitement des patients psychiatriques en général, les équipes travaillant dans les unités médicales d'addictologie comprennent des généralistes, des psychiatres, des psychologues et des éducateurs. D'autres intervenants peuvent également apporter des compétences supplémentaires. Une approche biopsychosociale intégrant diverses compétences professionnelles devrait constituer la base de la prise en charge dans tout service d'addictologie.

Les psychotropes sont habituellement utilisés pour traiter toutes sortes de complications survenant après l'abus de substances (surdosage ou sevrage) mais certains d'entre eux, en particulier le disulfirame, la naltrexone ou la méthadone, sont également efficaces sur la dépendance.

Les médecins spécialistes en addictologie ont une bonne connaissance de l'utilisation des psychotropes mais il demeure une précaution sur le fait que tout psychotrope peut entraîner un phénomène de dépendance. C'est la raison pour laquelle un certain nombre de ces médecins évitent de prescrire des psychotropes alors qu'ils devraient être en mesure de décider quand il faut recourir à eux et quel type de psychotrope est nécessaire pour un profil psychopathologique donné. Sans traitement efficace pour leur atteinte psychiatrique, les patients DD sont exposés à un risque élevé de rechute. Les associations d'entraide telles que les Alcooliques Anonymes et les Narcotiques Anonymes devraient pouvoir proposer davantage de solutions pour les autres types de patients traités. Les interventions d'entraides ne doivent pas être considérées comme une alternative à un traitement mais doivent faire partie intégrante du programme thérapeutique. Par ailleurs, des peurs infondées et une désinformation peuvent se répandre dans le milieu de l'entraide, dans la mesure où les participants ne communiquent qu'une opinion et un point de vue basés uniquement sur leur expérience strictement personnelle. Des programmes d'entraide spécifiques ont été récemment mis en place aux USA pour les patients DD ; ces programmes sont spécifiquement centrés sur l'amélioration de l'observance des patients aux traitements psychopharmacologiques.

Les patients DD font fréquemment appel à leurs médecins généralistes (MG) mais ceux-ci ne leur accordent habituellement qu'assez peu d'attention. De plus, les MG ont tendance à traiter les cas de DD par des psychotropes de type antidépresseurs, anxiolytiques, ou des médicaments ciblés sur le sevrage tels le disulfirame ou la naltrexone qui devraient faire partie de programmes de traitement intégrés. Les MG sont probablement les praticiens qui prescrivent le plus d'anxiolytiques, particulièrement des benzodiazépines, elles-mêmes les plus à l'origine de phénomènes d'abus. Plus généralement, les MG sont plus concernés par les conséquences des phénomènes d'abus tels le sevrage, le surdosage et les troubles somatiques, que par la mise en place d'une stratégie pour agir directement au cœur des troubles addictifs. **(ndlr : cette partie descriptive du système de soins concerne l'Italie, et ne doit pas faire l'objet d'une transposition trop rapide pour la France).**

Traditionnellement, le système de santé publique a toujours laissé aux patients la responsabilité de rechercher un traitement, comme si c'était un signe de leur motivation à guérir. Plus récemment, cette question s'est posée, en relation avec ce qu'on désigne en anglais par « case management » (CM) - prise en charge individuelle -, considérant que la plupart des patients avec une maladie psychiatrique associée sont réticents à avoir recours aux soins ou sont incapables de profiter des moyens disponibles. Le CM peut être un moyen essentiel de traiter les dépendances, quand le but est d'instaurer et de maintenir un patient sous traitement. Le CM peut aussi être utile pour atténuer les résultats négatifs liés à l'abandon du traitement. A l'inverse, les programmes sans CM sont plus susceptibles d'être entravés par des crises psychopathologiques et des épisodes d'hospitalisation alors que les cas

les plus graves sont pris en charge avec une faible probabilité de succès. L'objectif principal du CM est de convaincre les patients réticents d'accepter un traitement et de limiter l'impact négatif d'un échec thérapeutique sur l'histoire personnelle du patient. Les patients DD ont besoin d'un suivi pour ces deux aspects, par l'utilisation de stratégies adaptées à leur cas individuel. Les médecins et les patients doivent partager la responsabilité du traitement. Actuellement, les patients qui sont soit dans le déni soit dans la minimisation de leur état sont traités avec une excessive sévérité par les médecins. Les patients DD nécessitent une approche totalement différente afin d'être persuadés d'accepter et de suivre un programme thérapeutique. Il est conseillé d'éviter l'affrontement avec les patients dont la situation est sévère, tels que les psychotiques, parce qu'ils sont incapables d'adhérer aux règles du programme de traitement tant que la sévérité de leur état ne s'est en partie améliorée. Trop souvent, la dépendance est appréhendée avec une attitude trop « immédiate » par les médecins eux-mêmes qui ont aussi tendance à surestimer les aspects contextuels des troubles psychiatriques associés. L'abus de substances a tendance à être considéré comme la manifestation d'un traumatisme psychique antérieur plutôt que comme un état indépendant. Trop souvent les stratégies thérapeutiques se focalisent sur la résolution de certains aspects évolutifs de la maladie avec la conviction à tort que la dépendance prendra fin lorsque les problèmes sous-jacents auront été traités. Le principal résultat de cette attitude est la poursuite du cercle vicieux des comportements de dépendance.

Certains programmes de traitement nécessitent le sevrage total des patients comme condition d'admission. Dans la plupart des cas sévères de DD (tels les schizophrènes), l'abstinence ne doit être envisagée que comme l'objectif à long terme du traitement de maintenance par la méthadone. Par ailleurs, l'abstinence peut être utile pour des patients dépressifs ou atteints de troubles paniques, afin de permettre d'établir un diagnostic plus précoce et plus précis ainsi qu'ultérieurement, une stratégie thérapeutique correcte. Pour les patients DD, la nécessité d'être en sevrage comme condition préliminaire à la prise en charge est en fait un obstacle. C'est pourquoi nous suggérons que le concept d'abstinence soit redéfini comme l'objectif thérapeutique à atteindre, étape par étape, par une prise en charge appropriée. Les patients sans domicile fixe qui évoluent dans un environnement hautement pollué par les substances psychoactives ne peuvent pas espérer être amenés à un état de sevrage à une quelconque échéance, et surtout pas à court terme.

La méthode séquentielle est la première à avoir été utilisée et demeure à ce jour la plus fréquemment employée. Dans cette approche, les troubles psychiatriques et la dépendance sont envisagés en deux temps. Certains cliniciens estiment que les troubles addictifs doivent toujours être considérés en premier, et qu'il n'y a de sens à traiter la maladie psychiatrique associée, qu'une fois que l'abus de substances a été stoppé. D'autres praticiens suggèrent que des traitements spécifiques des troubles mentaux peuvent être instaurés avant la mise en place d'un traitement contre la dépendance, même si les patients consomment encore des substances psychoactives. Un autre point de vue est que la décision concernant la priorité du traitement devrait prendre en compte la sévérité de chacun des aspects, la préférence allant à l'état qui demande une intervention urgente. Pour illustrer cela, on peut choisir le cas d'un patient dépressif DD à la recherche d'un traitement dans un service psychiatrique, alors qu'il souffre encore de dépression et qu'il est en attente d'un programme de soins pour sa dépendance afin d'éviter des compulsions fréquentes à l'alcool.

Dans un autre modèle dit « parallèle », le patient est inclus simultanément dans deux programmes : l'un pour la maladie psychiatrique et l'autre pour la dépendance. Un programme en douze étapes du type de ceux proposés par les Alcooliques Anonymes peut, par exemple, être associé à un traitement psychiatrique sous la responsabilité de professionnels de santé mentale. Comme dans le modèle précédent (séquentiel), ce modèle consiste aussi à associer des programmes déjà existants. Les psychiatres se chargent de la

maladie mentale et les médecins ou le personnel spécialisé en addictologie s'occupent des problèmes relatifs à la dépendance.

Le modèle intégré (integrated model) associe un traitement psychiatrique à une intervention contre la dépendance dans un programme unique spécifiquement conçu pour les dépendants DD. Théoriquement, deux catégories de médecins et soignants devraient être impliquées avec une double approche de Case Management, afin de permettre aux patients de surmonter à la fois les récurrences psychiatriques et les récurrences d'addiction.

Chacune de ces méthodes a ses adeptes et ses détracteurs. Les conditions pour adapter le traitement varient avec le degré de comorbidité, la sévérité des symptômes, et la dégradation de l'état général. En réalité, les modèles séquentiel et parallèle sont peut-être ceux qui conviennent le mieux aux patients gravement dépendants et souffrant de formes mineures de troubles psychiatriques. Le principal inconvénient de ces approches est que les patients peuvent recevoir des informations contradictoires dans les deux différentes structures où ils se sont adressés. A l'inverse quand l'approche par CM est possible, placé sous la responsabilité d'un soignant unique possédant les deux types de compétences, et dans un service spécifique, les patients bénéficient d'une prise en charge homogène.

A. Aspects cliniques et thérapeutiques des troubles de la personnalité chez les patients dépendants

A.1. Dépendance et symptômes psychopathologiques

Les symptômes psychopathologiques liés aux substances psychoactives ont été étudiés à l'aide de diverses échelles psychométriques. Avec le MAACL (Multiple Affect Adjective Check List) les sujets dépendants à l'héroïne présentent un niveau élevé d'anxiété, de dépression, d'hostilité, d'anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir en réponse à une stimulation physique ou relationnelle)^{135,184,266}. Un des résultats obtenus avec l'échelle TSCS (Tennessee Self Concept Scale) qui évalue l'estime de soi, est que les héroïnomanes ont une auto-évaluation principalement dépressive²⁸⁹. Au contraire, quand le même paramètre est évalué par la California Psychological Inventory (CPI) et le Eysenck Personality Questionnaire (EPQ), il n'apparaît aucune différence pour les symptômes dépressifs en général et la faible estime de soi en particulier, entre les sujets témoins et les sujets dépendants^{48,196,227,306}. En outre, la symptomatologie dépressive n'est pas habituelle chez les héroïnomanes. Les données recueillies avec le Beck Depression Inventory (BDI) montrent la présence de symptômes dépressifs chez moins de la moitié des sujets dépendants à l'héroïne examinés. Ces symptômes sont généralement réversibles par le traitement à la méthadone^{93,241}. Les caractéristiques de dépression définies en utilisant le questionnaire Profile of Mood State incluent la somnolence et la fatigue tant que persiste la dépendance, alors que les patients débutant un traitement par la méthadone présentent des niveaux élevés d'agressivité et d'extériorisation³⁵³.

Concernant l'activité sexuelle, plusieurs études rapportent l'absence de différence sur l'identité sexuelle et l'orientation, à l'exception d'une tendance plus marquée pour les rapports hétérosexuels chez les héroïnomanes⁷⁰.

Les symptômes anxieux sont modérément marqués sous traitement de maintenance par la méthadone, et ils bénéficient d'interventions environnementales et de réinsertion^{77-80,135}. Selon les résultats obtenus dans l'étude PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions, étude et intervention dans les dépendances) (Figure 1), le groupe d'héroïnomanes sous traitement par la méthadone, évalué par le SCL90 (Symptom Distress Check List 90) présente principalement des symptômes de dépression, des troubles somatiques et des troubles

obsessionnel-compulsifs¹⁵⁴. Les symptômes psychopathologiques semblent être moins sévères au cours des autres types d'interventions (communauté thérapeutique, psychopharmacothérapie, psychothérapie, sevrage à la méthadone et traitements de maintenance à la méthadone ou à la naltrexone). Si des troubles psychopathologiques apparaissent, ils témoignent en réalité d'un mauvais choix thérapeutique ou d'un traitement mal conduit²¹⁵.

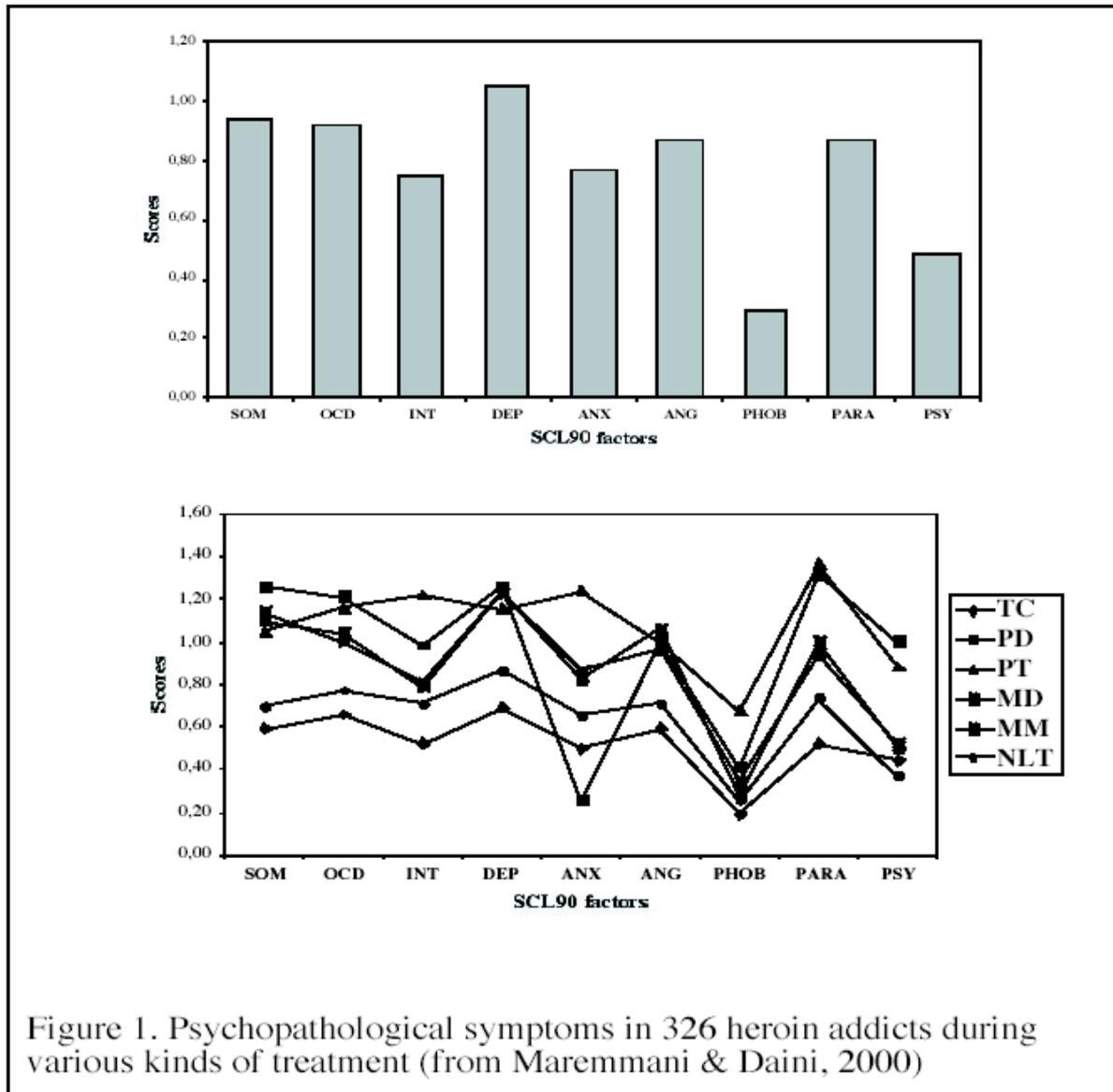
A.2. Dépendance et dimensions psychopathologiques

Mis à part l'utilisation d'items psychopathologiques uniques, la personnalité des patients dépendants est aussi étudiée en termes de profil par le Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI). Les symptômes d'anxiété ainsi que les autres traits anormaux de la personnalité sont mieux appréhendés que les symptômes psychotiques^{48,96,277-279,308}. Une personnalité de type psycho-pathologique se rencontre fréquemment (Psychopathic Deviance Scale), incluant une tendance à l'isolement et une difficulté à se prendre en charge (Depression Scale)²⁹⁸ qui peuvent être une conséquence directe de la dépendance elle-même. Les études utilisant le MMPI ne dégagent cependant pas un profil de personnalité constant, ni même des traits spécifiques de personnalité chez les dépendants. La déviance propre aux patients dépendants couvre toutes les dimensions de la personnalité à l'exception de la virilité/féminité et du repli social⁷⁰. De façon générale, il est rare que les sujets dépendants s'avèrent hautement déviants (le score de déviance de ces patients reste dans la limite d'une déviation standard dans 8 échelles sur 9) et le score moyen dépasse le seuil de deux déviations standards uniquement sur l'échelle Psychopathic Deviance Scale. Une analyse plus fine montre qu'il est possible de distinguer deux sous-catégories selon le MMPI : le profil de type I caractérisé par une déviance faible sur les dysthymies, le malaise général et les troubles de la pensée, et à l'inverse, le profil de type II est caractérisé par une déviance importante uniquement sur l'échelle Psychopathic Deviance Scale (Pd). De plus, le MMPI permet de distinguer les héroïnomanes des alcooliques. Les premiers atteignent des scores élevés sur l'échelle Hysteria (Hy), alors que les derniers ont des scores élevés sur les échelles Pd, Mania (Ma), Hy, et Psychoasthenia (Pt)¹¹⁴. Les traits de personnalité varient suivant le sexe : les femmes dépendantes sont typiquement impulsives, alors que le profil de personnalité des hommes dépendants est centré sur les caractéristiques de la dépendance, de l'autocritique et de la timidité⁷⁰.

Concernant le mode de pensée et l'interprétation de la réalité, telle l'orientation interne ou externe du locus de contrôle (LOC), il a été suggéré que la dépendance se construisait sur le besoin d'un objet extérieur comme source de réconfort. Cette attitude semble refléter l'idée selon laquelle c'est l'environnement qui contrôle les événements de la vie, plutôt que la volonté propre. Selon la théorie du LOC, le fait d'avoir un LOC interne a comme conséquence une insensibilité au renforcement qu'il soit positif ou négatif, de façon à ce que l'orientation comportementale se développe sans tenir compte des conduites d'évitement de la douleur ou de recherche de récompense (« Harm avoidance » et « reward seeking », voir plus loin Cloninger 1987) et les événements de la vie sont assumés sans autres attentes. Sur la base de la définition donnée plus haut, les sujets ayant un LOC interne sont des individus qui pensent être capables de contrôler les événements alors que les sujets ayant un LOC externe assument les événements comme étant inévitables et ne dépendant pas de leur contrôle, refusant toute importance à l'expérience¹⁹⁹. Contre toute attente, les héroïnomanes se révèlent avoir un LOC interne. Le LOC des patients dépendants peut varier en fonction des changements d'environnement mais reste, en général, stable. Les patients dépendants non traités ont tendance à avoir un LOC externe, alors qu'un glissement vers un LOC interne est observé lors de l'instauration d'une substitution par la méthadone. Ainsi le traitement à la méthadone a tendance à restaurer la structure de personnalité antérieure selon l'orientation du LOC.

En conclusion, on peut dire qu'il existe chez les patients dépendants des caractéristiques de personnalité qui constituent une norme et les classent dans une catégorie

particulière. Ils sont agressifs, dépressifs, dysphoriques, irritables, hypercritiques envers les autres, et ont des conduites socialement difficiles. Cependant, cela a peu de sens d'évaluer le comportement des dépendants non traités comme antisocial ; il faut plutôt y voir la manifestation de problèmes financiers et d'une délinquance récurrente, en relation avec l'approvisionnement en substances. Bien que les données de la littérature soient complexes et contradictoires, il apparaît un consensus sur les points suivants : 1) les manifestations dépressives sont fréquentes et sont généralement sensibles à la substitution par la méthadone, ce qui rend les patients dépendants non différents des témoins, par exemple en termes d'estime de soi et en termes d'introversion / extraversion ; 2) les troubles anxieux sont fréquents aussi bien avant que pendant un traitement à la méthadone ; 3) les troubles psychotiques sont plutôt rares.



A.3. Dépendance et troubles de la personnalité

La question de l'existence d'une relation entre l'utilisation de substances psychoactives et la personnalité a été longuement débattue. Cette hypothèse repose probablement sur le fait que la plupart des sujets dépendants ont des relations instables et présentent une personnalité déséquilibrée, ou bien ont des comportements asociaux qui les conduisent à la délinquance. A ce jour, les conduites addictives ne sont pas encore classées

dans les troubles de la personnalité ¹⁰² mais sont souvent liées à certains troubles de la personnalité. Les comportements de dépendance doivent être pris en compte dans le diagnostic, comme c'est le cas pour les troubles de la personnalité antisociale ou de type limite ^{51,122,166,182,298}.

Avant l'usage du DSM ¹, les critères diagnostiques n'étaient disponibles que pour la personnalité antisociale. Ceci laissait penser que la personnalité antisociale était le seul trouble de personnalité lié à l'usage de substances psychoactives. Comme certains traits de caractères typiques décrits dans la personnalité antisociale, telle l'impulsivité, sont aussi retrouvés dans d'autres profils de personnalité, il était logique de s'attendre à ce que le chevauchement des troubles de la personnalité et celui de l'usage de substances, soit plus important qu'on ne le pensait initialement.

Des études cliniques ont été réalisées récemment en utilisant des questionnaires semi-standardisés et semi-quantitatifs afin de pouvoir évaluer le profil de comorbidité (axe II) dans les troubles liés à la consommation de substances. Les résultats montrent qu'un pourcentage significatif de patients dépendants ont au moins un trouble de la personnalité et que la personnalité antisociale n'est pas la seule personnalité qui domine; d'autres, comme la personnalité limite, sont également fréquentes.

Selon les études, entre 25% et 91% des patients dépendants présentent au moins un trouble de la personnalité ^{13,60,244,349}. Les personnalités limitées et histrioniques sont celles le plus souvent retrouvées avec un taux de 5-65% ^{13,171} et 12-64% respectivement ¹³, puis suivent les personnalités antisociales (3-55%) ^{187,263}, puis les personnalités passives agressives ^{13,179,189}. La catégorie C du DSM est aussi fréquente avec un taux de 28%, principalement dû à des profils dépendants (35%) ^{13,263,409} ou à une prédominance de l'évitement. Bien que la catégorie A apparaisse généralement comme la moins fréquente, la prévalence des personnalités schizotypiques n'est pas négligeable (jusqu'à 41%) ¹³.

La plupart des études cliniques - hormis quelques exceptions ³⁴⁹ - rapportent les cas de sujets dépendants à l'héroïne qui font spontanément la démarche d'être hospitalisés, suite à un problème lié à la substance ; ainsi les troubles de la personnalité sont analysés en prenant systématiquement en compte l'usage de substances.

En règle générale, quand on revoit le diagnostic de personnalité limite, en excluant le critère portant sur l'usage de substances psychoactives, une grande proportion de patients ne peuvent plus être étiquetés comme ayant une personnalité limite ⁹⁵. Cette discordance peut être évitée en diagnostiquant les patients seulement après avoir établi un bilan préalable des troubles de la personnalité, sans connaître leur statut sur l'abus de substances ³⁴⁹. En dépit de cet inconvénient, l'incidence à vie des troubles de la personnalité est similaire à celle des troubles actuels : cette réalité suggère que la présence de troubles de la personnalité chez les patients dépendants n'est en réalité pas surestimée puisque l'effet de l'abus de substances est lui-même utilisé comme critère ³⁴⁹.

Concernant les troubles de la personnalité associés, selon le type de substances utilisées - alcool ou cocaïne - il apparaît que ces troubles sont plus fréquents chez les patients dépendants à l'alcool et les dépendants à la cocaïne que chez les sujets témoins ⁴⁰⁵, et également plus fréquents chez les cocaïnomanes que chez les alcooliques. D'autres auteurs rapportent une prévalence identique de troubles de la personnalité chez les alcooliques et chez les dépendants sans consommation d'alcool ³⁴⁹.

Parmi les patients dépendants à la cocaïne, la catégorie B prédomine, suivie des catégories C et A. Parmi les alcooliques (en particulier ceux avec une personnalité limite) également, la catégorie B prédomine, suivie de C puis de A. Au contraire, la catégorie C est prédominante dans le groupe contrôle. Quand l'échelle MCMI (Million Clinical Multiaxial Inventory) est appliquée, le profil de personnalité narcissique devient très important chez les héroïnomanes, alors que les alcooliques ont plutôt des profils de types schizoïdes et/ou limités ³⁴⁹. L'alcool et les substances sédatives apparaissent comme étant les objets d'abus les plus fréquents chez les sujets présentant des troubles de la personnalité ⁹⁵.

Chez les patients dépendants, certaines caractéristiques cliniques apparaissent liées aux troubles de la personnalité associés. La consommation de substances commence plus tôt et l'état général est plus faible. La relation entre les troubles de la personnalité et l'usage précoce peut être expliquée d'au moins deux façons : les sujets qui développent des troubles de la personnalité peuvent avoir des problèmes psychosociaux précoces, favorisant leur contact avec les substances ; autrement, l'usage précoce de substances conduit à des comportements chroniques qui sont par la suite désignés par troubles de la personnalité. Quand des troubles de la personnalité sont concomitants, l'état général est affaibli, mais une consommation plus longue de substances n'a pas été mise en évidence. En d'autres termes, les sujets dépendants avec des troubles de la personnalité présentent un état plus dégradé à l'instauration du traitement mais en dépit de cela, on considère qu'ils ont autant de chance de rémission que les autres ³⁴⁹.

A.3.a Troubles de la personnalité antisociale

Plusieurs études épidémiologiques, cliniques et médico-légales, ont confirmé l'existence d'un lien important entre personnalité antisociale et troubles liés à la consommation de substances ^{129,167,297}. Environ 20-40% des sujets avec des troubles liés à l'usage de substances psychoactives présentent une personnalité antisociale, et ce taux est encore plus élevé chez les sujets polydépendants ^{14,206,307}. Aucun autre trouble de la personnalité n'a une telle prévalence chez les consommateurs de substances ou n'est aussi bien documenté que la personnalité antisociale ²⁸. En outre, les troubles liés à l'usage de substances, quand ils sont diagnostiqués selon les critères du DSM-IV, sont corrélés plus fortement à la personnalité antisociale qu'aux autres troubles (axe I) ¹⁶⁷. Il n'existe aucune autre caractéristique clinique qui soit aussi bien corrélée à la personnalité antisociale que les troubles liés à l'usage de substances, principalement les troubles liés à l'alcoolisme ²⁸. En réalité, pour respectivement 90% et 93% des sujets ayant une personnalité antisociale et consommateurs de substances, l'alcool est la seule ou l'une des substances consommées abusivement ⁴⁰⁷. La plus forte corrélation est observée entre la personnalité antisociale et l'alcool, les psychostimulants arrivant en second ³⁸⁹. Cependant il n'existe pas de relation apparente entre la consommation d'alcool et la personnalité antisociale. Certains auteurs rapportent que la personnalité antisociale est plus fréquente chez les sujets dépendants à la cocaïne que chez les sujets alcooliques ⁴⁰⁵. De façon générale, on peut dire que les sujets avec une personnalité antisociale sont bien représentés chez les alcooliques quoiqu'ils constituent une minorité parmi eux. En d'autres termes, l'abus d'alcool est fréquent parmi les personnalités antisociales plutôt que l'inverse.

Les alcooliques avec une personnalité antisociale ont une dépendance à l'alcool de type II, particulièrement les hommes. Ce type de dépendance est caractérisé par une initiation précoce à l'alcool, un passage rapide à l'usage régulier, un comportement antisocial, des antécédents familiaux et un faible discernement ¹⁰.

La dimension « recherche de nouveauté » (« Novelty seeking dimension », voir plus loin Cloninger 1987) qui, comme dans la personnalité antisociale, est couramment associée à des troubles liés à l'usage de substances est une caractéristique qui distingue les alcooliques antisociaux des alcooliques ne présentant pas ce trouble. De plus, chez les alcooliques, il existe un lien entre la recherche de nouveauté et les caractéristiques de type II, qui sont, comme mentionné plus haut, caractéristiques des alcooliques antisociaux. Ainsi il semble exister un recouvrement, au moins partiel, entre la personnalité antisociale et la recherche de nouveauté, avec une convergence vers la consommation de substances ¹⁴⁵. Le trait de personnalité antisociale, quand il est unique, est bien corrélé à l'abus d'alcool, même si un véritable trait de personnalité antisociale ne peut être diagnostiqué : une étude recherchant la relation entre la personnalité des alcooliques et les caractéristiques de la consommation d'alcool montre une corrélation entre une forte consommation, l'hypophorie et un faible niveau de docilité ²⁴².

Les individus avec une personnalité antisociale sont aussi consommateurs de substances autres que l'alcool, y compris d'opiacés. La personnalité antisociale est un facteur de risque de consommation d'opiacés chez les alcooliques. En fait la personnalité antisociale est courante chez les anciens alcooliques purs qui ultérieurement deviennent des polyconsommateurs d'alcool et d'héroïne ou des sujets dépendants aux opiacés. Au contraire, les alcooliques sans personnalité antisociale semblent avoir un risque inférieur de devenir dépendants à l'héroïne. De plus, généralement (dans plus de 90% des cas), les héroïnomanes avec une personnalité antisociale ont des antécédents d'abus d'alcool précédant la consommation d'opiacés. On ne sait pas, cependant, si la personnalité antisociale est un facteur de risque pour la consommation d'opiacés chez les sujets qui n'ont pas d'antécédents d'alcoolisme ni de consommation actuelle d'alcool²⁰⁶.

Plusieurs études suggèrent que les troubles de conduite, l'équivalent chez les mineurs de la personnalité antisociale, seraient aussi impliqués dans le lien entre la personnalité antisociale et les troubles liés à la consommation de substances. La probabilité de consommation d'alcool chez les enfants avec des troubles de conduite est la même que celle des antisociaux, mais les enfants avec troubles de conduite présentent aussi un risque d'abus de tabac ou de cannabis. Les troubles de conduite sont prédictifs de la survenue ultérieure d'une personnalité antisociale et sont également un facteur de risque pour la consommation de substances^{32,307,389}.

Des études familiales ont montré que les alcooliques avec des antécédents familiaux d'abus d'alcool, ont plus de chance de présenter des traits de personnalité antisociale^{10,14}. Il n'existe aucun recoupement entre les antécédents familiaux de dépendance à l'alcool et les antécédents familiaux de personnalité antisociale. En d'autres termes, dans de nombreux cas, les sujets alcooliques ont dans leur entourage proche des personnes alcooliques mais n'ont pas de personnalité antisociale. Les enfants de sujets alcooliques présentent en général un profil comprenant : hyperactivité, troubles de l'attention, impulsivité, instabilité affective, instinct grégaire, déficit intellectuel, déficit de l'expression verbale avec de l'alexithymie, déficit des capacités d'abstraction et éventuellement des traits de personnalité antisociale¹⁴.

A.4. Personnalité et étiopathogénie de la dépendance

A.4.a Hypothèse de l'automédication pour les troubles addictifs

La psychopathologie de la dépendance est caractérisée par un désir irrésistible, mieux défini par le terme de compulsion (en anglais « craving », terme qui sera employé dans le présent document pour désigner cet état) qui comprend une composante positive, la recherche du plaisir, et une composante négative comprenant un malaise lié au manque ou la peur de la survenue de symptômes de sevrage. Même quand les patients ont entrepris une cure de désintoxication, la dépendance n'a pas disparu pour autant : en fait, une forme de manque persiste – désigné par « manque secondaire, prolongé ou psychique ». Cela caractérise seulement la composante positive du craving. Seule, cette composante disparaît après désintoxication alors que la composante négative persiste comme résultant du processus aigu de sevrage. Au cours du sevrage secondaire, la recherche de substances est guidée par un craving positif, et non par un symptôme physique de manque qui correspond au craving négatif. Cette conduite positive devient très importante et persiste après le dernier épisode de prise de substance. On peut émettre l'hypothèse que ce craving résiduel n'est rien d'autre que l'expression de ce qui a précédé l'abus de substance et qu'il est le substrat sur lequel l'usage de substances s'est développé. D'après cette hypothèse, le sevrage secondaire n'est qu'une condition psychique qui a précédé l'usage de substances et qui réapparaît en l'absence de substance, durant la phase qui suit la désintoxication^{228,230,242}.

Le sevrage secondaire partage, avec certains troubles psychiatriques, le fait qu'il ne soit qu'accidentellement identifié dans une condition particulière, celle de la dépendance à une substance, et en étant différencié de cette dernière qu'une fois que la désintoxication est

terminée. Dans ces circonstances, la dépendance apparaît comme étant une complication d'un autre trouble psychiatrique. Le craving, qui survient en l'absence de produit, existe déjà virtuellement parlant, avant que le dépendant potentiel n'ait essayé la substance. Quand le dépendant potentiel se trouve en présence de substances, sa prédisposition au craving, basée sur le soulagement de symptômes psychopathologiques, se transforme en réel craving et les comportements liés à la dépendance s'installent.

Khantzian a avancé l'hypothèse de l'automédication des troubles addictifs avec une référence particulière à l'héroïne et la cocaïne¹⁷⁰. Il a suggéré que les effets des substances psychoactives interagissent avec les symptômes psychiatriques, contraignant ainsi les individus à avoir recours eux-mêmes aux substances tant qu'une sorte de propension subsiste. Les sujets choisissent eux-mêmes les substances à utiliser en fonction de la structure de leur personnalité et de ses problèmes. En accord avec cette théorie, les traitements par les antidépresseurs devraient réduire le craving pour l'héroïne chez les héroïnomanes³⁹⁵. Concernant les psychostimulants, les sédatifs et les opiacés, de nombreuses observations ont montré jusqu'à présent que l'abus de substances n'est rien d'autre qu'une tentative de traiter le malaise mental sous-jacent. Il subsiste cependant un désaccord sur le fait qu'un traitement efficace sur les troubles psychiatriques associés (tels que la phobie ou la dépression) devrait aussi contrôler la dépendance. Rounsaville et ses collègues ont été les premiers à annoncer que leurs résultats cliniques confirmaient l'hypothèse de Khantzian et Wurmser selon laquelle les sujets dépendants à l'héroïne ont recours aux opiacés pour soulager leur malaise mental³¹⁹.

Dans l'ensemble, ils soutiennent la thèse que l'usage de substances psychoactives n'est pas l'expression d'une attitude de recherche de nouveauté, ni de recherche d'euphorie ni un comportement autodestructeur. De leur point de vue, cela s'apparente à une attitude d'automédication contre des sensations désagréables et des émotions conduisant au malaise. Cette stratégie est vouée à l'échec, entraînant des risques associés et des complications à long terme, mais les substances psychoactives peuvent être utiles pour contrôler ce qui par ailleurs pourrait être ressenti comme insupportable et dévastateur.

Pour citer Silvestrini qui a discuté la question de la dépendance comme étant secondaire à un trouble psychiatrique : « ce qui est en réalité important n'est pas de savoir si les maladies psychiatriques sont les causes ou les conséquences d'abus de substances mais de témoigner que la dépendance elle-même compte souvent moins que le phénomène psychique sous-jacent »³⁴⁴. Le substrat psychopathologique est plus important que ses complications en termes d'étiopathogénie, prévention et traitement. En particulier, le risque de rechute résulte directement de la persistance du substrat.

A.4.b. Le rôle des effets subjectifs : l'hypothèse d'auto-sélection

En illustrant son hypothèse d'automédication, Khantzian met en avant l'idée de la spécificité des effets de l'auto-médication, qui varient en fonction de la personnalité du consommateur et des propriétés pharmacologiques de la substance.

Une des définitions du tempérament est : « une façon d'être, de penser, de réagir aux circonstances et envers les autres, une façon de répondre aux substances et aussi aux substances psychoactives »³⁴⁴. Les effets d'une substance dépendent à la fois de ses propriétés intrinsèques et de la réactivité du consommateur. C'est l'association entre le sujet et la substance qui détermine les effets de la substance. Certains individus deviennent dépendants aux effets agréables des substances alors que d'autres ne le deviennent pas, dans la mesure où ils ne ressentent pas les mêmes effets. Les raisons de cette différence sont à interpréter comme des différences de structure de personnalité¹⁷⁰.

Pour ce qui est des psychostimulants, par exemple, certains avancent que ce sont leurs propriétés analeptiques qui génèrent véritablement la dépendance parce qu'elles permettent de surmonter la lassitude et la sensation de vide consécutif à un état dépressif. Il a également été avancé que l'utilisation des psychostimulants augmentait l'estime de soi et l'assurance et que

certains avaient recours à la cocaïne pour supporter un mode de vie hyperactif, comme si cela leur garantissait une totale indépendance.

Khantzian souligne que le souvenir qu'ont les dépendants d'effets subjectifs de la cocaïne est un exemple de leur hypersensibilité à d'insupportables et intenses stimuli, ou à la conscience d'une dégradation de leur comportement. Ainsi, ils recourent à leur substance préférée pour se procurer par eux-même un soulagement rapide de leur malaise.

La cocaïne peut produire des effets différents selon les sujets. Les personnes qui développent une paranoïa après une prise de cocaïne ont des scores élevés sur les échelles de Perceptual Aberration Scale et de Magic Ideation Scale, deux indices de prédispositions psychotiques. Il en résulte que la paranoïa induite par la cocaïne n'est pas juste due à un surdosage de cocaïne mais reflète plutôt une prédisposition psychotique, en rapport avec des effets qui diffèrent suivant les sujets³²⁶.

Des différences entre effets subjectifs de la marijuana ont été également étudiées, en termes de prédisposition génétique d'une part et de facteurs environnementaux d'autre part. Deux tableaux de réactions aiguës à la marijuana ont été définis : le premier comporte des symptômes désagréables tels que la confusion, la suspicion et l'agitation ; le second comprend des effets plaisants de type euphorie, créativité, loquacité, extraversion, vitalité. Comme prévu, les typologies sont en accord avec les caractéristiques de la consommation de marijuana. Ceux qui ressentent des effets plaisants après avoir essayé la marijuana seront probablement enclins à l'utiliser de nouveau^{100,264}. Ceux qui ont eu une mauvaise première expérience présenteront moins de probabilité de recommencer. Les effets subjectifs de la marijuana sont cohérents avec le renforcement lié à sa prise et cette dernière est corrélée avec le niveau d'utilisation. Les sujets qui ont essayé la marijuana et qui ultérieurement n'en reprennent pas, décrivent des effets aigus moins plaisants ou neutres¹⁰⁰. A l'inverse, les consommateurs réguliers décrivent les effets aigus comme très agréables. En conclusion, il existe un lien entre la qualité des effets subjectifs, le comportement de renforcement et le profil d'utilisation.

Des recherches identiques menées sur l'abus d'alcool montrent que les différents effets subjectifs induits par l'alcool sont liés aux différents profils d'utilisation. Dans un contexte expérimental, les sujets qui apprécient plus l'alcool que le placebo, rapportent une plus grande euphorie et vitalité induites par l'alcool que ceux qui aiment l'alcool autant que le placebo, qui rapportent des sensations émoussées du même type. Là encore, les effets subjectifs conditionnent l'usage de la substance⁸⁵.

A.4.c. Recherche de sensations et absence de satisfaction : qu'est-ce qui est trop peu ou trop ?

Les comportements de recherche de sensations et de recherche de nouveauté deviennent un phénomène fréquent chez les adolescents et les jeunes adultes. L'excitation doit sans doute être considérée comme un besoin basique de l'adolescence normale, mais un nombre croissant de jeunes semble rechercher des expériences extrêmes, dangereuses, souvent auto-destructrices, au détriment de sources de stimulation et d'expériences liées à des satisfactions plus ordinaires. Des sensations désagréables comme l'ennui ou le vide peuvent conduire les jeunes à de nouvelles formes d'excitation passant par des conduites dangereuses telles que la transgression des règles, les rapports sexuels non protégés, ou autres conduites qui appellent des émotions plus fortes. Les stimulations intenses sont considérées comme faisant disparaître la sensation de vide émotionnel. Selon Zuckermann, les individus à la recherche de sensations s'attachent à rechercher des émotions fortes, à tout prix et par tous les moyens, au point que les sensations fortes deviennent un besoin de base de leur personnalité⁴¹¹. De façon similaire, Cloninger a identifié les attitudes de recherche de nouveauté comme étant un trait de tempérament^{61,62}.

Zuckermann suggère que le comportement de recherche de sensations peut s'expliquer par la variabilité des degrés d'excitation de base, en particulier son niveau d'activité et de

réactivité. L'excitation optimale devrait correspondre à un niveau optimum de satisfaction; quand un individu se trouve en dessous de son seuil optimal, le comportement de recherche de sensations est un moyen de faire face à la perte de satisfaction. Zuckermann souligne à quel point l'intensité de la stimulation recherchée est essentielle à la dynamique de la recherche de sensations ; elle s'avère dépendre parallèlement de l'intensité du manque de satisfaction^{410,411}.

Au plan génétique, une relation a été établie entre la recherche de sensation et le gène du récepteur D4 de la dopamine²⁹. D'une part, ceci indique que le comportement de recherche de sensations est structurellement déterminé, d'autre part cela suggère qu'il est l'expression d'un fonctionnement dopaminergique qui est considéré comme la base anatomique de la satisfaction. La dimension « recherche de nouveauté » qui ressemble à la recherche de sensation, est elle-même liée au système dopaminergique. Les sujets avec des caractéristiques de recherche de nouveauté ont un niveau d'activité dopaminergique élevé comme en témoigne l'augmentation de la sécrétion de l'hormone de croissance ou l'augmentation de l'inhibition de la sécrétion de prolactine après l'administration de bromocriptine¹¹⁷. Il a également été avancé que les conduites à risque représentent une forme non chimique de recours à une stimulation pour contrebalancer des épisodes dépressifs^{99,375}.

Le comportement de recherche de sensation est, au niveau de la personnalité, un des facteurs de risque d'abus de substances. La recherche de nouveauté, telle que définie par le questionnaire Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ), est aussi prédictive d'une consommation de substances ; ce questionnaire permet de distinguer les sujets dépendants des non-dépendants et se rattache à un abus précoce de substances¹⁴⁵. Les autres marqueurs sont la déviance sociale, la faible maîtrise de soi, la faible capacité d'évitement de la douleur, la forte indépendance et l'intolérance à la frustration³⁵. Mis à part ces caractéristiques, le comportement de recherche de sensations doit être envisagé comme un signe d'hyperthymie ou de cyclothymie. La recherche de sensations semble, en réalité, compatible avec l'exaltation de l'humeur et il se peut que le besoin de stimulation chez les sujets bipolaires pendant les phases d'exaltation de l'humeur, résulte d'une très forte réactivité structurelle aux stimuli agréables. Une autre hypothèse est que durant les états dépressifs, les mêmes sujets sont conduits à renouveler le même type de stimulation en raison d'un souvenir fortement mémorisé d'expériences agréables. D'après cette interprétation, la recherche de sensations est un moyen de compenser l'absence de satisfaction.

A.5. La psychologie de la dépendance : évolution des modèles théoriques

A.5.a. Théories psychodynamiques

Les premières observations sur la dynamique de la dépendance aux substances s'appuient sur un trait narcissique défini comme étant une orientation comportementale tournée vers soi-même comme principale source de satisfaction. Le narcissisme est considéré comme favorisant un développement pathologique de l'Ego, et caractérisé par une régression vers le stade oral auquel les sujets semblent rester attachés. Glover¹²³ fait référence à un modèle dynamique d'auto-adaptation aux conflits, centré sur la régression, alors que Rado²⁹⁵ formule le nouveau concept de pharmacothymie. Glover reconnaît que la dépendance à l'alcool est au cœur d'une dynamique régressive dans laquelle les sujets cherchent à se réfugier dans un monde imaginaire. La voie vers la dégradation psychosociale débute avec une frustration, si bien que le recours à l'Ego est la source la plus simple de satisfaction. La persistance de la consommation d'alcool contribue à attacher les sujets à cette méthode narcissique d'évasion. Un cercle vicieux allant de l'auto-punition par la consommation d'alcool à la réponse négative de l'entourage conduit à un nouveau comportement d'auto-préjudice et donc à un nouvel épisode de consommation d'alcool.

Rado pensait que la dépendance aux substances psychoactives était un trouble spécifique et l'a baptisé « pharmacothymie » ; un point important de la pharmacothymie est

ce qu'il appelle la « tolérance à l'euphorie ». La pathogénie de la pharmacothymie débute au moment où les substances psychoactives sont utilisées pour contrôler certains malaises psychiques sous-jacents de type dépressif (anti-euphoriques). Dans l'étape suivante, un cercle vicieux s'établit, au cours duquel un rétrocontrôle négatif de l'environnement conduit à nouveau à la prise de substances. Pour ce qui concerne la nature de la pharmacothymie, Rado convient que le narcissisme en est un élément fondamental .

Tiebout a revu plus tard le concept de pharmacothymie en utilisant une approche descriptive différente ³⁶⁵. Il se concentre sur ce qu'il a appelé « la barrière », un instrument de défense inconscient contre le malaise psychique, la sensation de vide, la vulnérabilité et l'anxiété-panique. Chez les sujets non dépendants à l'alcool, les barrières sont incomplètes et souples alors que chez les dépendants à l'alcool potentiels, elles sont plus fermes en raison de troubles psychiques sous-jacents et elles sont sources de malaise (en rapport avec une auto-protection insuffisante). La consommation d'alcool génère des sentiments de force, d'accomplissement, de vitalité en remplaçant l'anxiété et l'impuissance. L'alcool devient alors un moyen de défier les barrières et témoigne d'un malaise souterrain en accord avec la théorie de Rado. Au plan thérapeutique, c'est seulement quand les barrières ont été neutralisées que l'usage de l'alcool peut être considéré comme nocif. C'est au thérapeute de guider le patient vers la neutralisation des barrières par la reconnaissance de leur rôle défensif et du malaise sous-jacent, ainsi que du rôle secondaire de la consommation d'alcool. Plus tard, Krystal et Raskin ont prétendu que les sujets dépendants n'étaient pas capables de se prendre en charge et de contrôler leurs sentiments envers eux-mêmes et les autres, en raison de structures défensives importantes et rigides qui s'expriment par des comportements comme le déni et le détachement ¹⁹⁵.

Au même moment, d'autres auteurs défendent l'idée que le narcissisme et les autres troubles psychiques sont des causes d'anxiété au moment du passage à l'âge adulte ^{54,115}. Contrairement à la théorie précédente, la priorité est donnée à l'Ego plutôt qu'à l'objet de la dépendance (Ego-psychology vs. Id-psychology). De plus, l'attention des chercheurs se déplace des concepts de conduite et de conflit vers un concept plus large et plus complexe, celui de la structure de l'Ego, du contrôle des affects, du comportement et des relations avec le monde extérieur. La suggestion que l'abus de substances provient de la psychopathologie sous-jacente a été confirmée par Wurmser et Khantzian durant l'ère d'épidémie d'addiction qui a débuté dans les années 1970 ^{169,402}. Parallèlement aux théories de Glover et Rado sur la dépendance à l'alcool, Wurmser considère la dépendance en général comme une sorte de trouble narcissique. La dépendance se développe en plusieurs étapes, débutant par des échecs relationnels qui évoluent vers une conduite de sur-affectivité en réponse à une sensation de vide. La recherche de satisfaction se tourne alors vers l'Ego et l'usage de substances psychoactives est un des moyens permettant d'accomplir la régression affective. En accord avec ce qu'avait déjà proposé Tiebout, l'utilisation de la substance, d'après Wurmser, doit être interprétée comme une dynamique régressive. La nouveauté concernant la dépendance, proposée par Wurmser et Khantzian est que les substances psychoactives doivent être considérées comme des outils pour progresser c'est-à-dire pour s'opposer à la régression. En d'autres termes, les substances psychoactives compensent le malaise psychique qui a conduit à la régression.

Khantzian a par la suite formulé convenablement l'hypothèse d'automédication, partiellement avancée auparavant par Kohut ¹⁸¹. Khantzian met en avant le rôle compensateur de l'usage de substances. La dépendance est considérée comme étant due à une insuffisance d'attention envers soi-même et l'abus compense les déficits structurels de personnalité. En termes psychodynamiques, de tels déficits de personnalité sont considérés comme provenant d'un trouble narcissique dans les relations avec les autres. Khantzian souligne l'importance des récurrences dans l'interprétation de la pathogénie de la dépendance et ultérieurement dans la définition de l'objectif thérapeutique. En réalité, aussi longtemps qu'une thérapeutique peut être conduite en cohérence avec la nature des troubles à traiter, le but du traitement de la dépendance devrait être de s'opposer à la récurrence de consommation de substances, ce qui est

une caractéristique différente de la dépendance elle-même ¹⁷⁰. Une des conséquences de l'hypothèse de l'automédication de Khantzian est le concept d'auto-sélection (comme Wieder et Kaplan l'ont en réalité anticipé en l'appelant « phénomène du choix de la substance » et Milkman et Frosch qui ont utilisé l'appellation d'« abus préférentiel »). En termes de psychodynamie, on peut dire que le choix de la substance reflète une préférence dans le mode d'auto-défense ^{162,246,385}.

A.5.b. Au-delà de la psychodynamie

Dans les années 1970, les théories psychanalytiques ont été revues à la lumière du développement de la connaissance sur la pharmacologie des substances psychoactives. Les auteurs de cette période posaient l'hypothèse selon laquelle la dépendance résultait d'une combinaison entre les troubles affectifs liés à l'environnement, le déficit de personnalité et la puissance addictive de certaines substances. D'un autre côté, les comportementalistes mettaient en avant une interprétation sur la dépendance à l'alcool, différente mais non contradictoire : la consommation de substances est le résultat de l'incapacité à affronter des situations embarrassantes. L'issue thérapeutique pour rompre le cercle vicieux de la dépendance est d'apprendre aux individus comment appliquer des stratégies adéquates pour faire face. La méthode consiste à simuler une exposition aux stimuli déclenchants qui généralement entraînent une réaction pathologique, ce qui permet aux thérapeutes et aux patients de travailler ensemble pour résoudre le problème. Le patient apprend comment avoir recours à différentes stratégies de prise en charge et le thérapeute l'aide à les mettre en pratique ²⁵.

Les récentes découvertes dans la neurobiologie du renforcement, de la dépendance et de la tolérance ont remis en question la validité de la théorie de l'automédication. Quoiqu'il en soit, Khantzian avait déjà révisé sa théorie en la resituant dans le contexte plus large du modèle psychosocial selon lequel les substances ont un rôle d'instruments d'automédication, seulement jusqu'à un stade ultime où il devient impossible de les gérer. En réalité, les propriétés addictives de certaines substances n'apparaissent pas nécessairement centrées sur une dynamique d'automédication selon laquelle les substances contrebalancent le malaise psychique, ni sur l'obtention d'effets subjectifs agréables. La caractéristique essentielle de la dépendance devrait plutôt être reconnue comme étant son pouvoir de renforcement des comportements appétitifs. Par exemple, l'effet anxiolytique du diazépam chez les sujets anxieux ne veut pas nécessairement dire que le diazépam sera consommé de façon compulsive à des doses de plus en plus fortes. Si l'hypothèse de l'automédication était correcte, le potentiel thérapeutique des anxiolytiques sur un substrat d'anxiété devrait prédire le développement d'une dépendance aux anxiolytiques. Les sujets qui, dans un protocole en double aveugle, ont la possibilité de choisir entre des doses subliminales de cocaïne ou de placebo, auront tendance à manifester une préférence (en aveugle) pour la cocaïne, bien qu'aucun effet euphorique subjectif ait jamais été rapporté ¹⁰⁵. En d'autres termes, la relation entre le fonctionnement psychique et l'action des substances psychoactives n'est pas entièrement liée à des effets subjectifs. Une telle donnée contredit le raisonnement de Khantzian sur l'hypothèse de l'auto-sélection ^{25,170,372}.

A.6. Dépendance et troubles bipolaires

Le groupe d'investigateurs PISA-SIA (Study and Intervention on Dépendances) du département de psychiatrie de l'université de Pise en Italie, a construit au cours des dernières années une théorie, de type « evidence-based », selon laquelle les troubles bipolaires sont un risque de dépendance à l'héroïne et plus généralement de dépendance aux substances psychoactives.

Les troubles psychiatriques associés influencent le début, l'évolution et le pronostic des troubles de la dépendance ainsi que l'observance aux traitements des patients dépendants ^{237-239,372}. En règle générale, 50-60% des patients dépendants peuvent être

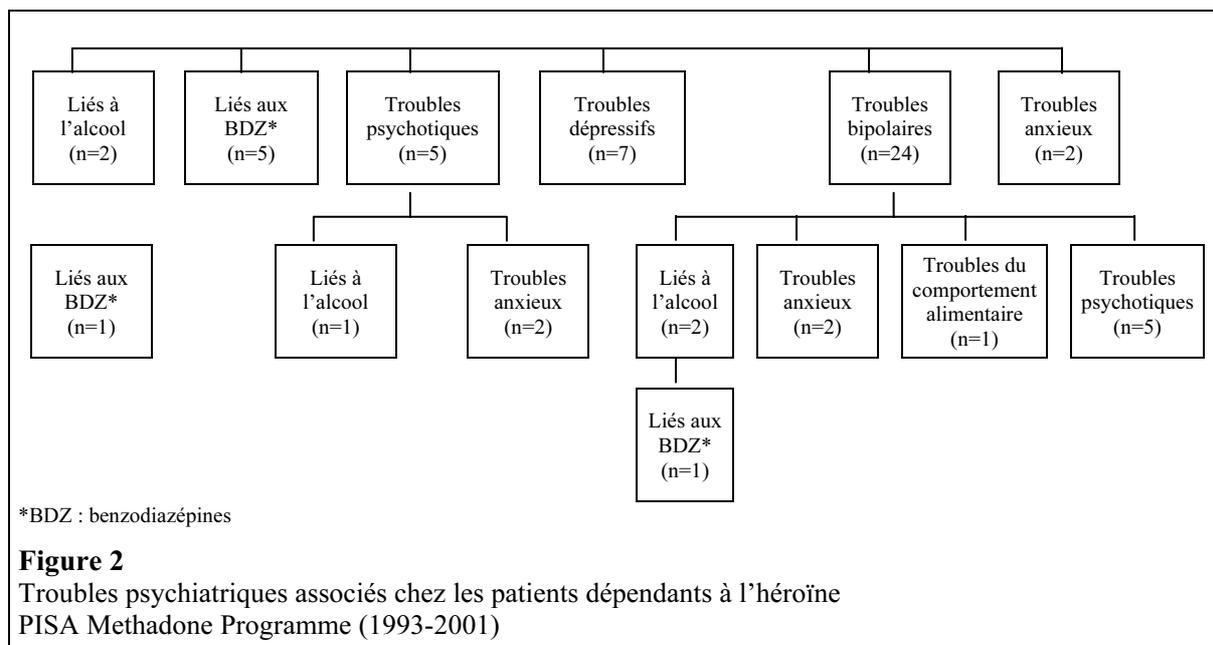
étiquetés DD (troubles de l'humeur, troubles anxieux, psychoses chroniques, alcoolisme, syndromes agressifs, troubles de la personnalité, troubles à caractères somatiques)^{142,276,321}. Le trouble associé le plus fréquemment retrouvé est le trouble de l'humeur. Un héroïnomanie sur trois présente un trouble de l'humeur associé^{93,200,304,324,332,352,383,386}. Sur le versant de l'exaltation, les syndromes maniaques sont plutôt rares alors que l'hypomanie apparaît comme épisode dans 0,9% des cas, et comme diagnostic de trouble à vie dans 7% des cas^{251,252,320}. On peut se demander si la dépendance aux opiacés peut être considérée comme une pratique perverse d'automédication. Les opiacés ne semblent pas induire de dépression ; à l'inverse, ils calment les sentiments dépressifs. Si cela s'avère exact, l'héroïne n'est pas consommée pour produire une sensation d'euphorie mais pour combattre la dysphorie. Avec le temps, la pratique de l'automédication va ressembler à l'état diabétique au cours duquel les patients ont des compulsions pour les aliments sucrés : de la même façon que les diabétiques qui surconsomment risquent le coma métabolique, les sujets dépendants perdent le contrôle de leur comportement quand la dépendance s'installe.

Comme mentionné plus haut, les investigateurs de l'étude PISA-SIA avancent un point de vue différent : les sujets qui sont le plus enclins à avoir des comportements à risque sont ceux qui ont le plus de chance de devenir dépendants. Chez les sujets avec des conduites à risque, il existe en général un tableau de troubles bipolaires.

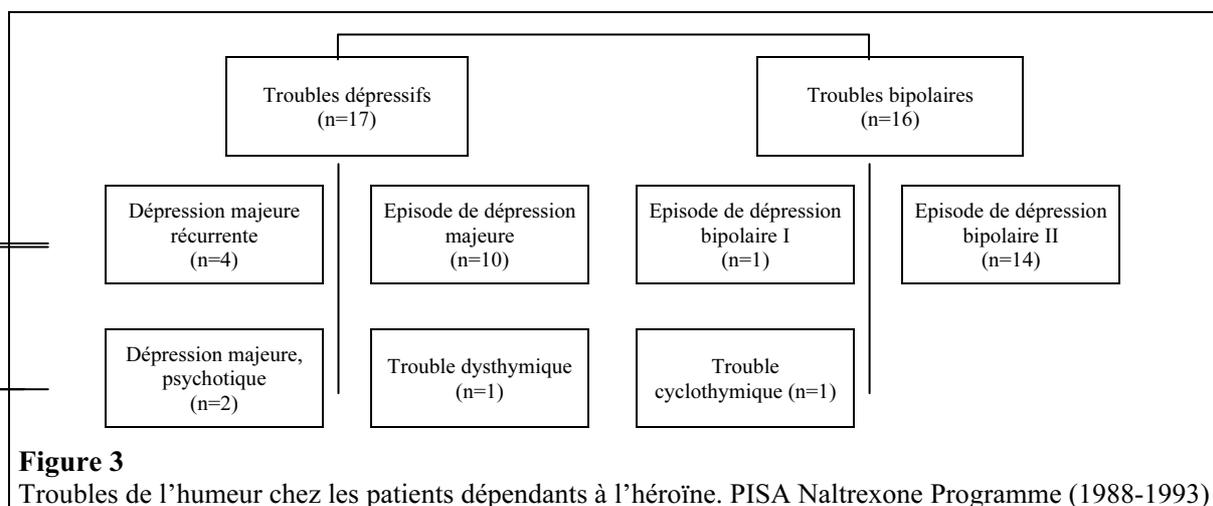
L'évaluation des données collectées de 1993 à 2001, lors de l'étude PISA-Programme de Maintenance par la Méthadone, montre que la moitié des patients traités présentaient un trouble psychiatrique associé. Les formes les plus courantes étaient les troubles bipolaires I (55,6%), les troubles unipolaires dépressifs (13,4%) et les troubles psychotiques (11,2%). 20% de l'ensemble des sujets présentaient une dépendance à l'alcool ou aux benzodiazépines. Ces deux dernières dépendances constituent un signe de DD, car elles sont considérées comme s'étant développées sur un terrain de troubles psychiatriques non traités ou mal traités (troubles bipolaires ou troubles de panique). La grande prévalence des troubles bipolaires peut être expliquée par le fait que la majorité des patients se trouvaient dans un contexte de soins psychiatriques²²⁴. Il a été prouvé par ailleurs que les sujets présentant un trouble bipolaire appartenaient à une catégorie à risque important pour l'abus de substances^{41,144,251,391}.

Dans nos résultats, 28% des sujets bipolaires, 33% des psychotiques, et 11% des sujets anxieux avaient également un ou deux autres troubles psychiatriques (Figure 2). Entre 1988 et 1993, d'autres patients ont été inclus dans un programme de maintenance par la naltrexone et 65% d'entre eux ne présentaient aucun symptôme psychiatrique. Les troubles les plus fréquents étaient les troubles bipolaires (51,8%) et des épisodes uniques de dépression majeure (26,9%). La dépression majeure unipolaire et récidivante était rare et dans tous les cas, il s'agissait de troubles instables évoluant souvent dans le temps vers des troubles bipolaires II²¹⁴ (Figure 3).

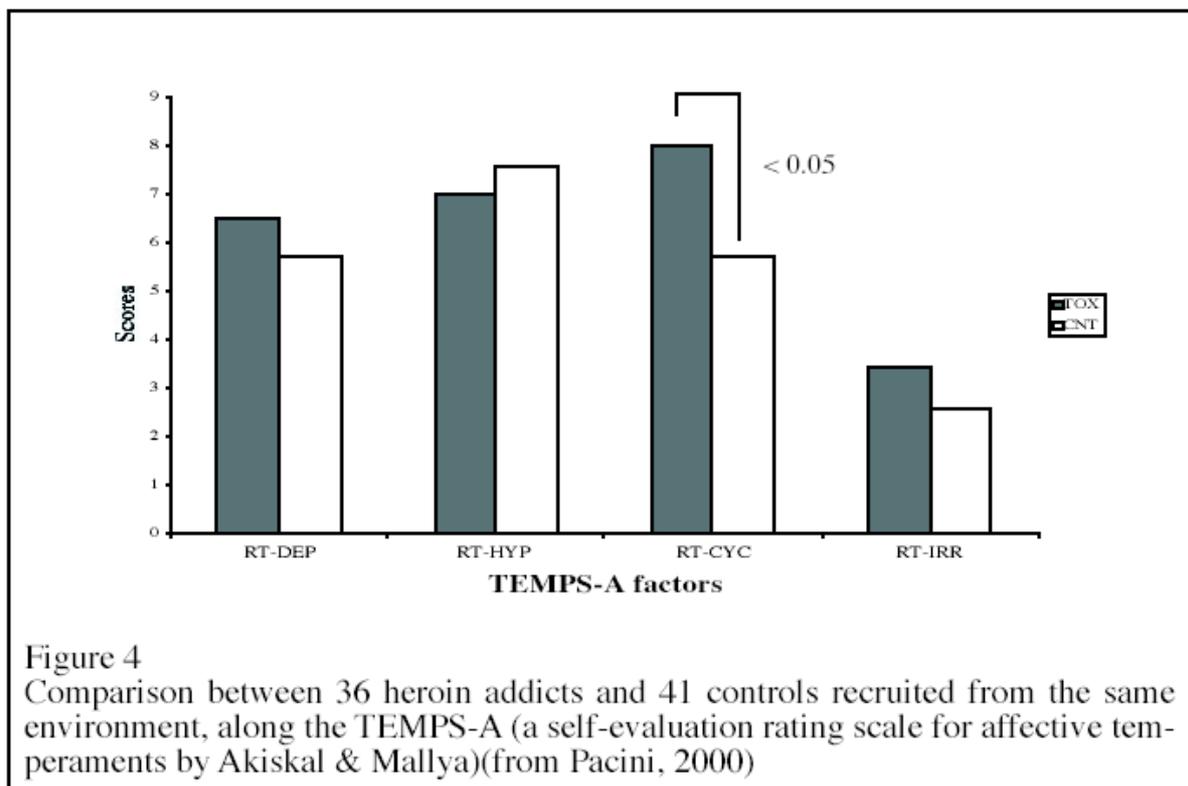
Ainsi, le type de traitement dans lequel les sujets peuvent être inclus apparaît refléter la sévérité de la maladie addictive. Les patients avec des troubles bipolaires I présentent en général des troubles addictifs si sévères associés à des troubles de l'humeur, qu'ils ne peuvent recevoir qu'un traitement par la méthadone. A l'inverse, les patients avec des troubles bipolaires II sont moins sévèrement atteints en ce qui concerne la dépendance et les troubles de l'humeur. C'est pourquoi ils peuvent recevoir avec succès un traitement par la naltrexone, qui, en règle générale, convient aux sujets qui ne sont pas sévèrement dépendants et principalement à ceux qui ne manifestent qu'un craving de faible intensité^{231,301,342}. A la lumière de ces résultats, nous concluons que la dépression majeure unipolaire récidivante n'est probablement pas le diagnostic le plus fréquemment posé chez les héroïnomanes. Il en résulte que la dépendance à l'héroïne ne peut plus être considérée comme une pratique perverse d'automédication. Il pourrait y avoir un lien entre les troubles bipolaires et la dépendance : les troubles bipolaires peuvent être considérés comme un facteur de risque pour l'abus de substances. En réalité, les sujets avec des troubles bipolaires tombent dans la délinquance, la promiscuité sexuelle et les comportements impulsifs. Ces sujets sont par conséquent les plus susceptibles de rechercher les drogues dures.



Dans cette optique, la prédisposition à l'abus de substances se retrouve dans l'ensemble du spectre des troubles bipolaires. En réalité, l'abus de substances se retrouve non seulement chez les sujets avec des troubles bipolaires axe I mais aussi chez des sujets dont le tempérament affectif lui-même est un facteur de risque de développer des troubles bipolaires graves. En fin de compte, des risques élevés émergent aussi dans la catégorie B des troubles de la personnalité qui sont caractérisés par une large symptomatologie et par un chevauchement avec les signes clinique des syndromes bipolaires. Finalement, d'après la même hypothèse, les traits de personnalité qui ont été régulièrement considérés comme des troubles bipolaires tels que la recherche de nouveauté décrite par Cloninger, devraient aussi indiquer une probabilité plus importante de survenue de problèmes liés à l'usage de substances. La propension à consommer des substances doit être interprétée comme aussi aspécifique qu'un comportement à risque, et ceci est aussi vrai pour ceux qui consomment diverses autres catégories de substances psychoactives comme les cannabinoïdes ou les stimulants.



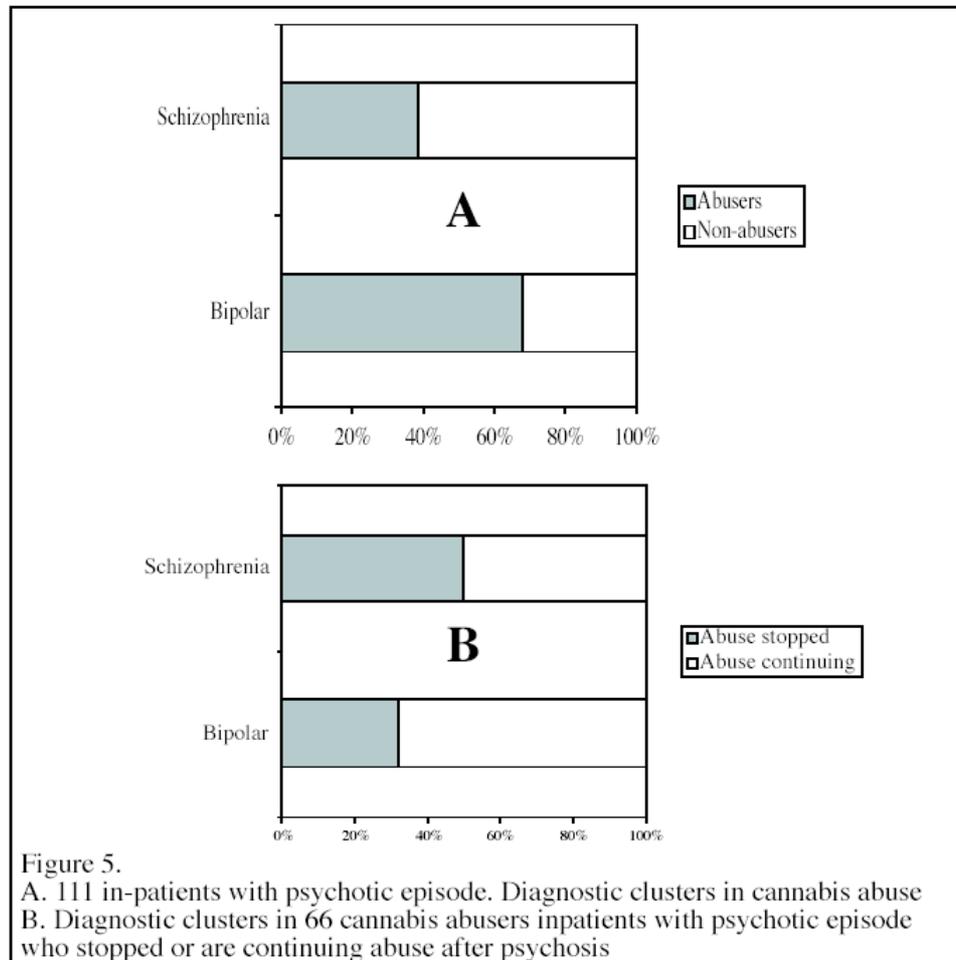
Certains héroïnomanes qui ne présentent aucun trouble majeur de l'humeur peuvent être considérés comme ayant un tempérament affectif. En comparant à l'aide de l'échelle TEMPS-A (une échelle d'auto-évaluation du tempérament émotionnel, définie par Akiskal et Mallya ⁸) des sujets dépendants à l'héroïne et des sujets témoins évoluant dans le même environnement, il a été trouvé que le profil cyclothymique était prédominant chez les héroïnomanes. Les dépendants avaient un score moyen de 8/17 (47,05%) sur l'échelle cyclothymique (vs. 6/17, 35,29%) ²¹⁴. En d'autres termes, les sujets dépendants à l'héroïne présentaient plus un profil cyclothymique que les sujets témoins (Figure 4). Parmi ces sujets, les tempéraments cyclothymiques et irritables étaient les plus fréquemment prédominants ²⁷¹. Un tempérament hyperthymique dominant signifie une plus forte probabilité d'abus d'alcool que chez les dominants dépressifs, cyclothymiques ou de tempérament irritable (la dominance du tempérament dépend de la synthèse des scores de différentes échelles, si bien qu'un sujet qui a la plus grande différence avec la moyenne de l'échantillon est considéré comme dominant) ; quand on prend en compte uniquement les tempéraments émotionnels extrêmes qui sont classés juste en dessous des principaux états émotionnels en termes d'importance des symptômes, la seule différence qui apparaît est au niveau de l'échelle d'irritabilité. Un tempérament extrême est enregistré quand le score des sujets est au-dessus d'un seuil correspondant à +2 déviations standard par rapport à la moyenne du score de la population générale.



Dans une importante cohorte de 1010 sujets avec des troubles psychiatriques, il a été trouvé au moyen d'une évaluation par l'échelle TEMPS-A de Akiskal et Mallya et d'un questionnaire sur les habitudes de consommation de substances, que les tempéraments hyperthymiques et irritables étaient des facteurs de risque. Plus le score est élevé sur l'échelle d'hyperthymie, plus le risque d'abus d'alcool est important.

Le même lien a également été observé avec les cannabinoïdes ²¹⁸. Des patients psychotiques chroniques, dépendants ou non au cannabis, ont été comparés en termes de caractéristiques cliniques et de sous-groupes de diagnostic (tempérament émotionnel vs. tempérament de type schizophrène). La consommation de cannabis était identifiée en termes de consommation passée ou consommation actuelle (passé et présent). Les consommateurs de

cannabis présentait une moindre labilité émotionnelle et un niveau de violence plus élevé, et ils appartenait le plus souvent à la catégorie émotionnelle. Le diagnostic le plus fréquent chez les consommateurs de cannabis était le trouble bipolaire I, la phase présente étant maniaque, dépressive ou mixte. Conformément à ce qui a déjà été dit pour l'abus d'héroïne, l'usage de cannabis est plus probable chez les patients bipolaires que chez les schizophrènes. De plus, les troubles bipolaires sont plus fréquemment diagnostiqués chez les patients ayant des antécédents de consommation de cannabis. Les patients bipolaires ont tendance à maintenir leur consommation même en présence d'un épisode psychotique aigu (Figure 5).



L'abus d'alcool est connu depuis longtemps pour être une forme de compliance aux phobies sociales. Il a été noté, en fait, que les sujets présentant des phobies sociales et abusant d'alcool étaient différents de ceux ne consommant pas d'alcool en termes d'antécédents familiaux et de troubles bipolaires II. Ceci confirme encore le lien entre les troubles bipolaires et l'abus de substances²⁸¹.

Il existe aussi une très grande propension à la conduite à risque chez les patients dépendants. Les dépendants bipolaires semblent avoir, plus que les sujets dépendants ordinaires, un risque important de contracter des infections à VIH. Historiquement, les hommes homosexuels et les sujets qui s'injectaient des substances étaient les sujets présentant le plus de risque d'avoir des infections, mais les hétérosexuels présentent aussi des risques importants. Des sujets VIH-positifs avec un antécédent de dépression ont été comparés à des sujets VIH-négatifs afin de tenter d'identifier la présence de troubles bipolaires. Des antécédents familiaux d'alcoolisme ou d'autres sortes d'abus sont plus fréquents chez les patients VIH-positifs, de même qu'un contexte de troubles bipolaires II chroniques (78%) pouvant être associés à un tempérament cyclothymique (52%) ou hyperthymique (35%). Aucune autre différence n'a été trouvée en termes cliniques, comme l'origine de l'infection

(injection, homosexualité, autre). Ces données suggèrent que les caractéristiques prémorbides d'hyperthymie et de cyclothymie peuvent rendre ces sujets à risque de comportements dangereux (échange d'aiguilles, prostitution), comportements spécifiquement en rapport avec les infections à VIH²⁸⁰.

Sur la base de ces données qui n'ont pas été contredites à cette date, on peut avancer l'hypothèse que les troubles bipolaires sont un facteur de risque pour les conduites dangereuses. Les profils de tempérament qu'ils soient de type dominant ou extrême, représentent des facteurs de risque pour la consommation de substances dans des populations non cliniques. En termes cliniques, les troubles bipolaires de types I et II sont les conditions les plus fréquentes de DD parmi les sujets dépendants à l'héroïne et les psychotiques chroniques consommateurs de cannabis. La différence entre les héroïnomanes et les sujets témoins réside dans les dimensions de la bipolarité du tempérament. Une autre hypothèse est que sur un plan génétique, les troubles bipolaires, les attitudes antisociales et l'abus de substances dérivent tous du même substrat.

A.7. Traitement des troubles de la personnalité au cours du traitement de maintenance par la méthadone

Treece et Nicholson ont confirmé que certains traits de personnalité nécessitent de fortes doses de méthadone au cours de la phase de stabilisation, alors que d'autres sujets ont besoin de doses plus faibles. Les sujets traités par la méthadone ainsi que les « dépendants de la rue » (« street-addicts » en anglais) sont classés en trois groupes en fonction de leur catégorie de troubles de la personnalité, plus un quatrième groupe pour les dépendants sans troubles de la personnalité. Les street-addicts étaient recrutés par le biais d'un journal de petites annonces. La catégorie A, regroupant les personnalités schizoïdes, schizotypiques et paranoïaques, est caractérisée par la solitude, l'isolement et la singularité. La catégorie B comprend des personnalités limites, narcissiques, histrioniques et anti-sociales qui sont considérées comme ayant un comportement théâtral, hyper-émotif et excentrique. Les personnalités antisociales représentent 75% des sujets. Le groupe C, en fait, ne comprenait que deux sujets. Les posologies de méthadone étaient plus importantes dans les catégories A et B que dans le groupe non pathologique³⁶⁸.

Le cas suivant est un exemple de DD de troubles de la personnalité et de dépendance à l'héroïne : homme de race blanche, âgé de 29 ans, d'origine sociale moyenne, qui souffrait de dépression chronique et d'un trouble de la personnalité de type schizotypique et traité par 100 mg par jour de méthadone. A l'âge de 18 ans il avait manifesté un comportement antisocial avec repli et troubles dépressifs. Il avait essayé pour la première fois des opiacés durant son service militaire. Il consommait de la marijuana, des hallucinogènes, des amphétamines, et occasionnellement des barbituriques mais à fortes doses. Son usage d'héroïne devint rapidement important et régulier. Il avait commencé un programme de maintenance à 23 ans et avait échoué quatre fois dans ses tentatives de désintoxication, tout en continuant à abuser d'alcool et d'anxiolytiques, même après 14 mois de traitement, tout en présentant une faible estime de soi, des émotions émoussées, un discours stéréotypé, un raisonnement inconsistant, une pensée incohérente, lente, répétitive et mensongère³⁶⁸.

Les investigateurs de l'étude PISA-SIA ont confirmé que la posologie de méthadone variait en fonction de l'état psychiatrique et de l'agressivité à l'instauration du traitement²²⁵. En utilisant les scores de l'échelle SCL-90, un échantillon de 20 sujets a été réparti en deux groupes en fonction de l'atteinte psychiatrique (atteinte psychopathologique sévère vs. atteinte psychopathologique légère). Tous les sujets étaient abstinents de toute substance depuis une longue période et avaient atteint un niveau satisfaisant de réhabilitation psychosociale, après une durée de traitement variable (1-96 mois). La posologie de la phase de stabilisation se situait entre 7 et 80 mg avec une moyenne de 39 ± 23 mg par jour. Une forte atteinte psychiatrique correspondait à une posologie importante soit en moyenne 60 mg

par jour, contre 30 mg par jour dans le groupe présentant une atteinte plus faible. De la même façon, une agressivité marquée correspondait à des posologies d'entretien plus importantes, en moyenne 50 mg par jour contre 30 mg par jour pour les sujets modérément agressifs. Ni les caractéristiques psychiatriques, ni l'agressivité ne semblaient liées à la durée du traitement. Les symptômes sensibles à la méthadone comprenaient la dépression, les troubles phobiques, la paranoïa, les troubles somatiques et psychotiques, ces deux derniers montrant les plus fortes corrélations. Concernant l'agressivité, la posologie de méthadone semblait être en rapport avec l'extinction des signes d'agressivité, d'irritabilité et de violence, ces deux derniers étant plus fortement corrélés. En conclusion, plus les signes psychiatriques et l'agressivité sont importants à l'instauration du traitement, plus ils nécessitent une posologie de méthadone élevée pour la phase de stabilisation.

Conclusions

La controverse subsiste sur le fait que la personnalité puisse être définie sur la seule base d'un penchant pour la dépendance aux substances psychoactives, c'est à dire d'une personnalité « toxicophile ». Les résultats obtenus jusqu'à présent ne permettent pas de soutenir l'hypothèse initiale de Felix selon laquelle la dépendance aux substances psychoactives est en soi un trouble spécifique de la personnalité. De nombreuses études ont été réalisées sur divers groupes de sujets dépendants pour tenter de déterminer quel type de personnalité avait favorisé le développement d'abus de substances. La personnalité des sujets dépendants a été évaluée en termes de traits de personnalité^{102,242}. L'analyse des traits de personnalité des sujets potentiellement dépendants à l'alcool ou aux opiacés ne permet pas de dégager des traits distinctifs de personnalité ni même de terrain qui permettrait d'identifier des conditions pour l'abus ultérieur de substances psychoactives^{70,71,242,371,372}. Cependant, certains troubles de personnalité définis par la version 3, la version 3 révisée et la version 4 du DSM ont tendance à être des caractéristiques présentes chez les sujets dépendants. De tels troubles de la personnalité présentent les mêmes caractéristiques ou symptomatologies que la tendance qui se dégage en utilisant le questionnaire MMPI.

Nous suggérons que les caractéristiques de la personnalité et de la dépendance doivent être envisagées séparément pour chacune des phases de la dépendance : premiers contacts avec les substances, persistance de l'usage, dépendance établie. Il est nécessaire de distinguer les traits de personnalité qui conduisent à la consommation de ceux qui favorisent la persistance de la consommation et éventuellement de ceux qui conduisent à la dépendance. De plus, la relation entre la personnalité et la consommation de substances doit être envisagée en fonction de la catégorie de substances utilisées. En fait, malgré l'importance et le rôle majeur que représente le potentiel addictif de chaque substance, il est peu probable que les différents effets subjectifs n'interagissent pas avec les différents substrats de personnalité.

B. Aspects cliniques et thérapeutiques des troubles de l'humeur chez les patients dépendants

B.1. Epidémiologie

La dépression en tant que syndrome est certainement une conséquence psychiatrique habituelle chez les dépendants à l'héroïne (voir tableau 2 pour les détails). Selon les différentes études, un patient dépendant à l'héroïne sur trois est diagnostiqué comme dépressif^{93,200,304,324, 332, 352, 383, 386} et les évaluations ont montré des taux de prévalence à vie variant de 60% à 90%^{43,141,155,172,240}.

Les troubles de la personnalité sont très souvent associés^{76,151,171,270,290,320,396}, mais les syndromes dépressifs font partie des troubles de l'humeur^{5,26,43,55}.

.Un épisode de dépression modérée caractérise un patient sur trois parmi ceux qui suivent des traitements à la méthadone^{93,192,383} et des taux similaires sont obtenus dans les études réalisées sur des groupes importants de sujets sous prise en charge non médicamenteuse. A titre d'exemple, une dépression a été détectée chez plus de 30% des patients qui ont suivi les programmes de réhabilitation sans médicament dans des appartements thérapeutiques. Les relations entre le taux de dépression et l'histoire naturelle de la dépendance à l'héroïne sont décrites dans le tableau 3.

<i>Diagnostic</i>	<i>%</i>	<i>Etudes</i>
Dépression majeure	33	Wieland et Sola, 1970 ; Lehman et De Angelis, 1972 ; Robins, 1974 ; Weissman et al., 1979 ; Dorus et Senay, 1980 ; Steer et Kotzer, 1980 ; Senay, 1981
Premier épisode	42	Brienza et al., 2000
Antécédents de dépression, récurrence d'épisodes	60-90	Hendriks, 1971 ; Khantzian et Treece, 1979 ; McLellan et al., 1980 ; Jainchill et al., 1986 ; von Limbeek et al., 1992
Dépression atypique	12,4	Rich et al., 1989
Dépression non bipolaire	13,4	Maremmani et al., 2000 ; 2000a ; 2000b
Episode maniaque	< 0,1	Rounsaville et al., 1982a
Episode maniaque après traitement à la méthadone	0,015	Gold et al., 1982
Episode hypomaniaque		
Premier épisode	0,9	Rounsaville et al., 1982a
Antécédents de dépression, récurrence d'épisodes	7,0	Rounsaville et al., 1982a
Cyclothymie	5,5	Mirin et al., 1988 ; Mirin et Weiss, 1991
Bipolaire I-II	5,5	Rounsaville et al., 1982a ; Mirin et al., 1988 ; Mirin et Weiss, 1991
Bipolaire I	55,6	Maremmani et al., 2000 ; 2000a ; 2000b
Bipolaire II	51,8	Maremmani et al., 1994

<i>Diagnostic</i>	<i>%</i>	<i>Etudes</i>
Avant traitement		
Vie dans la rue	14	<i>Voir les études « méthadone »</i>
	54	Brienza et al. 2000
Demande de traitement	34	<i>Voir ci-dessus</i>
Durant le traitement		
Sans substance psychoactive	46	Dorus et Senay, 1980
	30	Clerici et al., 1987
Méthadone, premier épisode	12,6	Chatham et al., 1995
	17-23	Rounsaville et al., 1980 ; 1981 ; 1982 ; 1982a ; 1983 ; 1983a ; 1985 ; 1986 ; 1987 ; Rounsaville, 1985 ; Rounsaville et Kleber, 1986 ; Humeniuk et al., 2000
Méthadone, Antécédents de dépression, récurrence d'épisodes	48-70	<i>Voir ci-dessus</i>
Au cours de la désintoxication	62	Dackis et Gold, 1983
Après la désintoxication	25	Dackis et Gold, 1983

La fréquence de la dépression ou de la dysthymie atteint souvent 50% et parfois 60% lorsque la prévalence à vie est prise en compte^{171,172}. 25%⁷⁴ d'épisodes de dépression majeure apparaissent après les traitements de désintoxication alors que 62% des sujets traités

par la méthadone développent un épisode de dépression majeure pendant, ou peu après, la réduction de méthadone.

Selon l'étude de Rounsaville^{310-317,320,323,325}, la prévalence de la dépression majeure chez les dépendants à l'héroïne varie, selon son caractère épisodique ou chronique de 17% à 23%, et de 48% à 70%, respectivement. Les sujets qui commencent spontanément un traitement à la méthadone sont plus susceptibles de présenter une dépression majeure (34% vs. 14% chez les sujets non traités). La dépression est détectée chez plus de 50% des dépendants qui vivent dans la rue⁴³.

En ce qui concerne l'exaltation de l'humeur, les vrais épisodes maniaques sont relativement rares (0,9% dans la population de la Yale Study). Par ailleurs, des caractéristiques d'hypomanie apparaissent souvent à une fréquence de 7%, et 5,5% de ces dépendants souffrent de troubles bipolaires I ou II³²⁰. Il est intéressant de noter que 3 patients sur les 200 examinés ont présenté des épisodes maniaques à l'arrêt de la méthadone¹²⁴. Des résultats comparables ont été retrouvés dans une autre étude qui rapporte 12,4% de dépressions majeures typiques ou atypiques et 5,4% de troubles bipolaires, incluant les troubles cyclothymiques^{251,252}.

Les données de l'étude PISA-SIA montrent que le taux de troubles bipolaires II est plus élevé, au moins chez les patients non psychiatriques. Il est intéressant de noter que 20% seulement des patients classés initialement comme souffrant de dépression majeure, épisode unique, sans antécédents psychiatriques, conservent le même diagnostic au cours du temps. D'autre part, 7,5% des patients ayant souffert de dépression majeure, épisode unique, étaient en rémission pendant la durée de l'étude. 2,5% présentaient une dépression majeure récurrente. Les 37,5% restants souffrant d'épisodes de dépression majeure font, en fait, partie des cas de patients ayant des troubles bipolaires I (2,5%) ou bipolaires II (35%), sur la base d'antécédents d'épisodes d'exaltation, spontanés ou iatrogéniques. Les troubles cyclothymiques et dysthymiques sont rares ; les épisodes psychotiques sont également rares. La dépression mélancolique est improbable. Au contraire, 87,5% présentent des comportements caractéristiques d'une hyperthymie significative (62,5%) ou d'une dysthymie (25%), ce qui confirme la prévalence du spectre bipolaire²¹⁴.

Dans une autre étude réalisée par le même groupe, 45 sujets dépendants à l'héroïne ont été évalués sur la présence et le type de troubles psychiatriques qui ont été divisés en quatre catégories majeures : affectifs, anxieux, psychotiques et polydépendants. La catégorie « affectifs » comprend les troubles bipolaires I, la phase dépressive (55,5%), les troubles dysthymiques (13,3%) ; la catégorie « anxieuse » (4,4% du total) inclut le trouble panique avec ou sans agoraphobie, et le trouble obsessionnel-compulsif ; les syndromes psychotiques (11,1%) et les troubles du contrôle de l'impulsion ont été classés ensemble dans la catégorie psychotique ; la polydépendance qui comprend des cas de dépendance aux anxiolytiques (4,4%) et/ou à l'alcool (11,1%) et reçoit autant d'attention que le DD, s'interprète comme le résultat d'un trouble panique ou d'une phobie sociale sous-jacents^{212,213,224}.

Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer, de façon définitive, la prévalence réelle des troubles bipolaires et des troubles unipolaires chez les dépendants à l'héroïne. La faible fréquence des vrais cas d'exaltation de l'humeur ne semble pas compatible avec les effets euphoriques bien connus des opiacés. Sur le plan neurochimique, une augmentation des endorphines a été observée au cours des états maniaques ; de même, sur le plan clinique, les données ont montré que la naloxone, un antagoniste opiacé, possédait des propriétés antimaniaques³⁷⁷. Le même agent est inefficace chez les patients dépressifs. En termes psychodynamiques, le déni des aspects pénibles de la réalité, l'insistance sur les contingences factuelles et émotionnelles et une attitude d'omnipotence qui sont tous le résultat de la consommation d'héroïne, ressemblent aux caractéristiques psychologiques des états maniaques, malgré l'absence de critères maniaques définis ou de vrais comportements maniaques.

B.2. Evaluation de la dépression chez les patients dépendants

Une évaluation des caractéristiques dépressives chez les patients dépendants devrait toujours prendre en compte la relation entre la symptomatologie dépressive et les états de dépendance.

La dysphorie, par exemple, est un critère important de l'intoxication ou du sevrage aux opiacés^{295,394}. Des études ont recherché l'impact possible de l'addiction sur les états dépressifs spontanés afin de distinguer les symptômes induits par les substances psychoactives (tels que l'état apathique ou l'épuisement) ou les symptômes liés au sevrage (tels que les troubles du sommeil ou de l'appétit), des autres symptômes qui sont plus proches de ceux d'un trouble dépressif indépendant (tels que la dysphorie ou le désespoir)³¹⁶. D'une façon générale, les trois principaux paramètres de la dépression en tant que maladie sont l'anhédonie, une excitation ou une inhibition psychomotrice et des envies suicidaires. L'anhédonie, selon Rounsaville, ressemble cliniquement à l'hypophorie que Martin définit comme un critère majeur de l'humeur chez les sujets dépendants à l'héroïne²²⁹. L'hypophorie est un élément important qui conduit dans un premier temps à l'abus de substances psychoactives et, de nouveau, comme élément du syndrome de sevrage secondaire qui peut perdurer pendant des années ou s'exacerber après des années d'abstinence, devenant alors un facteur de risque significatif pour la rechute dans l'addiction. Par ailleurs, une minorité de dépendants dépressifs présentent des tendances suicidaires, ce qui suggère que les tendances suicidaires apparaissent indépendamment de l'addiction et des autres critères dépressifs très présents chez les dépendants à l'héroïne. La prévalence des caractéristiques dépressives chez les patients dépendants à l'héroïne ne peut pas être expliquée seulement comme résultat de l'intoxication ou du sevrage³⁴⁰. La sévérité moyenne des symptômes est comparable à celle observée chez les patients dépressifs non dépendants qui tentent ou commettent un suicide²⁴⁹. En conclusion, la relation entre l'addiction à l'héroïne et la dépression apparaît très complexe.

Plusieurs auteurs recommandent d'observer les patients au cours de la période sans substances avant de définir toute comorbidité psychiatrique ou d'envisager une prise en charge thérapeutique spécifique. En effet, les troubles de l'humeur et les symptômes anxieux s'expliquent souvent par un état d'intoxication ou de sevrage. Chez les alcooliques, par exemple, il est recommandé d'observer les alcooliques abstinents pendant au moins 4 semaines avant de définir la présence de pathologies associées et donc d'initier un traitement psychotrope chez le patient²⁰⁴. Une période d'observation de 6 mois est nécessaire pour une bonne évaluation de la dysthymie. En règle générale, quand il existe des antécédents familiaux de troubles psychiatriques chez les sujets pour lesquels le diagnostic est douteux, un traitement psychotrope est approprié^{253,254,267,268}.

B.3. Antécédents familiaux des troubles de l'humeur

Plus de 19% des consommateurs de cocaïne et 17,5% des consommateurs d'opiacés ont des antécédents familiaux de troubles de l'humeur³⁸². Les parents des consommateurs de cocaïne ont un plus grand risque de troubles unipolaires et bipolaires que les parents des non-dépendants³⁸². Les frères ou soeurs de dépendants à l'héroïne dont les parents ont souffert de dépression ont un risque élevé de troubles de l'humeur et/ou de troubles anxieux.

Les frères ou soeurs des dépendants à l'héroïne dépressifs sont plus susceptibles que les frères ou soeurs des dépendants non dépressifs de développer un trouble de la personnalité, tel que la personnalité antisociale, et ont un comportement social et intellectuel limité.

Dans l'échantillon des dépendants à l'héroïne de l'étude PISA-SIA, des antécédents familiaux (premier ou deuxième degré de parenté) de maladie psychiatrique ont été retrouvés chez plus de 70% des sujets. De ces 70%, 30% n'ont pas souffert d'un trouble psychiatrique axe I mais ont un tempérament affectif (hyperthymique ou dépressif). Les 40% restants, en

plus de la présence d'antécédents familiaux de maladie psychiatrique, sont eux-mêmes affectés par un trouble psychiatrique majeur ²¹⁴.

Les études sur les vrais jumeaux ont été principalement orientées sur les problèmes liés à l'alcool : les jumeaux ont le même taux de prévalence de problèmes liés à l'alcool, d'abus et de dépendance à d'autres substances et présentent ou ont présenté durant l'enfance ou l'adolescence une conduite antisociale. Chez les jumeaux monozygotes, la présence d'antécédents familiaux semble favoriser la survenue d'une dépression majeure ou d'un alcoolisme, mais est sans effet pour les autres types d'abus. Certains auteurs soulignent cependant que la fiabilité des résultats est limitée du fait de l'existence d'une différence dans les contextes environnementaux des jumeaux monozygotes et dizygotes étudiés ^{134,165, 286}.

B.4. Nature primaire ou secondaire du trouble de l'humeur associé à la dépendance

Le taux élevé des troubles de l'humeur chez les sujets dépendants à l'héroïne ne semble pas être dû à l'abus d'héroïne. En effet, les épisodes dépressifs sont récurrents tout au long de l'histoire des patients dépendants, même quand ces épisodes précèdent le début de la consommation de substances. La dépression est encore présente au cours du traitement à la méthadone, mais moins que chez les sujets dépendants non traités ⁸². Dans un groupe de sujets dépendants examinés selon le « Beck Depression Inventory », 60% d'entre eux présentent des symptômes dépressifs au début du traitement à la méthadone, mais ils ne sont plus que la moitié (30%) au cours du traitement. Chez les patients sous méthadone, la dépression survient principalement au cours des deux premiers mois, puis le taux baisse progressivement, ce qui suggère que la plupart des cas de dépression apparaissent en réaction aux conditions sévères de l'addiction et ne sont donc pas induites par les opiacés. La présence de dépression chez les dépendants à l'héroïne semble, cependant, avoir un pronostic négatif. Les patients, qui sont dépressifs lorsqu'ils commencent le traitement, sont ceux qui présenteront un abus permanent de psychostimulants au cours du traitement, même après une période de six mois ¹⁷⁸. La probabilité d'apparition de dépression majeure à l'arrêt du traitement par la méthadone est de l'ordre de 4% ¹²⁴. Avant le développement des psychotropes, le laudanum était utilisé pour le traitement de la dépression avec des résultats très satisfaisants dans les cas de dépression agitée ³⁷³. L'électroconvulsion produit une libération d'endorphines en expérimentation animale et chez l'homme ¹⁵². Une posologie plus élevée de méthadone est nécessaire pour la stabilisation des patients dépendants souffrant de maladies mentales associées (principalement des troubles de l'humeur) ²²⁴.

Il est difficile de séparer les symptômes induits par les substances et la psychopathologie primaire car il existe un chevauchement important, même sur le plan physiopathologique, entre l'abus de substances et les troubles de l'humeur ⁸⁷. Les systèmes cholinergiques et aminergiques influencent l'humeur, les émotions et l'activité psychomotrice, et les troubles de l'humeur pourraient résulter d'une interaction anormale entre ces systèmes, ainsi que d'une hypersensibilité des récepteurs cholinergiques-muscariniques ⁸⁷. Les médicaments prescrits pour le traitement des troubles de l'humeur sont vraisemblablement capables de remédier à cette anomalie. En admettant ce point de vue, l'abus de substances peut être considéré comme une tentative d'automédication contre les troubles psychiatriques autonomes.

La distinction entre les troubles de l'humeur induits par l'héroïne et les tableaux cliniques équivalents est rendue difficile par plusieurs facteurs : un chevauchement symptomatologique important entre troubles de l'humeur et troubles liés à l'abus de substances, l'impossibilité d'obtenir des informations claires et exhaustives sur le passé psychopathologique et sur les comportements de consommation passés, et les différences entre les traitements et les populations à partir desquels les données ont été obtenues (services ambulatoires des patients abstinentes, cliniques de méthadone ou centres de traitement, appartements thérapeutiques et unités d'urgence) ^{59,87,208}.

B.5. Impact des troubles de l'humeur associés sur l'évolution naturelle de la dépendance à l'héroïne

Les dépendants dépressifs présentent un niveau plus élevé de consommation récente d'alcool et d'opiacés que les non-déprimés. Les problèmes psychosociaux et légaux résultant de la consommation de substances sont donc plus sévères chez les dépendants déprimés. Plusieurs études ont montré que la dépression est souvent associée à des événements récents stressants de la vie, absence d'harmonie familiale, problèmes financiers, professionnels et de délinquance³¹⁶. L'association de la dépression et de l'inadaptation incite les sujets à une demande de traitement, alors que les problèmes liés à l'usage de la substance ne suscitent pas un comportement de demande de traitement³¹⁶. C'est lorsque surviennent les problèmes légaux et psychosociaux que les sujets dépendants deviennent suffisamment motivés pour demander une intervention médicale. Les patients dépendants qui commencent un traitement, un événement qui généralement marque une phase critique de l'histoire de la dépendance, ont des taux plus élevés de dépression que ceux déjà sous traitement de maintenance à la méthadone^{185,292}. Deleon désigne ce syndrome dépressif du dépendant sous le nom de « dépression liée aux circonstances »^{83,84}. Il est intéressant de noter qu'aucune corrélation n'a été trouvée entre les niveaux de la consommation de cannabis et la sévérité des symptômes dépressifs.

La dysphorie peut être un élément déterminant qui conduit les sujets dépendants à demander un traitement. En ce qui concerne la thérapie, les données disponibles montrent que le traitement antidépresseur et la psychothérapie sont efficaces chez les dépendants dépressifs.

Selon les données obtenues par le groupe PISA-SIA, il n'y a aucune différence entre les dépendants avec ou sans troubles de l'humeur associés, sur le plan psychosomatique, sur la typologie des substances consommées au cours de la vie, le nombre des traitements précédents ou les aspects cliniques de la dépendance (par exemple caractéristiques des substances utilisées, des périodes d'abstinence et de la dynamique de l'addiction). Les sujets dépendants avec troubles de l'humeur associés présentent cependant un comportement psychosocial limité mais la dépression elle-même sans consommation de substances est associée à une détérioration psychosociale. En ce qui concerne l'adaptation familiale, ce sont les sujets dépendants qui n'ont pas de troubles de l'humeur associés qui s'adaptent le mieux. En fait, selon le type de patient dépendant, la dépression semble favoriser les relations familiales, ou bien elle les améliore. Les sujets dépendants avec troubles de l'humeur ont une vie sexuelle peu satisfaisante, dépendant de la nature de la maladie et d'un grand nombre de problèmes légaux. Les sujets dépendants avec un épisode de dépression reçoivent des soins plus importants (avec plusieurs approches thérapeutiques associées) au moins au début^{185,292}. Les sujets dépendants à l'héroïne avec troubles de l'humeur associés deviennent plus rapidement dépendants : en fait, même s'ils sont âgés lors de la première consommation de substance ils commencent une consommation régulière plus rapidement. De plus, il a été montré que les sujets dépendants à l'héroïne avec des troubles de l'humeur associés étaient dépendants depuis une durée plus courte lors de leur première demande de traitement¹⁴³.

B.6. Consommation de substances psychoactives chez les patients bipolaires

De plus en plus de données montrent que la consommation d'héroïne n'est pas rare chez les patients bipolaires^{40,41,144,251,341,360,391}. En fait, la fréquence de consommation d'héroïne est de 20% au cours des épisodes dépressifs et de plus de 25% au cours des épisodes maniaques⁹⁷. Cependant, quelques études montrent que la consommation d'héroïne au cours de la vie chez les patients avec antécédents de manie est beaucoup plus faible, ne dépassant pas les 5%²⁴⁷.

L'association des troubles de l'humeur et de la consommation de substances est observée depuis plus de 2000 ans. Platon a souligné que l'alcool était l'une des causes de la

manie⁶. Soranus, 100 ans ap. JC a déclaré que la consommation excessive d'alcool provoquait souvent des états maniaques⁴⁰⁸. Environ 90 ans ap. JC, Aretheus a noté que la manie qu'il décrit comme un état transitoire de délires, peut résulter de la surconsommation de vin ou d'opium³⁸⁴. Au début du XX^{ème} siècle, Kraepelin affirme que la consommation excessive d'alcool observée chez plus de 25% de patients avec psychoses maniaco-dépressives résulte d'un état de surexcitation psychomotrice¹⁹⁰.

L'utilisation de cannabinoïdes peut induire des syndromes psychotiques avec surexcitation et symptômes hypomaniaques qui s'estompent plus rapidement que dans les états psychotiques spontanés³⁰⁹. Des cas d'hypomanie ont été décrits comme résultant de l'association disulfirame-marijuana¹⁹⁷ et des syndromes maniaques ont été observés lorsqu'une consommation excessive de marijuana succédait à la prise de la fluoxétine prescrite³⁵⁸.

Chez les psychotiques chroniques abusant du cannabis, les troubles bipolaires sont plus fréquents que la schizophrénie. Sur le plan clinique, les psychotiques bipolaires dépendants au cannabis montrent des niveaux plus élevés d'agressivité et un degré plus faible de labilité émotionnelle²¹³. Il existe une relation forte entre la surconsommation de cocaïne, le déficit d'attention avec hyperactivité et les troubles bipolaires^{65,387}. Des symptômes hypomaniaques sont souvent observés chez les dépendants à la cocaïne²⁰¹. La cocaïne est la seconde substance la plus couramment consommée chez les patients bipolaires (30%) après l'alcool (80%), les hypnotiques sédatifs (21%) et les opiacés (13%)¹²⁶. Les troubles de l'humeur représentent un facteur de risque pour la consommation et l'abus de substances, en particulier sous la forme de troubles bipolaires qui sont caractérisés par leur apparition précoce et la récurrence des épisodes ou états maniaques mixtes.

B.7. Dépendance et suicide

Dans le traitement de la dépendance, le premier objectif est d'intervenir rapidement quand un patient présente des comportements homicides et/ou des tendances suicidaires, et/ou lorsqu'il est pharmacologiquement instable. Les deux premières situations nécessitent une hospitalisation immédiate dans un département psychiatrique. La troisième peut être prise en charge dans un département hospitalier non psychiatrique. Les altérations de l'humeur liées à l'alcool et les états dépressifs sont de puissants prédicteurs d'actes suicidaires. Ce n'est qu'une fois que ces aspects ont été vérifiés qu'un traitement pour la dépendance peut être commencé.

L'épidémiologie du suicide dans la dépendance aux substances est décrite dans le tableau 4.

90% des sujets dépendants qui ont des antécédents d'actes suicidaires ont aussi un antécédent de dépression²⁶².

Selon la San Diego Suicide Study (SDS)³⁰³ les dépendants à l'héroïne présentent un risque de suicide important quand ils ont simultanément des troubles de l'humeur associés dont 29% correspondent à une dépression atypique. Les caractéristiques dépressives transitoires sont très fréquentes chez les patients diagnostiqués comme « dépendants purs » (en moyenne ils présentent 4,1% de symptômes dépressifs) : les comportements suicidaires des sujets dépendants sont donc équivalents aux vrais états dépressifs avec une apparition rapide et une symptomatologie intense qui dure très peu de temps (moins de 15 jours) correspondant au diagnostic d'épisodes dépressifs majeurs¹³⁹. Dans tous les cas, la dépendance elle-même comporte un haut risque de suicide. La relation entre l'alcoolisme et le suicide est connue depuis longtemps mais la reconnaissance d'un lien entre le suicide et la dépendance aux opiacés est très récente^{23,92}. Les études réalisées avant les années 1970 montrent, pour ce qui concerne le suicide, un taux faible (5%) dû probablement à une mauvaise méthodologie des études ou au faible degré de sévérité des premiers signes. L'étude SDS, qui porte sur 283 cas de suicides dans la région de San Diego entre 1981 et 1983, montre une prévalence de 58% de problèmes liés à l'alcool ou à une substance

psychoactive³⁰³, ce qui est très supérieur à cette prévalence en population générale (11-18%)³⁰⁴. Le taux de suicide chez les sujets dépendants (entre 8,2 et 30 pour 100000) est 11 fois supérieur à celui observé dans la population générale^{109,147,245}. La prévalence à vie des tentatives de suicide varie de 7 à 25% chez les sujets dépendants^{109,356,380}.

Tableau 4		
Dépendance à l'héroïne et comportement suicidaire		
<i>Diagnostic</i>	<i>%</i>	<i>Etudes</i>
Consommation (abus) de substances et dépendance dans la population générale	11-18	Robins, 1974
Consommation (abus) de substances et dépendance chez les sujets qui ont commis un suicide		
Avant les années 1970	5	Dorpat et Woodhall, 1960 Barraclough et al., 1974
Au cours des années 80	58	San Diego Suicide Study, 1989 Pages et al., 1997
< 30 ans	67	San Diego Suicide Study, 1989
> 30 ans	46	San Diego Suicide Study, 1989
> 40 ans	14	San Diego Suicide Study, 1989
Suicide dans la population générale	0,3E-4 0,82E-4	Miles, 1977; Humeniuk et al., 2000
Suicide chez les dépendants à l'héroïne	3E-4 8,2E-4	Galanter et Castaneda, 1985
Pensées suicidaires chez les dépendants à l'héroïne	31-75	Deykin et Buka, 1994; Rossow et Lauritzen, 2001
Tentatives de suicides chez les dépendants à l'héroïne	7-25 28-61	Ward et Schuckit, 1980; Stimmel et al., 1983; Galanter et Castaneda, 1985; Krausz et al., 1996 Deykin et Buka, 1994
Dépendants à l'héroïne qui ont tenté un suicide		
Antécédents de dépression	87	Murphy et al., 1988
Dépression atypique	29	San Diego Suicide Study, 1989
Symptômes dépressifs de courte durée	100	Hasin et al., 1988
Dépendants à l'héroïne qui ont commis un suicide		
Polydépendants	92	San Diego Suicide Study, 1989
Inadaptés sociaux	12,6	Kosten, 1988; Bukstein et al., 1993; Chatham et al., 1995; Mezzich et al., 1997; Mino et al., 1999; Hill et al., 2000
Dépendants à l'héroïne uniquement	8	Flower et al., 1986

Les sujets dépendants commettent ou tentent un suicide pour la première fois avant l'âge de 40 ans, un âge inférieur à celui observé chez les alcooliques ou dans la population générale³⁷¹. 50% des sujets dépendants commettent ou tentent un suicide pour la première fois à un âge inférieur à 28 ans³⁴. L'étude SDS montre aussi que 67% des sujets jeunes (moins de 30 ans) qui commettent un suicide sont dépendants à l'héroïne alors que les dépendants suicidaires ne représentent que 46% de l'ensemble des plus de 30 ans qui commettent un suicide et 14% des suicidaires de plus de 40 ans. Les difficultés psychosociales précoces dont témoignent la vie en institution, le placement en famille d'accueil, le diagnostic de déficit de l'attention avec hyperactivité, les antécédents familiaux de suicides, la dépendance à l'alcool et la dépression semblent toutes être des facteurs de risque pour des actes suicidaires chez les sujets dépendants à l'héroïne et résultent soit d'une potentialisation narcotique soit d'un manque de contrôle de l'agressivité^{106,232,356}. Les sujets dépendants à l'héroïne rapportent une consommation récente de 3,6% en moyenne de différentes substances ; 84% ont consommé de l'alcool, de l'héroïne et des psychotropes ensemble, alors que seulement 8% n'avaient consommé que de l'alcool et 8% étaient uniquement dépendants aux opiacés¹⁰⁶. Des tendances suicidaires peuvent aussi être

présentes chez les sujets dépendants non dépressifs particulièrement lorsque la dépendance est associée à une absence d'environnement familial, une inadaptation psychosociale sévère et une polydépendance ²⁴⁸. En ce qui concerne la polydépendance, la surconsommation de cannabis ou de substances hallucinogènes induit un risque plus faible de suicide que la consommation excessive associée d'alcool, d'héroïne, de cocaïne et de tabac ^{68,366}. Les caractéristiques des sujets dépendants à l'héroïne et suicidaires varient en fonction du sexe : les femmes ont tendance à l'abus de médicaments, présentent des caractéristiques de personnalité limite, ont des antécédents de tentatives de suicide et déclarent des envies suicidaires. Chez les DD dépendants suicidaires, le trouble associé de l'axe I précède généralement l'addiction ²⁸⁸.

En ce qui concerne le type de troubles de l'humeur qui induit le plus grand risque de suicide, il est observé que les patients bipolaires I, sauf s'ils présentent d'importants antécédents d'épisodes mixtes, présentent une tendance à être à haut risque de polydépendance mais ne commettent pas de suicide : au contraire, les patients dépressifs et dysphoriques, qu'ils soient non bipolaires, bipolaires II ou bipolaires I avec des caractéristiques mixtes sont prédisposés au suicide ³⁶⁶.

Sur le plan thérapeutique, un traitement antidépresseur efficace réduit la probabilité de suicide chez les sujets dépendants à l'héroïne et dépressifs ¹³⁰. Selon les observations du Groupe PISA-SIA, les patients traités par naltrexone présentent un risque plus élevé de suicide alors que le traitement par la méthadone semble les protéger de ce risque ²⁵⁰.

B.8. La dépendance à l'héroïne et ses conséquences sur l'humeur

Les opiacés produisent généralement des troubles de l'humeur au cours de l'intoxication alors que leur utilisation chronique induit une chute des décharges noradrénergiques dans le système nerveux central. A la différence des autres substances, les opiacés n'induisent généralement pas de symptômes psychotiques. L'utilisation de substances au cours d'épisodes maniaques peut résulter de la perte d'inhibition, de l'impulsivité, de la perte de jugement ou de l'absence de prudence. Les patients qui présentent des épisodes mixtes sont deux fois plus susceptibles d'utiliser des substances que les sujets normaux. La phase de changement peut être extrêmement désagréable et conduire à l'utilisation de substances en automédication.

Certains auteurs pensent à l'inverse qu'une modification de l'humeur peut se développer comme conséquence de la neuro-adaptation du système nerveux central à l'exposition chronique à l'héroïne. L'hypothèse principale est que la dépression induite par l'héroïne provient des altérations fonctionnelles des systèmes endorphinergiques, noradrénergiques et hypophyso-médullo-surrénalien. L'adaptation à l'utilisation prolongée d'héroïne peut se poursuivre pendant plusieurs mois après le sevrage et peut expliquer ce qui est cliniquement décrit comme l'hypophorie ²²⁹. Depuis 1942, il a été décrit que les dépendants à l'héroïne sevrés présentent un « syndrome de sevrage prolongé » ou un « post-syndrome de sevrage » avec des symptômes de dépendance résiduels chroniques et souvent invalidants ^{227,228,230,272}. Le tableau clinique est dominé par un syndrome organique de l'humeur qui est sensible à la méthadone et qui représente un facteur de risque crucial pour la rechute dans la consommation d'héroïne. En effet, la dysphorie est généralement associée à une augmentation du craving et de recherche de substances. La rechute dans la consommation d'héroïne suivie par l'apaisement de la dysphorie conduit à réactiver le cercle vicieux de la dépendance, même lorsque d'autres aspects du manque précoce ou prolongé sont absents. Des troubles de l'humeur apparaissent aussi au cours du sevrage aux opiacés. La dépression semble apparaître de façon plus fréquente chez les sujets dépendants en fin de traitement par la méthadone (60%) que chez ceux qui commencent ce traitement après avoir arrêté l'héroïne (25%) ⁷⁴. Ceci s'explique facilement par le fait que les sujets dépendants présentant des troubles de l'humeur s'engagent dans des programmes de traitement par la méthadone car c'est le seul traitement qui s'est montré efficace pour restaurer le déséquilibre opiacé lié à

l'héroïne et contrôler la psychopathologie associée. Il est donc probable que les troubles de l'humeur qui conduisent les sujets à suivre un traitement à la méthadone réapparaîtront lorsque la stabilisation thérapeutique aura été atteinte.

B.9. Le traitement des troubles de l'humeur chez les sujets dépendants à l'héroïne

La réduction de la prise d'opiacés peut elle-même être à l'origine de troubles psychiatriques (manie, dépression, psychose) qui risquent de conduire le sujet à une rechute dans la consommation d'héroïne. Quand les troubles de l'humeur ne sont pas liés à la surconsommation d'une substance, les psychiatres doivent être prudents quant à l'utilisation de médicaments et prendre en considération les interactions possibles avec d'autres psychotropes (telles les benzodiazépines). Les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase) doivent être évités afin de prévenir les interactions avec la cocaïne, l'héroïne et les autres substances psychotropes^{174,177,397}. D'une façon générale, les benzodiazépines à action rapide (diazépam, alprazolam) doivent aussi être évitées car elles risquent d'induire une dépendance. L'utilisation des benzodiazépines à action lente (oxazépam, clorazébate) présente moins de risque, au moins chez des patients sélectionnés et sous contrôle médical. La présence de tout autre psychotrope devra être recherchée par une analyse d'urine. Chez les patients sous méthadone qui sont dépendants à l'héroïne et aux benzodiazépines, on peut avoir recours au clonazépam, une benzodiazépine puissante à effet rapide et à longue durée d'action qui n'induit pas de dépendance, en remplacement d'autres produits^{132,331}.

La dépendance à l'alcool, à la cocaïne ou à d'autres substances est une complication fréquente de la dépendance aux opiacés. Lorsqu'ils ont commencé leur traitement, 60% des patients sous méthadone étaient dépendants à la cocaïne. Une consommation excessive de cocaïne est retrouvée chez près de 40% des sujets dépendants à l'héroïne, la surconsommation d'alcool pose des problèmes dans 15 à 30% des cas et celle de benzodiazépines est assez courante^{11,16,20,354}. Des données comparables ne sont pas disponibles chez les patients sous naltrexone.

La prise en charge de sujets dépendants souffrant de troubles psychiatriques associés requiert une attention spéciale car l'intervention sur la seule dépendance à l'héroïne, même si elle est efficace, ne pourra résoudre la dépendance aux autres substances. Ces patients requièrent une surveillance étroite (alcootest quotidien, analyses d'urines deux fois par semaine), des séances de soutien psychologique plus fréquentes, un accès direct à des groupes d'entraide (tels les Alcooliques Anonymes) et un traitement pharmacologique spécifique (disulfirame, par exemple)³⁵⁷.

Deux études ont montré que le traitement par de fortes doses de méthadone, associé à des contrôles médicaux fréquents, favorise la diminution de la consommation de cocaïne. En règle générale, les patients dépendants à l'héroïne ou à d'autres substances, les déprimeurs du système nerveux central en particulier, devraient être stabilisés sous méthadone puis progressivement sevrés des autres substances. Toutes les tentatives pour traiter les différentes dépendances en une seule fois sont vouées à l'échec. Il est donc recommandé de traiter les différentes dépendances une par une³⁵⁷.

B.9.a. Les antidépresseurs

Malgré la fréquence des troubles dépressifs chez les sujets dépendants à l'héroïne, il existe peu de données dans la littérature sur l'utilisation des antidépresseurs tricycliques chez ces patients. Une amélioration de l'anxiété, des épisodes dépressifs et de l'insomnie liée à l'anxiété³⁵¹ a été rapportée après une prise quotidienne, dans la soirée, de doxépine à des doses comprises entre 25 et 150 mg. L'amitriptyline contrôle en partie les symptômes liés au sevrage chez des abstinents volontaires³⁵¹.

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, la doxépine a induit, chez des sujets dépendants déprimés, une amélioration significative selon les échelles de classement de Zung et Beck Hamilton. En dépit de nombreuses sorties d'étude, les sujets restants montrent une diminution du craving³⁹⁹. Des études ultérieures réalisées chez des sujets sous méthadone n'ont pas montré d'amélioration plus importante chez les sujets traités par l'imipramine (doses comprises entre 150 et 225 mg/jour) vs. placebo, mais une diminution générale des symptômes dépressifs a été observée¹⁷⁸. On pourrait en conclure que le traitement par la méthadone est, seul, responsable de l'amélioration des symptômes dépressifs, l'imipramine n'apportant pas d'avantages supplémentaires. Dans le cas d'une dépression sévère, l'administration parentérale de clomipramine (25-50 mg) apporte une amélioration rapide et significative, avec des résultats sensibles dès la première semaine de traitement⁸². L'évolution naturelle des symptômes dépressifs après la mise sous traitement à la méthadone est marquée par une diminution progressive de la sévérité qui se poursuit au cours des huit premiers mois^{93,318,340,359,386}. On ne devrait donc recourir aux agents tricycliques que lorsque la dépression n'est pas significativement améliorée par le traitement à la méthadone, et que, par conséquent, le risque estimé de rechute reste élevé^{93,318,340,359,386}. Il faut aussi attirer l'attention sur le fait que plusieurs cas de dépendance aux tricycliques ont été rapportés dans la littérature^{66,355}. Selon le Groupe PISA-SIA, une dose de 150 mg/jour est efficace pour traiter la majorité des cas de dépression chez les sujets dépendants à l'héroïne. En raison de leur efficacité pour contrôler les symptômes peu sévères du sevrage (insomnie permanente ou états de sevrage prolongé), les tricycliques peuvent être utilisés en accompagnement de la réduction de méthadone, à la fin d'un programme réussi ou pour favoriser l'abstinence chez les sujets abstinents dans les premiers six mois suivant la réussite d'un programme.

Dans l'ensemble, les essais cliniques sur l'efficacité des antidépresseurs ont apporté des résultats ambigus. Ceci peut être imputé en partie à la difficulté liée à tout traitement non spécifique de conserver dans l'abstinence des patients dépendants. Pour résumer, les essais avec la doxépine s'accordent à montrer son efficacité chez des patients sous méthadone, à des doses comprises entre 25 et 100 mg. A part cela, aucune efficacité significative n'a été montrée pour l'imipramine ou la desipramine. Cependant, les concentrations plasmatiques de desipramine sont supérieures à la normale attendue chez des sujets sous méthadone.

En ce qui concerne les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), leur efficacité et leur tolérance ont été analysées par le Groupe PISA-SIA chez des sujets présentant une dépression intermittente et sous méthadone à 100 mg/jour en moyenne. On doit se souvenir cependant que la biodisponibilité des ISRS augmente chez les patients sous méthadone. De fait, la fluoxétine et la fluvoxamine peuvent conduire à une augmentation significative des concentrations plasmatiques de méthadone (jusqu'à 200% avec la fluvoxamine)¹⁵³. La sertraline élève la concentration plasmatique de méthadone au cours des deux premières semaines d'administration²⁵⁶. Les doses de méthadone doivent donc être ajustées avec soin, en particulier si les ISRS sont ajoutés pendant la phase d'induction. Il est intéressant de noter que la fluvoxamine s'est révélée utile pour améliorer la biodisponibilité de la méthadone sur 24 heures chez des patients traités par de fortes doses et qui rapportaient des symptômes de sevrage avant chaque nouvelle administration (probablement en raison d'un métabolisme rapide). Les patients qui ont une réponse non satisfaisante à l'administration de 100 à 150 mg/jour de méthadone peuvent nettement bénéficier de l'addition de fluvoxamine^{33,81}.

Les propriétés stimulantes des IMAO qui ont été rapportées également chez des sujets déprimés non dépendants, les rendent inutilisables chez les sujets dépendants à l'héroïne, en raison de leur propension à la dépendance. De plus, la probabilité d'accidents de type « cheese-effect » est probablement trop élevée chez les patients tels que les dépendants qui sont connus pour contrôler difficilement leur consommation de médicaments, de nourriture et d'alcool. En termes de pronostic, la présence de symptômes affectifs laissent prévoir un

contrôle plus faible des conduites de dépendance, une dégradation plus lourde sur le plan psychosocial et un plus grand risque de suicide.

B.9.b. Les régulateurs de l'humeur

Les syndromes bipolaires sont probablement les troubles psychiatriques les plus fréquents chez les dépendants à l'héroïne. Comme rapporté précédemment, sur 40 héroïnomanes, 39 ont été diagnostiqués, lors de la mise en place du traitement à la méthadone, comme souffrant de troubles bipolaires I ou bipolaires II, ayant un tempérament hyperthymique ou des antécédents de bipolarité²¹⁴. L'utilisation de régulateurs de l'humeur est justifiée chez les patients présentant des troubles bipolaires ou une personnalité limite, deux groupes qui présentent souvent une dépendance. Cependant, ni le lithium ni la carbamazépine n'ont fait la preuve de leur efficacité chez les dépendants à l'héroïne avec troubles bipolaires²⁵⁶. La stabilisation de l'humeur peut être essentielle pour le contrôle de la consommation de substance dans la phase dite « d'état de grâce », ou chez les sujets qui peuvent rester durablement abstinents après le sevrage. Les dépendants bipolaires ont des résultats moins concluants que les non-dépendants. Leur réponse au lithium sera faible, alors que l'on peut espérer des résultats meilleurs avec des anticonvulsivants, en particulier le valproate. Cependant, le lithium peut raisonnablement être utilisé chez les sujets bipolaires dépendants à la cocaïne^{72,113,269}.

Une interaction lithium-méthadone a été suggérée à partir de données expérimentales mais n'a pas été confirmée sur le plan clinique^{157,158}. Phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital diminuent fortement la biodisponibilité de la méthadone, conduisant ainsi à un syndrome de dépendance aux opiacés²⁵⁶. L'acide valproïque et les anticonvulsivants les plus récents ne semblent pas avoir cet effet.

B.9.c. Les agonistes opiacés

Des propriétés antidépressives ont été rapportées pour les opiacés, ce qui suggère que l'utilisation des opiacés pourrait se développer comme auto-médication pour des symptômes dépressifs, d'une part, et supporte l'hypothèse endorphinergique des troubles dysthymiques, d'autre part. L'administration d'opiacés à des patients dépressifs a montré une certaine efficacité, bien que des échecs aient aussi été rapportés. Dans deux essais, les béta-endorphines ont été utilisées avec succès pour traiter la dépression de quelques patients dépressifs non dépendants (il y a eu 2 répondeurs dans un essai et 3 sur 6 dans un autre)^{12,180}. L'efficacité des béta-endorphines a été confirmée vs. placebo, alors que la morphine et la méthadone n'ont pas présenté d'efficacité supérieure au placebo chez des patients déprimés non dépendants¹¹⁶. Chez les dépendants aux opiacés, des doses élevées de méthadone (supérieures à 100 mg/jour) sont nécessaires pour stabiliser les patients qui présentent des signes importants de dépression et d'agressivité à leur entrée dans le programme²²⁵. Dans une étude avec un suivi de deux ans, le traitement à la méthadone a semblé efficace pour atteindre une très importante stabilisation de l'humeur chez des patients bipolaires I²¹². Bien qu'il existe des résultats contradictoires^{98,285}, un certain nombre d'observations neurobiologiques confortent cette donnée. Les récepteurs opiacés et les endorphines sont hautement concentrés dans les aires hypothalamiques et limbiques, deux structures impliquées dans la physiologie des états affectifs ; de plus, les systèmes opiacés interagissent avec les systèmes catécholaminergiques qui sont, eux-mêmes, impliqués dans la physiopathologie des troubles dépressifs. Ceci concorde avec l'hypothèse de Extein qui dit qu'« une diminution de l'activité endorphinergique peut être la base physiopathologique de la dépression »⁹⁹.

Le tableau 5 montre les interactions pharmacologiques et les posologies chez les dépendants à l'héroïne sous méthadone avec troubles de l'humeur associés, dans l'étude du Groupe PISA-SIA.

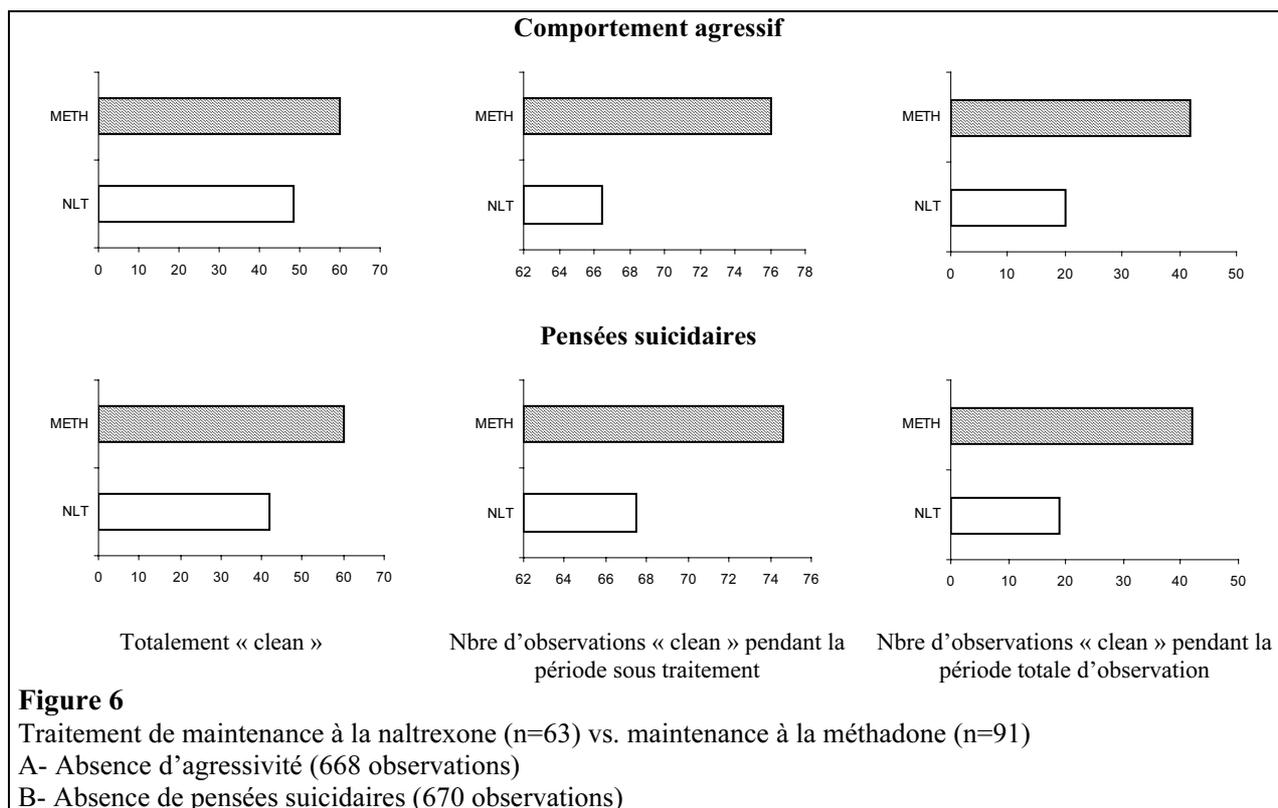
Tableau 5			
Interactions pharmacologiques et posologies chez les patients dépendants à l'héroïne sous traitement à la méthadone avec des troubles de l'humeur associés, dans l'étude PISA-SIA			
	Posologies (mg/jour)		
	min	moyenne	max
Patients bipolaires			
Méthadone (phase d'entretien)	50	120	320
Carbamazépine	400	510	800
Acide valproïque	318	480	1000
Au cours de la phase dépressive			
Fluoxétine*	10	20	40
Fluvoxamine*	50	120	200
Paroxétine	20	28	40
Sertraline*	25	100	200
Citalopram	5	20	60
Au cours de la phase maniaque			
Halopéridol*	3	7	9
Clozapine	25	50	100
Rispéridone*	1,5	4,5	6
Olanzapine	5	10	20
Quétiapine	100	200	300
Dépression monopolaire ou patients dysthymiques			
Méthadone (phase d'entretien)	60	120	200
Imipramine	50	80	150
Clomipramine	25	35	50
Trimipramine	25	75	150
Fluoxétine*	20	30	40
Fluvoxamine	100	150	200
Paroxétine	20	30	40
Sertraline	50	100	200
Citalopram	10	20	60

* A utiliser avec précaution au cours de la phase de mise en place du traitement à la méthadone. Revoir la dose de méthadone si le patient est déjà sous traitement

B.9.d. Les antagonistes opiacés

Bien que les opiacés soient connus pour produire des états euphoriques et bien que des états spontanés d'exaltation soient associés à des niveaux élevés d'endorphines dans le système nerveux central, une faible incidence d'états maniaques a été rapportée chez les sujets dépendants à l'héroïne. La naloxone, un antagoniste des récepteurs opiacés qui n'a pas d'effet manifeste chez les patients dépressifs, présente des propriétés antimaniaques³⁷⁷. Il a été proposé que la naltrexone pouvait avoir une influence négative sur l'humeur basale, à partir d'observations réalisées chez des patients dépendants ou non-dépendants. Un patient boulimique traité par naltrexone a présenté des attaques de panique²²⁰. Des 80 patients sous naltrexone qui recevaient aussi un traitement psychosocial, 13 ont eu une overdose au cours de la première année de traitement. Quatre overdoses, dont un cas de suicide, ont été mortelles. Sur les 9 cas d'overdoses non mortelles, quatre ont été classées comme tentatives de suicide²⁵⁰. Des données non publiées du Groupe PISA-SIA montrent que le traitement par naltrexone est moins efficace sur le comportement agressif et les envies suicidaires des sujets dépendants à l'héroïne (Figure 6). Cet effet négatif apparaît encore plus nettement dans les programmes de traitement à long terme. Au contraire, les patients bipolaires qui ont un faible craving pour les opiacés sont ceux qui semblent bénéficier d'un traitement par la naltrexone, comme en témoignent les résultats satisfaisants dans ce sous-groupe par comparaison aux dépendants sans complications ou aux dépendants non-bipolaires. L'utilisation de la

fluoxétine comme traitement additionnel à la naltrexone améliore les résultats des patients, ce qui suggère que la naltrexone a des propriétés qui sont spécifiquement réversibles par les effets antidépresseurs de la fluoxétine^{216,226}.



Le tableau 6 résume les recommandations du Groupe PISA-SIA pour le traitement des troubles de l'humeur chez les sujets dépendants à l'héroïne.

Tableau 6
 Traitement des troubles de l'humeur chez les sujets dépendants à l'héroïne
 Recommandations du Groupe PISA-SIA (Etude et Interventions sur les Dépendances)

- A. Se rappeler que le traitement antidépresseur seul ne supprime pas le comportement de dépendance chez les héroïnomanes
- B. Utiliser les propriétés antidépresseurs des opiacés à longue durée d'action
- C. Utiliser des doses élevées de méthadone (jusqu'à 120 mg/j)
- D. Se souvenir que les antidépresseurs (ISRS en particuliers) augmentent les concentrations plasmatiques de méthadone
 1. Utiliser les ISRS chez les patients métaboliseurs rapides de la méthadone
 2. Utiliser avec précaution au cours de la mise en place du traitement à la méthadone
 3. Ne pas utiliser les ISRS pendant la phase de sevrage des patients
- E. Se souvenir que le craving augmente au cours de la phase maniaque. Eviter de changer d'antidépresseurs. Préférer les antidépresseurs anticraving (fluoxétine ou sertraline) chez les héroïnomanes déprimés
- F. Eviter les IMAO en raison de leur interaction avec la cocaïne (effet du disulfirame)
- G. Eviter les benzodiazépines pour traiter les troubles de l'anxiété associés (utiliser les propriétés anxiolytiques des opiacés à longue durée d'action)
- H. Associer la Clomipramine à la méthadone pour réduire le délai d'apparition de l'effet antidépresseur
- I. Utiliser les antidépresseurs tricycliques après le sevrage aux opiacés pendant au moins six mois pour réduire l'hypophorie post-sevrage
- J. Envisager la possibilité d'une dépendance aux tricycliques (en particulier l'amitriptyline) et le syndrome de sevrage aux tricycliques
- K. Utiliser les régulateurs de l'humeur chez les héroïnomanes bipolaires, mais se souvenir que le traitement régulateur de l'humeur seul ne supprime pas le comportement de dépendance chez les héroïnomanes.

C. Aspects cliniques et thérapeutiques des troubles anxieux chez les patients dépendants

La plupart des patients dépendants présentent des symptômes d'anxiété au cours de leur vécu de dépendance^{77-79,135,154,184,192,197}. Chez les alcooliques, 50 à 70% de cette symptomatologie peut être décrite comme une anxiété généralisée, des troubles paniques et des syndromes phobiques. La présence de signes d'anxiété est même plus courante parmi les cas présentant des syndromes de sevrage ou d'intoxication, groupes spécifiques où elle peut atteindre 80%. D'un point de vue étio-pathogénique, l'existence d'un lien génétique entre l'anxiété et les troubles addictifs a été proposée : selon certains auteurs, ce lien dépendrait d'une dynamique d'auto-médication. Bien qu'il soit difficile de dire si l'anxiété est de type primaire ou résulte d'une démarche de consommation excessive ou de dépendance à une substance, il apparaît que les troubles anxieux associés chez les alcooliques et les sujets dépendants nécessitent une prise en charge clinique spécifique et une intervention thérapeutique.

C.1. Epidémiologie

D'après la National Comorbidity Survey de 1994, 24,9% de la population générale est atteinte de troubles anxieux, alors que la dépendance à l'alcool ne touche que 13,7% de la population. Les sujets alcooliques ou dépendants à une substance psychoactive avec troubles paniques agoraphobiques associés ou une phobie sociale présentent une anxiété sévère, et le degré de sévérité de leurs symptômes anxieux semble renforcer leur conduite en termes de consommation d'alcool. Dans ce contexte, les plus hauts niveaux d'anxiété laissent prévoir la plus forte consommation d'alcool ou de substance. Le taux de troubles anxieux chez les patients dépendants n'est pas plus important que celui attendu dans la population générale. De plus, le taux de comorbidité pour la dépendance à l'alcool ou à une substance psychoactive parmi les sujets atteints de troubles anxieux n'est pas particulièrement significatif, comparé à celui de la population générale. De façon cohérente, le risque de développer une surconsommation ou une dépendance à l'alcool chez les patients phobiques sociaux n'est élevé que dans le sous-groupe présentant des signes de bipolarité type II.

Les symptômes anxieux sont la règle au cours d'une intoxication aux stimulants ou au cours d'un sevrage aux dépresseurs du système nerveux central, en raison d'une augmentation de la libération des catécholamines. L'administration de lactate de sodium provoque des attaques de panique non seulement chez les patients souffrant de troubles paniques, mais aussi chez les alcooliques. De plus, les taux sériques de lactate augmentent au cours de l'intoxication à l'alcool chez les sujets dépendants à l'alcool. Les symptômes anxieux précèdent l'abus d'alcool chez 40 à 60% des alcooliques avec troubles anxieux associés. D'autre part, il est beaucoup plus courant de constater un alcoolisme à l'arrière-plan de beaucoup de troubles anxieux. La question de savoir si lorsque la désintoxication est terminée, les symptômes anxieux augmentent ou, au contraire, diminuent, reste controversée. Il est certain que la disparition de troubles anxieux est lente.

Chez les vrais jumeaux, nés de parents alcooliques, l'anxiété n'est marquée que chez les sujets qui boivent beaucoup, ce qui suggère qu'il peut exister un lien entre le degré d'exposition à l'alcool et la probabilité de développer une anxiété significative sur le plan clinique. Il n'a pas été démontré jusqu'à présent, cependant, qu'un risque élevé de dépendance à une substance psychoactive ou à l'alcool est corrélé à un risque élevé correspondant de troubles anxieux. Le risque de dépendance à l'alcool chez les sujets qui présentent des troubles paniques, des phobies ou une anxiété généralisée ne diffère pas de celui de la population générale. Enfin, une possibilité qui ne doit pas être ignorée est que le développement des troubles anxieux chez les sujets dépendants à l'alcool est lui-même le

signe d'une propension à l'anxiété, génétiquement déterminée qui est indépendante de l'abus d'alcool.

Les héroïnomanes présentent très fréquemment des symptômes à type anxieux et plusieurs études ont rapporté que des symptômes d'anxiété étaient fortement représentés chez ces sujets, mais seule une minorité de patients peut réellement être diagnostiquée comme étant affectée par des troubles anxieux, en dehors du contexte du sevrage aux opiacés^{77-79,135,154,184,192,197}. Jusqu'à 12% des patients sont affectés d'au moins un trouble anxieux, avec une prévalence à vie de seulement 6%^{320,324}. Les taux moyens de phobies sont très faibles, bien qu'ils soient compris entre 1%³⁰⁷ et 9,5%¹⁸⁶.

Les tableaux cliniques qui ressemblent aux épisodes de panique ne sont pas rares au cours de la phase d'entretien et de la réduction de la méthadone, avec une fréquence comprise entre 1 et 2%^{124,197,251}. Dans ces cas, la phobie scolaire et l'anxiété de séparation sont communément rapportées comme précurseurs précoces d'une vraie anxiété. Ces données indiquent que le trouble panique spontané des héroïnomanes pourrait être le résultat d'une dysfonction opiacée, avec pour conséquence un défaut de l'inhibition endorphinergique sur les neurones noradrénergiques ascendants¹²⁴.

En ce qui concerne la symptomatologie des troubles obsessionnels compulsifs, les seules données disponibles sont celles de l'étude de Yale par Rounsaville et coll., qui rapportent un taux de premiers épisodes (*index episode*) et de troubles chroniques - antécédents, récurrence d'épisodes dépressifs - (*lifetime*) de 10 et 20%, respectivement³²⁰. Les patients atteints ont tendance à concentrer leurs attentes négatives sur un objet qui devient pour eux l'objet redouté et structurent leur vie quotidienne autour d'une attitude d'évitement. De même, bien que de façon non symétrique, les sujets dépendants à une substance structurent leur vie autour de la recherche compulsive d'un seul objet, la substance, et concentrent sur elle la totalité de leurs motivations et de leurs attentes. Dans cette optique, la substance peut être considérée comme un défenseur invulnérable contre les préoccupations phobiques sous-jacentes. Pour Wurmser, « chez la plupart des sujets dépendants, un fond phobique peut être identifié, qui peut être décrit comme phobie (et désir en même temps) d'être piégé, capturé, emprisonné dans des limites, des institutions, physiquement ou affectivement enchaîné ». La substance prend alors la valeur d'un bouclier contre-phobique : elle est aussi compulsivement consommée que l'objet phobique est évité⁴⁰³.

C.2. Tableaux cliniques

Tous les troubles de l'anxiété du DSM-IV peuvent se manifester au cours d'une phase d'intoxication ou de sevrage, quelle que soit la substance surconsommée. Le tableau clinique le plus courant est celui typique des phobies, des troubles paniques et une anxiété généralisée. Le DSM-IV indique des syndromes tels que les troubles anxieux induits par une substance et des états dont les symptômes majeurs comprennent l'anxiété, les attaques de panique, les obsessions et les compulsions. Le début des symptômes peut apparaître moins d'un mois après un épisode d'intoxication ou de sevrage, et peut perdurer pendant des mois, causant de ce fait une dégradation psychosociale et professionnelle, ainsi que des difficultés à gérer la vie privée. Les troubles anxieux associés représentent parfois un DD typique, mais leurs caractéristiques ne sont pas différentes de ceux induits par la substance psychoactive. Malgré tout, le DSM-IV propose des critères utiles pour permettre une distinction : la probabilité qu'un trouble anxieux soit primaire augmente quand les symptômes anxieux précèdent la surconsommation de substance, quand les symptômes durent longtemps après un épisode d'intoxication ou de sevrage, ou quand ils sont plus sévères que prévu compte tenu de l'état d'intoxication. Enfin, des antécédents de troubles anxieux non liés à une surconsommation ou à une dépendance suggère plus probablement un diagnostic de troubles anxieux primaires.

C.3. Traitement des troubles anxieux chez les patients dépendants

Les situations d'intoxication ou de sevrage mises à part, le traitement de l'anxiété chez les patients dépendants ne diffère pas du traitement des simples syndromes anxieux. Les anxiolytiques sont indiqués pour les patients qui continuent à présenter de l'anxiété même quand ils reçoivent un traitement efficace pour leur dépendance. Des symptômes cibles devraient toujours être identifiés et surveillés et le traitement ne devrait pas obligatoirement être envisagé comme chronique. Ceci est particulièrement vrai pour les benzodiazépines qui sont utiles seulement dans la mesure où elles permettent l'acceptation d'autres traitements par le patient. L'alprazolam, le lorazépam ou le diazépam doivent être évités en raison d'une forte probabilité d'abus associée. Le diazépam est l'un des psychotropes les plus populaires chez les sujets dépendants à l'héroïne, et ceci non uniquement en raison de ses propriétés apaisantes sur certains symptômes du sevrage aux opiacés : comme les sujets dépendants le rapportent eux-mêmes, il est souvent utilisé soit pour maintenir l'euphorie soit pour reproduire, sous méthadone, une euphorie du type de celle procurée par l'héroïne¹⁷⁵, quand l'héroïne elle-même produit peu de sensations fortes, ou encore pour permettre au sujet de « planer »^{398,399}. Le clonazépam, par ailleurs, est approprié et présente moins de dangers, et il peut être utilisé à des doses allant jusqu'à 0,50 mg trois fois par jour si nécessaire. Ces données sont cohérentes avec celles obtenues en expérimentation animale, montrant que le diazépam augmente les effets des opiacés³³⁹. A fortes doses, le diazépam est surtout utilisé pour réduire les symptômes du sevrage, pour améliorer l'évolution des désintoxications rapides ou pour prolonger l'abstinence après la désintoxication.

Au cours du traitement à la méthadone, la surconsommation de diazépam est aussi un phénomène répandu, plus que chez les alcooliques^{47,175,178,194,328,351,398,399}. Le pourcentage de sujets sous méthadone qui utilisent des benzodiazépines est élevé, de l'ordre de 10 à 20%, pouvant aller jusqu'à 30% comme l'ont rapporté certains auteurs, si les benzodiazépines ou les hypnotiques ont été utilisés au cours de la semaine précédente^{47,149,355}. Selon l'étude Treatment Outcome Prospective Study, 5 à 16% des sujets sous méthadone ont utilisé des benzodiazépines chaque semaine ou moins souvent¹⁵⁹. L'utilisation régulière de diazépam est également courante si l'on se réfère à des analyses d'urine réalisées de façon aléatoire : 20% des patients se révèlent grands utilisateurs de diazépam (avec plus de trois analyses d'urine positives sur une période de 6 mois) et 46% de plus faibles utilisateurs (avec au maximum un résultat positif)¹³⁸. La question se pose de savoir si l'utilisation des benzodiazépines est une possibilité de combattre l'anxiété ou serait en fait une forme de dépendance. Récemment, le problème du sevrage aux benzodiazépines a suscité un intérêt croissant : des cas de sevrage symptomatique ont été rapportés même à des doses inférieures aux doses moyennes des patients sous méthadone³⁹⁰. Les patients sous méthadone qui abusent des benzodiazépines peuvent présenter une hypersomnie, de l'ataxie, des difficultés à parler, et même des crises d'angoisse¹⁷⁵. Progressivement, la dépendance au diazépam a remplacé le phénomène déjà connu de dépendance aux hypnotiques qui sont souvent prescrits sans précautions en médecine générale pour le traitement des insomnies. L'abus de diazépam produit parfois des états de conscience semblables à ceux d'un rêve, qui pourraient conduire les sujets dépendants à s'engager dans des comportements illicites.

Dans la mesure où des accidents graves peuvent survenir dans ces circonstances, les benzodiazépines ne devraient être prescrites aux sujets dépendants qu'en cas d'absolue nécessité, et les patients dépendants ne devraient jamais y avoir libre accès. Il est notamment dangereux d'encourager les dépendants à diminuer leur doses de méthadone et à utiliser des benzodiazépines pour compenser la différence d'effets : non seulement les conditions cliniques des patients ne s'amélioreront pas, mais ceux-ci encourent le risque de développer une maladie polyaddictive²²².

Quelle que soit la dynamique à l'origine de l'utilisation des benzodiazépines, il faut s'attendre à une aggravation des conditions déjà fragiles des dépendants, en particulier si une utilisation régulière et à fortes doses est initiée. C'est pourquoi les cliniciens s'accordent à

considérer que l'anxiété des dépendants sous agoniste devrait être prise en charge dans un premier temps en contrôlant la dose d'agoniste puis, si c'est nécessaire, en conseillant des structures existantes, des techniques de relaxation ou une intervention de type environnementale.

Les données de l'étude PISA-SIA montrent que la dose moyenne de méthadone qui permet de stabiliser les héroïnomanes avec troubles de l'anxiété associés est plus faible (80 mg/jour) que la dose moyenne nécessaire à stabiliser d'autres types de DD ou des patients non compliqués (100 mg/jour) (Tableau 7). Confirmant ces observations, il a été montré que la naltrexone peut induire de l'anxiété aussi bien chez les patients non dépendants que chez les dépendants ²²⁰.

Les troubles de l'anxiété des dépendants à l'héroïne peuvent aussi être traités avec succès par les antidépresseurs et la buspirone ¹¹². Les tricycliques et les ISRS sont efficaces pour contrôler à la fois l'anxiété et les symptômes dépressifs et sont utiles dans le cadre de programmes de traitement au long terme. L'imipramine et la nortriptyline peuvent causer de la sédation et de l'hypotension.

	Posologies (mg/jour)		
	min	moyenne	max
Patients présentant des troubles paniques			
Méthadone (phase d'entretien)	80	85	90
Imipramine	25	30	50
Fluvoxamine*	50	100	150
Paroxétine	10	20	30
Sertraline*	50	100	200
Citalopram	10	20	40
Patients avec troubles obsessionnels compulsifs			
Méthadone (phase d'entretien)	80	100	110
Clomipramine	75	150	300
Fluoxétine*	20	30	40
Fluvoxamine*	150	200	250
Sertraline*	50	100	200

*A utiliser avec précaution au cours de la phase de mise en place du traitement à la méthadone. Revoir la dose de méthadone si le patient est déjà sous traitement

D. Aspects cliniques et thérapeutiques des troubles psychotiques chez les patients dépendants

Les hypothèses antérieures ²⁷ sur l'existence d'une relation de causalité entre apparition de symptômes psychotiques et consommation chronique de morphiniques n'ont pas été confirmées par des études plus récentes ^{182,283}. Les données sur les comorbidités liées à la consommation de substances psychoactives confirment la faible probabilité d'un diagnostic de spectre schizophrénique chez les héroïnomanes sous méthadone. Dans la Yale Study, seuls 3,4% des patients ont été diagnostiqués comme étant affectés de schizophrénie, dont 0,2% étaient de vrais schizophrènes et 3,2% étaient atteints de troubles de type schizo-affectifs, mettant ainsi en doute la fiabilité des taux de prévalence ³¹⁷ précédemment rapportés et qui s'échelonnent entre 11 et 19% ^{59,115}. En outre, des études importantes ^{19,261,307,346} recherchant la prévalence des troubles liés à l'utilisation de substances dans des populations de schizophrènes ont fait état d'utilisation d'héroïne chez 2 à 6,9% des sujets, taux inférieur à la prévalence dans la population générale des Etats-Unis, estimée à 9% dans les toutes dernières

études du NIDA ²⁶⁵. Par ailleurs, il a été rapporté une plus grande prévalence d'abus d'amphétamines et de substances hallucinogènes chez les schizophrènes que dans la population générale : 25% contre 15% et 20% contre 15% respectivement ^{19,329}.

Certains auteurs ^{329,346} suggèrent que les patients schizophrènes consomment d'eux-mêmes des substances dopaminergiques, puisque ceux-ci sont susceptibles d'atténuer les symptômes déficitaires (la dépression spontanée ou iatrogène et les effets secondaires extrapyramidaux des neuroleptiques). L'effet antagoniste dopaminergique des psychostimulants peut conduire à la poursuite de la consommation de substances étant donné la nécessité de maintenir un niveau de stimulation dopaminergique suffisant. Ce mécanisme ressemble au stress dopaminergique induit par la cocaïne, à travers lequel une hypofonction dopaminergique perpétue la tendance au recours à la cocaïne.

Cependant, il est peu probable que les patients dont le tableau clinique consiste principalement en symptômes déficitaires possèdent l'énergie et l'excitation psychomotrice nécessaires à rechercher des substances psychoactives ou à en consommer ⁹¹. Il a également été suggéré que, grâce à ses propriétés antipaniques antipsychotiques et anti-anxiogènes, courantes pour les opiacés naturels, la méthadone pourrait être efficace pour stabiliser la prédisposition aux accès psychotiques. Ainsi, la faible fréquence d'accès psychotiques chez les patients traités à la méthadone, prévenue en partie par l'agonisme des opiacés, peut masquer la présence sous jacente de conditions ressemblant à celles de la schizophrénie ^{30,168,234,261,300,302,404}.

Malgré les avancées dans la connaissance des opiacés et des récepteurs opioïdes, les relations entre les opiacés et les troubles psychotiques sont loin d'être clarifiées. L'utilisation d'antagonistes opiacés dans les troubles psychotiques a été proposée parce que l'on a mis en évidence un niveau plus élevé d'endorphines dans les liquides du système nerveux central des patients schizophrènes, et une tendance à diminuer de niveau au fur et à mesure que le traitement se prolonge. En dépit de cela, l'administration de naloxone aux schizophrènes a conduit à des améliorations significatives dans un sous-groupe de patients seulement. C'est la schizophrénie catatonique qui s'est révélée le type de schizophrénie le plus susceptible de répondre aux antagonistes opiacés, conformément à ce que l'on observe habituellement, à savoir que l'administration de bêta-endorphines induit chez le rat des changements de comportement qui ressemblent à une catatonie, c'est pourquoi on les a appelés « neuroleptiques endogènes » ³⁷⁷. Certains auteurs estiment que ni les agonistes opiacés ni les antagonistes ne devraient être considérés comme des médicaments antipsychotiques ¹⁵⁶ tandis que d'autres auteurs ont démontré l'efficacité antipsychotique des agonistes opiacés ³⁰. On croit généralement que les sujets psychotiques sont attirés par les propriétés antipaniques, antipsychotiques et anti-agressives des opiacés ^{234,300,302,401}. Généralement, l'hypothèse selon laquelle des neuropeptides seraient directement impliqués dans la physiopathologie des troubles psychotiques ²⁷³ est soutenue par des rapports connus de longue date sur les effets antipsychotiques de l'héroïne, et par le fait que le traitement à la méthadone prévient les récurrences psychotiques chez les individus qui ont des antécédents d'épisodes psychotiques précédant la phase addictive. Chez les mêmes sujets la diminution graduelle de méthadone ainsi que sa réduction progressive a été suivie de rechutes psychotiques ^{202, 274}. Ces phénomènes cliniques sont cohérents avec l'activité antidopaminergique de la méthadone, comme en témoigne l'augmentation de la prolactine sérique après la prise de la méthadone ¹²⁵. La méthadone a été proposée comme traitement dans des cas de schizophrénie qui ont résisté aux traitements conventionnels, et dans des cas de développements précoces de dyskinesies où l'on ne recommande de traitement ni continu ni discontinu avec les mêmes psychotropes ¹⁹¹. Clouet a été un fervent adepte de cette théorie : « la majorité des études neurophysiologiques, neurochimiques et comportementales soutiennent l'hypothèse qu'à la fois les neuroleptiques et les agonistes opiacés sont utiles dans le traitement des troubles psychotiques, puisque ces deux classes de produits entraînent des modifications similaires de l'activité des voies dopaminergiques du système nerveux central » ⁶⁴. Quoiqu'il en soit, les ressemblances entre les opiacés et les neuroleptiques sont certainement partielles puisque les

opiacés, au contraire des neuroleptiques, peuvent procurer des effets subjectifs de plaisir, alors que les neuroleptiques ne manifestent aucun effet spécifique et sensible sur l'agressivité. Le recoupement partiel des effets cliniques suggère que les agonistes opiacés et les neuroleptiques ont un mécanisme différent. Bien que les opiacés ne soient pas considérés comme favorisant l'apparition de troubles psychotiques, et que les utilisateurs d'opiacés ne soient pas particulièrement atteints de troubles psychotiques, les auteurs ont remarqué des ressemblances psychopathologiques entre les dynamiques de pensée des addictifs et celles des psychotiques. Le patient dépendant ressemble au psychopathe parce que dans les deux cas le Moi combat le Surmoi afin d'amoindrir son contrôle ; on reconnaît là une analogie avec une structure mentale psychotique parce qu'ils ont la même attitude hostile envers le monde extérieur. D'après Wurmser⁴⁰⁴ « dans l'utilisation compulsive de substances psychoactives, le Moi lutte pour rejeter non seulement les valeurs, l'autorité et la responsabilité (c.a.d le Surmoi) mais également les lignes tracées entre les objets, les limites de temps, la dichotomie externe-interne, la définition des limites entre réalités et conceptions sociales ». Les maladies addictives provoquent une sorte d'agressivité contre les bases syllogistiques de la pensée rationnelle qui s'apparente à celle de la psychose. En comparant l'addiction et la psychose, Wurmser conclut que la seule différence qui ressort, mis à part l'attitude différente du Surmoi, est d'ordre quantitatif.

D.1. Stimulants, cannabinoïdes, agents hallucinogènes et troubles psychotiques

Un point de vue différent existe concernant les autres substances non-thérapeutiques. La mescaline, la psilocibine et le LSD sont simplement des psychomimétiques et des hallucinogènes : ils peuvent révéler des syndromes psychopathologiques qui montrent les mêmes caractéristiques que ceux des troubles psychotiques spontanés. Les amphétamines et la cocaïne, et, dans une moindre mesure, les cannabinoïdes peuvent produire un mode de raisonnement ou des altérations sensorielles qui peuvent atteindre le même degré de sévérité que des états psychotiques déclarés^{24,67,121,137,140,164,350,361}. Ces effets sont tout à fait cohérents avec l'action spécifique de ces substances sur le système dopaminergique, qui est hyperactivé dans le cerveau des schizophrènes aigus. La psychose aiguë induite par la substance ne dure en général pas longtemps. Il est cependant fréquent de remarquer la persistance de troubles psychotiques avec un pronostic proche de celui de la schizophrénie. Différentes interprétations de tels tableaux cliniques sont plausibles. Elles peuvent s'appliquer à des individus qui abusent de substances psychoactives en conséquence d'états psychopathologiques antérieurs, ou encore à des individus prédisposés qui sont atteints d'un vrai trouble dû à un effet excitant non spécifique des substances – un effet pouvant aussi se déclarer après des événements éprouvants ; enfin la substance pourrait être directement et spécifiquement responsable d'un début de tableau psychotique dans des populations à faible risque.

D.2. Consommation de substances chez les patients psychotiques

On observe chez les patients psychotiques un écart important de prévalence d'abus de substances, entre 10% et 70%^{88,258} ; mais il apparaît que 47% des schizophrènes, en moyenne, manifestent en permanence des troubles liés à l'alcool ou à des substances, ce qui signifie un risque relatif 4,6 fois plus grand que celui de la population générale²⁹⁷ au sein de laquelle on observe 16% de troubles liés à la substance^{46,89,297}. Plus de 70% des schizophrènes sont de grands fumeurs de cigarettes^{46,94}. On peut prévoir un plus grand risque de dépendance⁸⁸ chez les jeunes, de sexe masculin, d'un niveau d'éducation faible²⁵⁸ et avec un antécédent familial d'usage de substances⁸⁸. Les patients schizophrènes qui ont des antécédents d'abus de substances ont un début de la maladie plus précoce, un meilleur fonctionnement global pré morbide et une meilleure adaptation, un plus grand nombre de symptômes positifs, une

demande fréquente d'intervention médicale pour intoxication ou symptômes psychiatriques, une période asymptomatique plus courte et une moins bonne réponse aux médicaments antipsychotiques classiques^{88,161}. Près de 50% des sujets hospitalisés n'ayant pas répondu aux traitements classiques, montrent une utilisation simultanée de substances psychoactives⁴⁰⁶. D'autre part, c'est aux dépendants souffrant de maladies mentales auxquels l'on propose le plus souvent des possibilités de traitements^{400,406}. En ce qui concerne la fréquence de complications et d'adaptation psychosociale, les schizophrènes qui consomment des substances respectent moins les programmes de traitement, montrent un plus grand risque de complications médicales (y compris des problèmes liés au VIH) et une plus grande fréquence de suicides^{161,261}. L'influence destructrice des substances est significative pour ces patients, parce que l'on observe une baisse notable de fonctionnement social, et une augmentation de leur niveau de pauvreté, d'errance et de perte de domicile fixe, de violence et d'inadaptation familiale²⁶¹. Cependant, quand la prise en charge réussit à contrôler l'usage de stupéfiants, la maladie des schizophrènes dépendants suit un cours plus satisfaisant que celle des schizophrènes non dépendants¹⁹³.

De nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer la relation entre l'abus de substances et la schizophrénie. Des dépendants non psychotiques pourraient devenir schizophrènes du fait de l'action toxique des psychotropes utilisés sur le fonctionnement du cerveau. Cette hypothèse est confirmée par une plus grande incidence de la schizophrénie chez les dépendants non psychotiques que dans la population générale¹⁹³. Selon une autre théorie, les schizophrènes auraient recours aux substances psychoactives à cause de leur état, ou de leur exposition aux neuroleptiques, pour lutter contre une symptomatologie déficitaire liée à leur maladie ou à leur traitement^{38,163,170,207}. Il est possible d'autre part qu'un taux élevé d'usage de substances soit une conséquence des troubles cognitifs de la schizophrénie, qui consistent en une incapacité à anticiper les conséquences de ses propres choix⁶³. Ce modèle interprétatif ne correspond pas au fait que les psychotiques chroniques qui prennent de la substance psychoactive aient un meilleur fonctionnement psychosocial ou que l'observation de leur implication dans leur conduite de recherche de sensations indique une absence de déficience cognitive majeure^{88,369}.

Des troubles associés de l'anxiété et de l'humeur sont fréquents chez les schizophrènes et les traitements antidépresseurs sont efficaces^{69,347}. Les patients schizophrènes sont poussés par la dysphorie, élément moteur majeur mais pas unique, à la consommation de substances. On ne peut pas toujours justifier l'usage de substances chez les schizophrènes par la dysphorie : certains auteurs ont prouvé que le nombre de symptômes dépressifs influence faiblement le taux de risque d'alcoolisme, d'abus de cannabinoïdes ou de polytoxicomanie^{39,348}. Inversement, d'autres auteurs ont étroitement associé troubles dépressifs et troubles anxieux. Chez les dépendants, la dépression peut se développer pendant une période d'intoxication ou elle peut simplement être une réaction à un sevrage. Cependant, il est fréquent de noter que la dépression chez les patients schizophrènes, quand elle réagit aux antidépresseurs, entraîne une abstinence d'alcool⁶⁹. Les médicaments de l'humeur dysphorique peuvent être aussi utiles au traitement des patients schizophrènes dépendants qu'ils le sont chez les patients non psychotiques consommant de la cocaïne et du cannabis³⁴⁷. D'autres agents comme les benzodiazépines, une forte dose de glycine et des anticonvulsivants peuvent aussi être utiles pour traiter l'anxiété associée chez les schizophrènes. Cependant, il faut toujours tenir compte de leur potentiel intrinsèque d'addiction lorsque l'on donne des benzodiazépines à des patients DD. Des antipsychotiques nouveaux peuvent contribuer à réduire la dysphorie chez les patients DD. Des études sur l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine et la clozapine suggèrent un effet anxiolytique significatif^{49,345}.

Les schizophrènes dépendants n'ont pas de substance psychoactive préférentielle et leur façon de choisir parmi les substances disponibles est la même que dans la population générale^{88,329}. En d'autres termes, il n'y aura probablement aucune relation spécifique entre la symptomatologie schizophrénique et le choix des substances addictives; mais ce choix tend a

refléter le taux de consommation de cette substance dans l'environnement du sujet. L'abus d'au moins une substance est tout à fait probable (trois fois plus probable pour l'alcool que pour les autres substances), et moins la substance est addictive dans la population générale, plus il est probable qu'elle produise une addiction chez les psychotiques chroniques (le risque relatif est 6 fois plus élevé que dans la population générale pour les psychostimulants et les substances hallucinogènes). Quand une substance devient moins consommée dans la population et chez les psychotiques, c'est qu'elle est moins disponible sur le marché. En général, les psychoses chroniques favorisent l'apparition d'addiction à différents types de psychotropes sans sélection particulière, rendant ainsi certaines substances, habituellement moins addictives, aussi addictives que d'autres substances pour ces psychotiques. La schizophrénie ne diffère pas des autres maladies psychiatriques en ce qui concerne la typologie des substances consommées, ou la qualité des effets expérimentés, positifs ou négatifs^{89,259,260}. Si l'on considère l'appréciation subjective qui pousse à l'utilisation de substances, des études portant sur le motif donné par les patients pour lequel ils ont recours aux substances, ne présente aucune singularité : les schizophrènes utilisent des substances pour les mêmes raisons que les autres sujets, c'est à dire pour « planer » ou pour éviter « d'être déprimé », pour se « sentir mieux », « se faire plaisir » et pour « atténuer la dépression »⁹⁰. La polyconsommation est le modèle d'utilisation le plus fréquent chez schizophrènes dépendants. L'alcool est le plus consommé (37%) ; il est également fréquent de poser un diagnostic de troubles lié à un alcoolisme chronique (22 à 47%). En seconde position viennent les cannabinoïdes (23%) suivis des stimulants et des agents hallucinogènes (13%)⁴². D'autres substances telles que les opiacés ou les hypnotiques-sédatifs sont beaucoup moins courants^{94,193}. L'étude ECA n'a pas mis en évidence de relations entre typologies des substances psychoactives et diagnostics psychiatriques²⁹⁷.

D.3. Troubles psychotiques induits par des substances psychoactives

Une analyse d'urine positive à la recherche de substances psychoactives est nécessaire pour poser le diagnostic de syndrome psychotique aigu induit par les substances. Toutefois, considéré seul, aucun critère clinique ne permet d'affirmer un tel diagnostic. Sur la base d'un examen clinique, on ne peut pas non plus établir de relation entre une prise éventuelle de substances et des accès psychotiques. Des comparaisons entre des psychotiques aigus dont les urines sont positives et d'autres dont les urines sont négatives montrent des différences statistiquement significatives, mais elles sont tout à fait insuffisantes pour permettre une conclusion dans le contexte de cas isolés. Des psychoses aiguës provoquées par des substances sont caractérisées par des hallucinations, irrégulièrement associées à des délires et plus rarement liées à des thèmes délirants. Quant aux typologies, les hallucinations visuelles et les délires de persécution sont prévalents. Les délires sont plus courants dans les psychoses aiguës induites par la cocaïne, tandis que des hallucinations isolées, quelquefois couplées de délires pendant des phases aiguës, sont plus typiques de l'intoxication aux cannabinoïdes ou psychomimétiques. Même avec les substances qui sont le moins susceptibles de provoquer des délires, le type dominant est le délire de persécution.

D.4. Psychose chronique liée au cannabis

La psychose aiguë liée à la consommation de cannabis apparaît par un accès psychotique induit par le cannabis chez des individus qui sont déjà psychotiques. Cette interprétation étiologique exige que les symptômes s'améliorent spontanément lorsque le patient ne prend pas de substance psychoactive^{345,374}. Si les symptômes psychotiques persistent, lorsque le patient ne prend pas de substances, on soupçonne que la prédisposition à la psychose est le terrain sur lequel les substances psychomimétiques déclenchent la maladie. Chez des individus qui étaient des consommateurs importants de cannabis avant le déclenchement de leur psychose chronique, on peut émettre l'hypothèse que les substances

psychomimétiques sont capables de produire des troubles psychotiques chroniques, influencés par un usage parallèle ou persistant, mais n'en dépendant pas. Actuellement, nous pouvons définir la psychose chronique liée à la consommation de cannabis comme une sorte de psychose chronique qui est apparue soit parallèlement à une forte consommation de cannabis, et qui persiste, bien que le patient ait cessé d'en consommer^{345,350}, soit elle peut apparaître chez d'anciens consommateurs de cannabis alors qu'ils ont cessé d'en consommer depuis un certain temps. Avec des symptômes psychotiques qui s'installent en même temps que la consommation de cannabis, aucune relation n'a été établie entre la psychose et les différences de quantités consommées : des accès psychotiques ont été observés au cours de périodes où la consommation était plus importante que d'habitude, moins importante que d'habitude ou constante.

La rémission des symptômes psychotiques en dehors de la consommation de cannabis a sans aucun doute une signification pronostique favorable. Cependant, des troubles psychotiques primaires s'améliorent aussi après arrêt de consommation de cannabis, puisque ces types de troubles, bien qu'ils soient indépendants des substances en ce qui concerne leur pathogénèse, sont probablement aggravés par la consommation de psychomimétiques. Selon des auteurs indiens, jusqu'à 34% de psychotiques qui ont un antécédent de consommation de cannabis peuvent être classés en premier comme utilisateurs de cannabis, et en second comme psychotiques en s'appuyant sur la séquence chronologiques des deux phénomènes⁵⁷. En tous cas, il a été observé que l'apparition de psychose chronique était plus probable chez les utilisateurs de cannabis non psychotiques que chez les patients non psychotiques qui ne consomment pas de cannabis. Le déclenchement de symptômes psychotiques chez certains consommateurs de cannabis seulement, et pas chez d'autres, suggère des différences de prédispositions entre individus. Néanmoins, dans les familles, on observe peu de troubles psychotiques chroniques chez les frères et sœurs des psychotiques utilisateurs de cannabis. En général, on peut considérer que certains psychotiques utilisateurs de cannabis sont devenus psychotiques après avoir pris du cannabis, tandis que chez d'autres, il est plus probable que le cannabis a puissamment contribué à provoquer des symptômes psychotiques à cause d'une prédisposition psychotique.

D.5. Caractéristiques des psychoses chroniques et questions de discrimination clinique

La plupart des psychoses liées au cannabis s'améliorent en peu de temps et des rechutes ne sont probables que s'il y a plus tard récurrence de prise de substance. D'autre part, un petit sous-groupe de psychotiques aigus consommateurs de cannabis suit une évolution défavorable caractérisée par la chronicité, la récurrence d'épisodes aigus et une non réponse aux traitements antipsychotiques. On a remarqué que chez ces patients le cannabis peut augmenter la prédisposition à la psychose à un niveau plus élevé ou à un degré de pertinence plus grand, ou en fait, induire une maladie psychotique en agissant comme un agent étiologique.

Il n'y a pas eu d'accord utile sur un quelconque critère clinique de phase aiguë pour identifier les psychoses chroniques liées au cannabis, et l'on n'a reconnu aucune caractéristique de phase aiguë qui pourrait présager d'une évolution ultérieure. La plupart des études ont seulement décrit les symptômes psychotiques qui semblent être associés à une consommation récente de cannabis, et aucune d'entre elles n'a traité des différences entre les formes aiguës, subaiguës et chroniques. En principe, on ne peut pas s'attendre à des différences évidentes. Actuellement, on établit donc un diagnostic de psychose liée au cannabis dans des cas de psychoses récidivantes et rémittentes, même quand elles ne sont pas liées au cannabis, s'il y a des preuves qui montrent que l'apparition de la psychose a suivi un épisode de consommation de cannabis. On a distingué certaines caractéristiques comme étant spécifiques à une intoxication au cannabis mais aucune ne s'est révélée utile pour distinguer l'évolution future des cas : rémission brève contre récurrence chronique ou type schizophrénique

persistant. Les accès psychotiques liés au cannabis se manifestent par un comportement très étrange, un niveau plus élevé d'agressivité et une excitation psychomotrice, une intuition plus forte, une conscience vague, une plus grande anxiété, des hallucinations visuelles distinctes et un affect exalté plutôt qu'émoussé ^{24,31,50,150,213,309,343,350,361,363,364,374}.

D.6. Psychose chronique liée à la cocaïne

La psychose aiguë est décrite chez les utilisateurs chroniques de cocaïne sans troubles antérieurs d'axe 1 après une consommation continue de trois ans. De tels épisodes se résolvent spontanément dès lors que la consommation de cocaïne s'arrête, et qu'elle ne se prolonge pas après la phase « assoupie » qui se manifeste par une dépression psychomotrice et une hypersomnie. La consommation chronique de cocaïne ou d'amphétamines a aussi été associée à des troubles psychotiques chroniques qui évoluent indépendamment, et révèlent des symptômes psychotiques chroniques sans survenue de déficience cognitive. Le risque de développer une psychose chronique ne varie pas avec le modèle d'utilisation de la cocaïne. Il y a d'autres facteurs qui interviennent comme ceux liés à une personnalité pré-morbide ^{164,291,326,327}.

D.7. Traitement des psychoses chez les patients dépendants

D.7.a. Antipsychotiques

On a mesuré les effets d'antipsychotiques typiques et atypiques chez des psychotiques DD. Pour être complète, toute évaluation d'antipsychotiques doit prendre en compte leur retentissement sur les problèmes liées à la substance : d'un côté les substances utilisées peuvent avoir des propriétés psychomimétiques, d'un autre côté, une consommation persistante ou récidivante augure d'une évolution défavorable.

Les antipsychotiques typiques (AT) apportent peu d'aide aux psychotiques dépendants ^{37,44,88,345,400,406}. La consommation de substances est courante chez les schizophrènes traités avec des AT et elle ne montre aucune diminution pendant le traitement ; en fait, on observe pendant le traitement une tendance à l'augmentation de la consommation de substances telles que la nicotine ^{235,236}. Les psychotiques qui sont aussi dépendants réagissent moins favorablement aux AT, probablement à cause des effets psychotiques des substances toxiques utilisées en permanence, ce qui limite l'efficacité de ce traitement. Lorsque l'utilisation de substance précède un accès psychotique, des médicaments tels que l'halopéridol ou la perfénazine se montrent dans ce cas moins efficaces qu'ils ne l'auraient été dans d'autres conditions.

Puisque les AT et l'abus de substances agissent tous deux sur le système dopaminergique du système nerveux central, on peut émettre l'hypothèse qu'un phénomène particulier puisse intervenir dans la relation entre la pharmacodynamie du produit spécifique et son retentissement sur l'évolution des psychoses, lorsque il y a, en plus, consommation de substance psychoactive ^{37,345}. A des posologies cliniquement efficaces, on a remarqué que les AT annulent l'effet de stimulation dopaminergique mésolimbique qui est le substrat connu pour renforcer les effets obtenus par de nombreuses substances tels que la cocaïne. La cocaïne et l'alcool sont les deux substances psychoactives les plus consommées chez les psychotiques. Plusieurs substances addictives provoquent une augmentation du niveau de l'acide omovanillique, indicateur de l'activité dopaminergique, et stimule la libération de dopamine dans le nucleus accumbens qui est l'extrémité de la voie mésolimbique dopaminergique ²⁴³. Sur cette base, il est possible que l'utilisation de substances inverse l'action de blocage dopaminergique provoqué par les AT. Cela est, d'une part, cohérent avec le rôle de la substance psychoactive qui provoque des récives; et cela suggère d'autre part, que les psychotiques traités peuvent recourir à des substances pour contrarier la labilité émotionnelle

induite par l'antagonisme mésolimbique des AT. Dans un système mésolimbique très tolérant, comme celui des dépendants, qui est plus sensible au manque de stimulation que le système d'individus normaux, l'administration de AT peut provoquer une hypophorie intense et intolérable, suivie d'une hyperactivité comportementale compensatrice vers des sources de récompense. Pour des individus qui ont déjà appris à obtenir des récompenses en utilisant des substances avant le traitement, recourir à des substances disponibles les assurerait automatiquement d'une compensation. L'effet des AT favorisant l'abus de substances serait directement lié à la puissance antidopaminergique du composant spécifique. Parallèlement à cela, l'utilisation de désipramine comme appoint à un AT pour les psychotiques cocaïnomanes a prouvé qu'elle diminue l'utilisation de cocaïne, ce qui n'arrive pas avec le même médicament chez les cocaïnomanes non psychotiques. En d'autres termes, les AT semblent augmenter de manière réversible par la désipramine l'utilisation de substances psychoactives ; la désipramine est efficace sur la consommation de substances, dans la mesure où elle inhibe l'antagonisme dopaminergique mésolimbique obtenu par les AT.

La clozapine, qui possède une faible spécificité pour les récepteurs dopaminergiques a montré, comparée aux AT, une faible capacité à réduire la transmission dopaminergique sur les modèles animaux. Sur les modèles animaux, la clozapine, contrairement aux autres antipsychotiques, a montré qu'elle faisait diminuer la consommation de cocaïne lorsqu'une dose fixe est utilisée, et elle fait augmenter les périodes sans cocaïne lorsqu'une dose plus forte est utilisée. Dans le domaine clinique, la clozapine a montré qu'elle a des propriétés anticraving. D'abord, la réactivité des patients psychotiques à la clozapine est indépendante de la consommation parallèle d'autres substances psychoactives, ce qui ce n'est pas le cas avec les AT, et phénomène qui, en règle générale, est moins marqué chez les consommateurs abusifs. Certains auteurs ont même suggéré que les psychotiques dépendants pourraient mieux réagir à la clozapine que les non dépendants^{9,45,205}.

Chez les schizophrènes DD, le traitement à la clozapine réduit la consommation de nicotine. De fait, après remplacement de l'halopéridol par la clozapine, on a observé une baisse de la consommation de nicotine, tandis que l'halopéridol en avait augmenté la consommation. La réduction de nicotine liée à la clozapine est proportionnelle à la dose administrée²³⁶. Les alcooliques traités à la clozapine ont tendance à être abstinents (50%) au cours de l'année suivant l'hospitalisation. Deux psychotiques alcoolodépendants traités à 500 mg/jour de clozapine sont restés abstinents sur le long terme^{107,108}.

L'interprétation des effets de la clozapine sur la consommation de substances et d'alcool n'est pas claire : bien que dans certains contextes un effet anticraving primaire semble apparaître, dans d'autres contextes il est possible que l'utilisation de substances tende à diminuer parce que le blocage antidopaminergique n'entraîne pas de besoin d'automédication comme celui qui apparaît avec les AT^{170,210}. Des schizophrènes utilisateurs de substances font état en fait de « symptomatologie déficitaire », d'anxiété et de troubles de l'humeur dans une moindre mesure, tandis que leur antagonisme par des substances dopaminergiques finit par exacerber les symptômes psychotiques affectant ainsi défavorablement l'évolution de la maladie et altérant l'efficacité des antipsychotiques antidopaminergiques (ex : AT). Un cercle vicieux s'installe, constitué de symptômes négatifs et de traitement par AT, d'utilisation de substances dopaminergiques, de récurrences psychotiques puis de potentialisation de traitement par AT afin d'obtenir un spectre de défense antipsychotique plus large.

Chez les patients DD l'hypophorie induite par les AT pourrait être la clé d'une explication des dynamiques entre le traitement antipsychotique et parallèlement, l'évolution de l'abus de substances. La fréquence de symptômes d'humeur dépressive chez les psychotiques sous AT et leur revirement partiel après la prise d'une substance psychoactive sont cohérents avec ce modèle d'explication. Une nouvelle dimension, recherchée par le Questionnaire de Personnalité Tridimensionnel (Tridimensional Personality Questionnaire, TPQ) de Cloninger, qui indique un risque plus élevé dans les conduites liées à la substance a été récemment associé au sous-type du récepteur D4. Des médicaments agissant comme

antagonistes du D4 peuvent réduire les comportements de recherche de substance, tandis que des antagonistes du récepteur D2 (comme les AT) semblent les augmenter, en particulier chez les individus qui sont fortement positifs au D4. En réalité le profil de la clozapine se distingue par sa forte spécificité pour les récepteurs D4 (un rapport D4/D2 plus élevé)¹⁹³. La risperidone qui a la plus haute spécificité pour les récepteurs D4, n'a pas encore été évaluée à ce sujet.

D.7.b. Méthadone et antipsychotiques

Chez les psychotiques sous méthadone, l'utilisation associée d'antipsychotiques peut être considéré comme acceptable et utile^{58,176}. Lorsqu'ils sont associés à la méthadone, de faibles doses d'AT comme la chlorpromazine, la fluphénazine et l'halopéridol sont nécessaires pour contrôler les symptômes psychotiques³⁵¹. L'un des problèmes est que les antipsychotiques sont susceptibles d'être mal tolérés chez les dépendants à l'héroïne. D'habitude, il convient de ne pas trop utiliser d'AT mais si c'est nécessaire, les patients doivent se conformer à la prescription. Des préparations à effet retard rendent possible de pallier la non observance thérapeutique et un traitement simultané de méthadone semble protéger des effets secondaires extra pyramidaux. Le Tableau 8 indique les posologies nécessaires de méthadone et d'antipsychotiques pour les héroïnomanes psychotiques. Les cliniciens doivent faire particulièrement attention pendant la phase d'induction, afin de minimiser les potentialisations narcotiques des antipsychotiques et des opiacés, surtout avec l'utilisation d'AT. En règle générale, il est recommandé d'éviter d'administrer des antipsychotiques avant que le patient n'ait atteint un état stable avec la méthadone. Pendant ce temps, on peut avoir recours à l'action sédatrice de la méthadone. De surcroît, il faut éviter l'utilisation de benzodiazépines. En cas de sévère excitation psychomotrice nécessitant l'administration de neuroleptiques, on peut utiliser des quantités limitées de neuroleptiques toujours sous contrôle médical, et il ne faut pas prendre les neuroleptiques trop tard dans la soirée. Les antihistaminiques constituent une option alternative indiquées pour obtenir la sédation les héroïnomanes psychotiques.

Tableau 8			
Posologies et interactions pharmacologiques chez les héroïnomanes sous méthadone avec une psychose et des comportements violents dans l'étude PISA-SIA			
	<i>Dosages (mg/jour)</i>		
	<i>Min</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Max</i>
Méthadone (stabilisation)	30	140	290
Antipsychotiques typiques (type halopéridol*)	3	7	9
Clozapine	100	150	300
Olanzapine	10	10	20
Risperidone	2	4	6
Quétiapine	25	50	100
Acide valproïque	80	100	110

* A utiliser avec précaution pendant la phase d'induction de la méthadone. Ré-évaluer la posologie de la méthadone si le patient est déjà sous traitement.

D.7.c. Disulfirame

Le disulfirame antagonise la consommation d'alcool indépendamment de la présence de symptômes psychotiques. La diminution de la consommation d'alcool a nécessairement un impact positif sur l'évolution de la psychose elle-même, parce que l'on sait que l'alcool majore les symptômes psychotiques. Cependant, chez les sujets traités avec de forte doses de disulfirame, on remarque une aggravation des symptômes psychotiques^{42,193}. On note que le disulfirame a les mêmes effets bénéfiques chez les schizophrènes alcooliques que chez les alcooliques non psychotiques. En particulier, l'alcoolisme des schizophrènes semble très bien réagir à l'association de clozapine et de disulfirame⁴².

En conclusion, le disulfirame est utile chez les alcooliques psychotiques à une dose de 250 mg/jour : à cette posologie, la probabilité de voir apparaître une aggravation iatrogène des effets psychotiques est moins forte que les conséquences d'une consommation permanente d'alcool qui exacerbe et nuit à l'évolution globale de la maladie. On a montré également que le disulfirame est utile dans le traitement de la dépendance à la cocaïne chez les dépendants aux opiacés sous méthadone²⁸².

D.7.d. Désipramine

La désipramine a été utilisée à des doses de 100 à 150 mg/jour chez les psychotiques cocaïnomanes, comme adjuvant au traitement antipsychotique. Chez ces patients, cette association contrôle bien le besoin compulsif de cocaïne. Ce même médicament, étudié sur des cocaïnomanes non psychotiques, n'a pas montré d'efficacité appréciable^{2,4}. On doit éviter les médicaments dopaminergiques anticraving pendant les phases psychotiques aiguës. Ils risquent d'exacerber les symptômes psychotiques et l'on ne connaît pas exactement leur impact sur les abus de substances. Chez les psychotiques chroniques stabilisés, notre expérience suggère que le ropinirole jusqu'à 1,5 mg/jour peut induire une réduction du craving sans déstabilisation psychopathologique concomitante.

Le Tableau 9 montre les recommandations du groupe PISA-SIA concernant le traitement des héroïnomanes psychotiques.

Tableau 9	
Traitement de la psychose chez les héroïnomanes	
Recommandations du Groupe PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions)	
A.	Utiliser les propriétés antipsychotiques des opiacés à action prolongée
B.	Utiliser la bonne compliance du patient sous traitement à la méthadone ou buprénorphine pour réduire le risque d'accès psychotiques.
C.	Ajouter de faibles doses de neuroleptiques typiques ou atypiques (en les associant avec des thymorégulateurs). Profiter des augmentations du taux sanguin de méthadone et/ou de neuroleptiques.
D.	Préférer les neuroleptiques du type clozapine.
E.	Considérer l'éventualité d'une psychose de sevrage. Réintroduire la méthadone ou la buprénorphine.
F.	Ajouter des neuroleptiques avec précaution chez les héroïnomanes psychotiques sous méthadone et qui ont une faible tolérance.
G.	Utiliser aussi avec précaution au cours de la phase d'induction du traitement à la méthadone.
H.	Eviter les neuroleptiques peu puissants chez les héroïnomanes sous méthadone (doses plus élevées = interférences métaboliques plus forte = plus grande augmentation du taux sanguin.)
I.	Utiliser des antihistaminiques par voie intramusculaire chez les héroïnomanes psychotiques agités sous traitement à la méthadone.

E. Aspects cliniques et thérapeutiques de l'agressivité et de la violence chez les patients héroïnomanes

Il n'est pas facile d'évaluer le rôle des opioïdes dans la modulation du comportement agressif, puisque la plupart des études sur le sujet traitent de modèles animaux, chez qui les actes agressifs sont des conduites de défense (une forme physiologique de réponse aux menaces extérieures). Ces études ont montré de nombreux résultats permettant de tirer les conclusions suivantes^{120,136,335-337,381} :

1. plusieurs régions du cerveau liées à la production et à la modulation de comportements de défense comportent un grand nombre de récepteurs opioïdes et de récepteurs axonaux à l'enképhaline. Ces régions comprennent :
 - a) le nucleus proprius de la strie terminale et le nucleus accumbens comme modulateur de défense^{15,127,128,133,257,296,334}.

- b) la substance grise péri-épendymaire du mésencéphale qui produit/active les défenses^{18,333,338}
- 2 l'administration périphérique de naloxone augmente ou déclenche une conduite défensive et agressive. D'autre part, la naltrexone n'arrive pas à moduler la défense chez les singes, alors que chez les souris elle cause des accès agressifs de moins en moins fréquents. La plupart des observations indiquent que le rôle de la modulation opioïde varie selon la manière dont on considère le type d'agressivité^{36,101,160,293,294,305,362,392}.
 - 3 Les chats soumis à la naloxone ont montré une plus grande aptitude à se défendre avec un seuil de réaction plus bas et une latence de réaction raccourcie. Les effets mesurés dépendaient de l'heure et de la posologie. Il est intéressant de constater que, chez le chat, après l'administration de naloxone les comportements d'attaque ont une période de latence plus longue³³⁵.

E.1. La violence chez les patients dépendants : une conséquence ou un signe de maladie associée ?

Les données de la littérature sur la relation entre agressivité et système opioïde proviennent principalement des études sur les animaux du fait des limites des expériences sur les humains. Malgré cet inconvénient, on peut étudier le rôle joué par les opioïdes dans la régulation de l'agression humaine à travers le modèle naturel fourni par les patients dépendants aux opiacés.

D'une part, l'exposition aux opiacés est responsable de modifications comportementales (tolérance) et neurochimiques aiguës qui s'expriment à travers des phénomènes de manque, qui présentent des similitudes avec ceux induits expérimentalement chez l'animal. D'autre part, l'exposition persistante à certains opiacés entraîne un conditionnement stable du comportement ce qui est un aspect capital du tableau clinique de l'addiction. Il est probable que de tels comportements soient dus à une dysfonction opioïde. Des recherches sur la dynamique de l'altération opioïde chez les patients addictifs et sur les rapports entre l'agressivité et d'autres caractéristiques de l'addiction peuvent conduire à mieux comprendre comment fonctionnent les opioïdes chez les humains non addictifs.

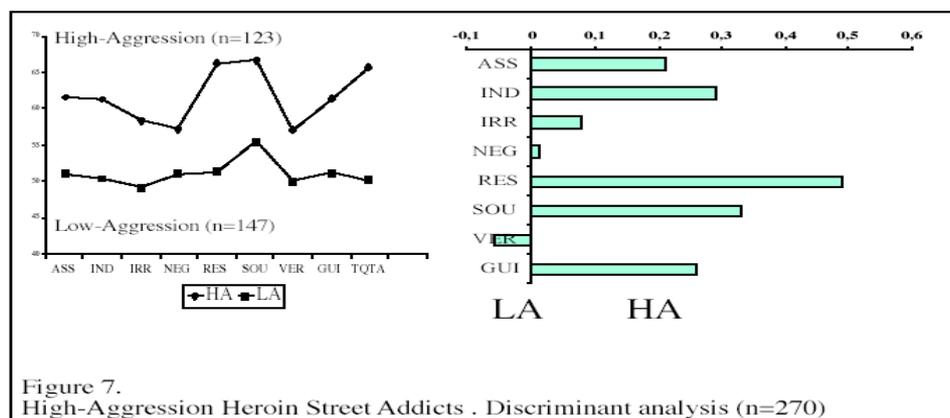
L'usage d'opiacés n'entraîne pas toujours un même degré d'exclusion sociale. En fait, on décrit les différentes typologies d'héroïnomanes suivantes. On rencontre la forme la plus grave d'inadaptation psychosociale chez les sujets appelés « street junkies » ou héroïnomanes de la rue : ils sont souvent poly-consommateurs et ils réclament des ordonnances pour toute substance susceptible de les aider à soigner les symptômes de manque ou comme substitut à l'héroïne. Ces dépendants commettent couramment des actes de délinquance pour obtenir leur dose quotidienne d'héroïne. Par ailleurs, ceux qui sont qualifiés de « stables » acceptent les règles sociales et ne se regroupent pas avec d'autres dépendants. Dans certains cas ils ont une bonne situation et ne veulent pas avoir de problèmes avec la justice. Les dépendants antisociaux sont complètement immergés dans le monde clandestin de l'addiction. En règle générale, ils vivent hors la loi et tombent dans la délinquance. Leur agressivité dépasse probablement leurs besoins liés à la substance, comme s'ils étaient poussés par le désir de faire du mal aux autres. Les dépendants qui vivent dans « deux mondes » peuvent avoir recours au crime et avoir des relations avec les autres dépendants, et en même temps, ils peuvent exercer un travail légal. Ils représentent, en fait, le type le plus dangereux de drogué à l'héroïne. Ils peuvent se nuire à eux-mêmes et aux autres lorsqu'ils sont au travail, parce qu'ils sont sous l'emprise d'opiacés ou en état de manque. Enfin, ceux que l'on appelle les « solitaires » ne sont pas impliqués dans des activités liées à la drogue, n'ont pas de travail stable et vivent plutôt de l'aide des autres que sur leurs propres ressources. Ils souffrent souvent de maladie mentale grave¹⁹⁸.

Les héroïnomanes manifestent un large éventail de comportements agressifs. Il serait intéressant de déterminer si l'agressivité signifie réellement que le fait d'être exceptionnellement prédisposé à l'abus de substances est un indicateur non spécifique de

psychopathologie ou si, au contraire, les effets d'auto-médication des opiacés sur l'agressivité favorisent le passage de l'utilisation à l'abus et éventuellement à l'addiction. Une fois la dépendance installée, l'agressivité peut représenter un phénomène lié à la tolérance et exprimer un aspect de manque primaire ou secondaire. Le fait que l'agressivité soit uniquement pertinente chez les dépendants dont le système métabolique est déficitaire, suggère que les opioïdes peuvent exercer un contrôle physiologique sur le niveau de l'agressivité chez les humains.

Le groupe PISA-SIA ⁷ a analysé les héroïnomanes selon un niveau de sévérité de l'agressivité (élevé vs. moyen, Figure 7) et a conclu que la sévérité de l'agressivité est liée à la gravité de l'addiction plutôt qu'aux autres problèmes liés à la substance. L'agressivité chez les patients addictifs est au mieux considérée comme l'expression d'une tolérance acquise aux opiacés, plutôt que comme une caractéristique du tempérament, mais cette caractéristique a plusieurs implications :

1. Une forme aggravée du cycle intoxication-abstinence décrit par le patient ou par un observateur.
2. Une plus forte psychopathologie concernant les symptômes qui sont typiquement liés aux déficits en opioïdes (l'anxiété, la dépression et la psychose).
3. Un premier contact avec la substance psychoactive à un très jeune âge et une accoutumance à un très jeune âge également. La conjonction de ces deux paramètres définit un nouvel indice que nous avons appelé « latence de l'addiction » ; il est inversement corrélé au degré de résistance cérébrale à l'exposition aux opiacés. En comparant des sujets qui consomment habituellement la même quantité d'héroïne, les plus agressifs ont une latence d'addiction plus courte, ce qui indique qu'il leur faut moins de temps pour atteindre un état de déficit métabolique cérébral après une exposition répétée aux opiacés.
4. Un score élevé à la dimension « Evitement de la douleur » (en anglais « Harm Avoidance ») sur l'échelle dérivée du TPQ (Cloninger, 1987). Les personnalités évitantes ont tendance à surévaluer les côtés négatifs des événements et ils ont un comportement classique d'évitement. Les sujets prudents, préoccupés, pessimistes, introvertis, timides et faibles ont un score élevé d'évitement. Des scores faibles indiquent une attitude positive confiante, extravertie, fidèle, très énergique. Selon la théorie de Cloninger sur les fondements biologiques de l'évitement de la douleur un système sérotoninergique hyper fonctionnant correspond à un faible score d'évitement et vice-versa. L'évitement serait l'un des résultats de l'addiction. Chez le dépendant, l'aspect négatif et effrayant du craving à travers des expériences répétées ou une anticipation de craintes de manque peuvent induire un conditionnement persistant. Les dépendants avec un besoin compulsif intense - signe de leur trouble métabolique - réagissent mal, même à des doses élevées d'héroïne, ou à des doses moyennes de méthadone. Et ils sont susceptibles de devenir évitants au niveau de chacun des aspects de leur vie.
5. Une plus grande sévérité du manque.



E.2. Les opiacés comme agents antiagressifs

L'action prioritaire de l'intervention auprès des patients dépendants est de maîtriser les patients meurtriers ou suicidaires et ceux qui ont un déficit métabolique. Pour les deux premiers types, une hospitalisation est nécessaire tandis que les seconds peuvent parfois être traités avec succès en consultation externe.

Sur des bases thérapeutiques, les traitements antidépresseurs régulent les risques de suicide des patients dépendants. D'après notre expérience, ce risque semble être plus élevé chez les patients sous naltrexone et plus faible chez les patients sous méthadone. Une série d'études indique que les agonistes opiacés contrôlent plus efficacement les psychopathologies coexistantes et l'agressivité des patients dépendants aux opiacés. Dans notre pratique clinique nous avons examiné plus de 600 héroïnomanes de la rue qui ont demandé un traitement. 30% ont fait état d'idées suicidaires, bien que 1% des cas seulement semblaient graves. 40% exprimaient colère et hostilité mais avec une sévérité importante dans seulement 4%. Les dépendants non dépressifs et les dépendants phobiques sont souvent violents. Les idées suicidaires et l'agressivité sont assez courantes chez les héroïnomanes de la rue qui demandent un traitement auprès du programme de traitement à la méthadone PISA ; nous pensons que ces sujets ont peut-être une fonction opioïde tellement déficitaire qu'elle ne peut plus être contrôlée même par les doses les plus élevées d'héroïne achetées dans la rue. En fait, d'après notre expérience personnelle, la plupart des dépendants à l'héroïne essaient de trouver un traitement lorsqu'ils n'arrivent pas à se procurer assez d'argent pour obtenir leur dose d'héroïne quotidienne. Nous avons examiné des héroïnomanes qui ne recherchaient pas nécessairement de traitement, et nous les avons comparés à des groupes témoins. Les héroïnomanes sont les plus agressifs à tous les niveaux et font particulièrement preuve de violence physique, d'amertume et de méfiance. Les héroïnomanes ont un registre d'agressivité plus large, de telle sorte qu'un sous-groupe de dépendants se trouve être moins agressif que la moyenne des groupes contrôle, tandis qu'un autre groupe montre un niveau d'agressivité bien au-delà de cette moyenne. L'échantillon peut être divisé en deux sous groupes de taille à peu près égale. Un groupe est caractérisé par un degré d'agressivité plus faible que +1DS (par comparaison au groupe témoin). Nous déduisons que ces dépendants sont encore capables de s'approvisionner suffisamment en héroïne pour couvrir leurs besoins. L'autre groupe se révèle extrêmement agressif, violent, avec une hostilité latente, de l'amertume, de la méfiance et de la culpabilité : il est probable que ces sujets souffrent d'un déficit opioïde très important qui ne peut pas être compensé par de l'héroïne même à forte dose. Ces patients sont plutôt des hommes, se caractérisent par un score élevé d'évitement, des symptômes de manque et des troubles psychiques plus sévères, et un temps de latence d'addiction plus court. Dans notre pratique clinique, nous avons observé des comportements violents même sous traitements (chez 40% des sujets examinés). Ils sont souvent très irritables (80%). On trouve les plus faibles niveaux d'agressivité chez les sujets en appartements thérapeutiques et sous naltrexone tandis que les sujets sous méthadone sont plus agressifs. Cependant, la dose moyenne de méthadone dans le groupe utilisé pour comparaison était de 30 mg/jour, bien en deçà de la posologie optimale qui est de 80 à 120 mg/jour. Nous supposons qu'une telle agressivité est liée à la sous-médication, conformément à l'observation que les sujets agressifs et à psychopathologies plus sévères (dépression, anxiété, paranoïa, et symptômes psychosomatiques) lors de l'initiation du traitement s'avèrent nécessiter une posologie de stabilisation plus importante²²¹. Une corrélation inverse a été trouvée entre un comportement violent et la posologie de méthadone. On a démontré également que les héroïnomanes DD ont besoin de posologies de stabilisation plus importantes (150 mg/jour en moyenne) que les héroïnomanes sans trouble psychiatrique associé (dont la dose moyenne est de 100 mg/jour). Si des posologies appropriées sont utilisées, les taux de rétention ne varient pas, en présence ou en l'absence de DD²²⁴. En fait, même s'il y a une tendance à un taux de rétention plus faible chez les sujets DD pendant la première période de traitement, un crossover est observé après les trois premières années de telle sorte que les dépendants DD

sont davantage susceptibles d'avoir été gardés en traitement pendant plus de trois ans. Les patients bipolaires font exception à la règle puisqu'ils continuent à montrer un taux de rétention plus faible ²¹².

Des informations supplémentaires concernant la relation entre les opiacés et l'agressivité sont apportées par notre observation clinique de populations traitées par des agonistes ou des antagonistes. Lorsque l'on a mensuellement comparé des dépendants en termes de comportements agressifs, des différences significatives sont apparues entre les patients traités à la méthadone et ceux traités à la naltrexone. Les patients sous méthadone ont fait preuve de niveaux d'agressivité et d'automutilation plus faibles. Au début du traitement, les sujets ne différaient pas dans l'évaluation de leur agressivité, mais à la fin de la période d'observation, les patients sous méthadone se sont montrés moins agressifs. Les effets peu satisfaisants de la naltrexone pour contrôler l'agressivité ont été observés dans un échantillon de patients boulimiques qui ont reçu de la naltrexone seule ou de la naltrexone avec de la fluoxétine dans un protocole de crossover mensuel pendant trois mois ²¹⁹. Dans cette étude on a observé le cas d'un patient boulimique qui a commencé à souffrir d'attaques de panique dans la première phase du traitement à la naltrexone ²²⁰. Chez les patients sous naltrexone, la naltrexone pourrait aussi être responsable d'un désagrément similaire à celui observé avec des opioïdes : en fait, l'addition de fluoxétine à la naltrexone améliore le taux de rétention chez les sujets sous naltrexone. Dans le traitement à la naltrexone, nous suggérons que la fluoxétine serait efficace pour surmonter certaines résistances à la rétention induites par la naltrexone ²²⁶.

Nous pensons que le système opioïde est certainement étroitement mis à contribution dans la maîtrise de l'agressivité. En effet, lorsque les dépendants qui prennent assez d'héroïne prennent aussi assez d'agoniste pour équilibrer leur tolérance à l'opioïde, ils ne manifestent pas de comportement agressif ni suicidaire. L'agressivité dirigée contre eux-mêmes ou contre les autres caractérise seulement les dépendants dont la tolérance aux opioïdes a été déséquilibrée par un niveau élevé de stimulation opioïde. Chez les non dépendants, des individus violents ou suicidaires peuvent être identifiés par un déséquilibre primaire de leur système opioïde. Pour confirmer cette hypothèse on a constaté chez des autistes un niveau plus élevé d'endorphine qui n'était pas équilibré par une tolérance aux opiacés ³⁸⁸. En fait, chez les autistes, l'administration d'antagonistes des opioïdes à des autistes n'était pas suivie, comme chez les dépendants, par des symptômes de manque ^{183,275}. Les sujets agressifs peuvent constamment révéler un fonctionnement subnormal de leur système opioïde, comme la souffrance que finissent par éprouver les dépendants à cause de leur exposition chronique aux opiacés toxiques. Sur des bases cliniques, le comportement agressif des héroïnomanes apparaît principalement comme un signe d'insuffisance métabolique. Les héroïnomanes agressifs ont besoin de doses de méthadone plus élevées que les non agressifs. Et si l'agressivité devient un problème pendant le traitement par agoniste, il faut probablement augmenter la posologie.

Traditionnellement, on pensait que les dépendants étaient surtout des psychopathes, des individus violents qui inconsciemment ont envie de mourir. Cette conception est inexacte : l'agressivité peut, au mieux, être considérée comme un signe de maladie addictive et mérite une intervention médicale plus appropriée que la simple répression et la stigmatisation sociale.

Comme un traitement adéquat à la méthadone entraîne une baisse du niveau de l'agressivité, on peut émettre l'hypothèse que certains dépendants potentiels auront recours à l'héroïne comme auto-médication plutôt que pour rechercher l'euphorie. D'après Khantzian ¹⁷⁰, le symptôme d'agressivité est une des caractéristiques que l'on retrouve dans les habitudes d'auto-médication.

Les agonistes opiacés ont une action contre l'agressivité, à la fois envers les comportements d'automutilation et aussi de violence envers les autres. Cette observation a soulevé un certain intérêt, d'une part en raison de la quasi-inexistence de médicaments contre l'agressivité et d'autre part, en raison de la fréquence de syndromes agressifs chez les patients psychiatriques. En fait, à l'exception de la clozapine ^{56,376}, en dehors de conditions

psychotiques, les antipsychotiques n'ont que peu d'effet sur l'agressivité. Selon Khantzian, nous pouvons affirmer que dans des conditions normales, et au cours du développement, le cerveau produit des endorphines non seulement afin de limiter la douleur mais aussi pour maintenir un équilibre affectif et un bien-être. Les opioïdes endogènes peuvent avoir un effet essentiel pour moduler l'agressivité humaine, qui peut être essentielle à la survie mais désastreuse lorsqu'elle devient incontrôlée. En étudiant le rôle et la fonction des endorphines dans les activités mentales, on peut arriver à mieux comprendre comment augmenter l'énergie et l'activité sans engendrer d'agressivité, et comment l'altération et le dysfonctionnement du système opioïde peuvent être liés à la manifestation destructrice de l'agressivité humaine ¹⁷⁰.

F. Aspects cliniques et thérapeutiques de l'alcoolisme chez les patients héroïnomanes

De nombreuses données de la littérature définissent la relation entre les états dépressifs et l'abus d'alcool, bien que se poursuive la controverse concernant la dynamique reliant les différents types de syndromes dépressifs aux problèmes liés à l'alcool. La plupart des auteurs sont d'accord pour considérer que boire beaucoup est l'équivalent ou une forme masquée de dépression ²⁸⁴. Les patients qui continuent de boire malgré des conséquences somatiques sévères déjà bien installées présentent une forme particulière de dépression ²⁸⁴. L'alcoolisme provient d'états dépressifs généralement peu sévères et de type masqué ³⁷⁹. D'autres études ont fait état d'un lien significatif entre les troubles bipolaires et l'abus d'alcool. Selon Kraepelin, 25% de patients bipolaires abusent de boissons alcoolisées ¹⁸⁹.

Plusieurs auteurs concluent que l'abus d'alcool caractérise principalement les états dépressifs, et il est utilisé comme un moyen pour exalter l'humeur et calmer la douleur. Par contre, boire de l'alcool dans les états d'exaltation est le signe d'une excitation et d'une impulsivité ⁴¹. Le DSM a établi un lien étroit entre la cyclothymie et l'abus d'alcool. La dépression chronique a aussi été associée à l'abus d'alcool. Il n'est donc pas surprenant que l'alcoolisme qui peut être considéré comme une maladie addictive en soi est, dans certains cas, souvent associé à un abus de substances. Des études publiées ont de plus en plus associé l'héroïne à l'abus d'alcool ^{11,17,21,22,52,73,131,148,188, 251,325,330}. L'abus d'alcool semble être lié à la polydépendance et affecte surtout les jeunes dépendants ; le taux d'alcoolisme au cours de leur vie est entre 10% et 75%. La National Drug Alcohol Collaborative Project (NDACP) a enregistré un taux de 43% d'utilisation associée alcool-héroïne dans un échantillon de plus de 1500 héroïnomanes ⁵². L'héroïne était la première substance psychoactive à être consommée dans 99% des cas. Rounsaville a rapporté une prévalence chronique et épisodique de la dépendance à l'alcool de 13% et 34% respectivement ³²². 53 à 75% des dépendants californiens abusent de l'alcool, et 11% ont été admis à l'hôpital pour des problèmes somatiques liés à l'alcool. Sont alcooliques 10% à 20% des héroïnomanes de la rue et 27% des sujets qui bénéficient d'un traitement à la méthadone ^{11,131}. Certains auteurs ont essayé d'expliquer l'augmentation de la consommation d'alcool au cours des programmes de traitement à la méthadone et ont conclu que les dépendants sous méthadone abuseraient d'alcool pour contrecarrer les effets normalisants opiacés de la méthadone et dépasser le seuil opioïde intensifié par la méthadone ^{11,131,393}. Quand a été établie la corrélation entre la consommation d'alcool et la prise d'héroïne chez les dépendants sous méthadone dans un grand échantillon d'héroïnomanes, il a été observé que la consommation d'alcool pendant le traitement à la méthadone semblait être le résultat d'un modèle comportemental automatique selon lequel la consommation d'alcool augmente lorsque la consommation d'opiacés dans la rue diminue, et inversement ¹¹. De plus, Rounsaville, qui soutient cette théorie, rapporte aussi que l'utilisation d'alcool était principalement retrouvée chez les dépendants qui étaient auparavant alcooliques, montrant ainsi une rechute dans une pathologie ancienne liée à l'alcool ³²².

Maremmani et Shinderman suggèrent, en se référant à leur expérience clinique, qu'il existe peut-être chez les héroïnomanes une corrélation entre consommation d'alcool, de benzodiazépines et d'autres types de substances psychoactives, et un état de dépendance aux opiacés mal compensé par l'héroïne achetée dans la rue ou par les traitements de substitution. Ainsi, pendant le traitement par la méthadone, rechercher la posologie appropriée de méthadone est essentiel, non seulement parce qu'il élève le niveau de rétention des patients dans le groupe traité, permettant ainsi une meilleure réhabilitation sociale, mais aussi parce qu'il diminue les risques de polyconsommation de substances.

F.1. Addiction à l'héroïne, alcoolisme et groupes d'entraide

Des groupes d'entraide ou groupes anonymes ont une utilité reconnue dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Les « Alcooliques Anonymes » (AA) et le « Club des Alcooliques sous Traitement » (CAT) sont les groupes les plus actifs. En ce qui concerne les Alcooliques Anonymes, groupe le mieux représenté aux Etats-Unis et également actif en Italie, les auteurs américains notent que malgré des recommandations officielles émanant du comité national (General Service Office for AA) attestant une compatibilité totale du traitement à la méthadone avec les activités des Alcooliques Anonymes, le traitement à la méthadone est souvent rapidement éliminé, si ce n'est complètement négligé³. Il y a certainement eu des progrès dans le domaine de l'entraide avec la formation de groupes institutionnels qui suivent une méthode constante bien définie et sont dirigés par des conseillers formés à ce travail. Le CAT est parvenu à des résultats particulièrement intéressants, commencés à Zagabria en 1964, qui appliquait les idées d'Hudolin¹⁴⁶. Leur objectif est de fournir aux membres un programme structuré pour le traitement de la dépendance à l'alcool. Cependant, il faut dépasser les préjugés culturels si l'objectif est d'associer une approche d'entraide avec un traitement à la méthadone ; deuxièmement, certains changements doivent avoir lieu. Par exemple, les responsables du CAT rejettent souvent l'idée que la dépendance à l'alcool est une maladie, et préfèrent parler de trouble du comportement. La notion de maladie métabolique doit, de toutes façons, être acceptée pour intégrer les patients dans un traitement réussi et éviter toute discrimination. En fait, tout refus de cette attitude peut être interprétée en termes de tendances sociales et historiques et ne correspond pas au système théorique des interventions d'entraide. Hudolin lui-même a déclaré que la première démarche, plutôt que la critique, est d'abord de considérer les sujets comme des « patients » ; c'est un statut que l'on doit leur reconnaître s'ils doivent recevoir un traitement approprié. Cependant, les groupes d'entraide continuent à juger nécessaire de dépasser de cette approche, afin d'éviter un traitement inutile à l'hôpital et une surmédicalisation ; ils mettent l'accent sur des approches intégrées qui s'adaptent à chaque style de vie. D'un point de vue scientifique, ces idées semblent dénuées de sens, et elles peuvent être à l'origine de la propagation de croyances gratuites et d'interventions non spécialisées dues au fait d'avoir négligé les principes scientifiques. La plupart des responsables du CAT estiment qu'en définissant les alcooliques comme souffrant d'une maladie, on peut donner l'excuse de boire modérément ; ils pensent que cela peut entraîner les gens à boire, ce qui est l'origine du problème.

On ne peut pas être complètement d'accord, surtout du point de vue de l'alcoolique. Le vrai problème est différent ; l'absence notable d'une approche médicale de la dépendance à l'alcool conduit à l'idée qu'aucun médicament excepté les préparations hépatoprotectrices n'est approprié. Considérer l'alcoolisme comme un état pathologique ne veut pas systématiquement dire que l'on hospitalise au détriment de traitements intégrés. Dès que la dynamique spécifique de ce type de trouble est bien comprise, on peut utiliser les deux méthodes, puisque toutes deux sont censées aboutir à un résultat satisfaisant. Il faut revenir sur le principe selon lequel un traitement ne doit être initié qu'après un sevrage. On a largement reconnu que les patients traités au disulfirame ne doivent rencontrer aucune difficulté lorsqu'ils intègrent un programme d'entraide. Cependant, des incompréhensions

subsistent fréquemment lorsque l'on a affaire à des patients traités à la méthadone qui continuent à consommer de l'alcool, ou s'inscrivent à des programmes d'entraide tout en prenant des psychotropes contre l'anxiété ou des troubles de l'humeur. Bien que les animateurs des CAT reçoivent une formation complète sur un aspect essentiel des maladies addictives, c'est-à-dire comment traiter les rechutes, ils estiment souvent que le seul résultat satisfaisant est l'état d'abstinence. Si le gammahydroxybutyrate (GHB) répond aux attentes, cette attitude sera dépassée. Hudolin a pensé à l'origine à un état d'abstinence dans l'hypothèse d'une approche environnementale, non comme un résultat idéal, mais comme un moyen d'atteindre le véritable objectif : le retour à une vie structurée. Cet objectif implique qu'un état d'abstinence est parfaitement compatible avec la pharmacothérapie, soit un traitement aversif ou un autre. Il existe un choix de médicaments pour chaque phase de la maladie : des benzodiazépines ou du GHB pour des situations de manque, des médicaments sérotoninergiques pour favoriser l'abstinence durable, du GHB, seul ou associé aux ISRS, pour contrôler le craving, et de l'acamprosate, comme un agent anticraving chez les patients désintoxiqués.

F.2. Psychopharmacothérapie des dépendants à l'héroïne avec une dépendance à l'alcool

L'alcool a sans aucun doute une influence négative sur le résultat du programme de traitement à la méthadone. Cela implique des troubles comportementaux et cognitifs plus sévères, une plus grande prévalence de troubles psychiatriques, un plus faible degré d'adhésion au traitement ce qui conduit souvent à diminuer progressivement et rapidement la méthadone^{86,307}. De plus, la dépendance à l'alcool a des conséquences somatiques plus sérieuses (telles que des insuffisances hépatiques chroniques) qui peuvent conduire à une mort prématurée ou favoriser des overdoses à cause de l'interférence avec le métabolisme de la méthadone¹¹⁸. Puisque les deux addictions doivent être traitées en même temps, on a d'abord essayé le disulfirame sur les patients sous méthadone. Mais bien que l'on ait vérifié la sécurité de cette association^{53,203,367}, son efficacité est toujours controversée, puisque le disulfirame est surtout l'équivalent d'un placebo²⁰³. Il semble que la baisse de la consommation d'alcool dépende de l'observance du patient au traitement associé ; cela dépend, aussi, du degré de conscience du patient de la gravité du problème²⁰³. Il est malaisé de faire prendre du disulfirame quotidiennement à des patients addictifs ; on peut alors avoir recours à des implantations sous-cutanées avec l'accord du patient, ou bien on peut autoriser la prise de méthadone mais seulement aussi longtemps que le patient montre une bonne observance au traitement par disulfirame. Une autre stratégie est de ne pas fournir de méthadone au patient si l'alcootest est positif (il révèle la consommation d'alcool durant les 12 heures qui précèdent le test) ou bien s'il y a un taux anormalement élevé d'alcool dans le sang. Cette procédure ne garantit pas que patient restera sobre après avoir pris de la méthadone. Le Tableau 10 montre les associations possibles entre psychotropes et méthadone, observées par le Groupe PISA-SIA.

L'utilisation associée de la méthadone et du disulfirame devrait être limitée aux cas les plus graves, ou au moins aux cas dans lesquels la mauvaise compliance a empêché la possibilité d'autres traitements. De tels cas mis à part, on doit utiliser différentes pharmacothérapies, des démarches de soutien ou des traitements psychosociaux.

La naltrexone, bien qu'utile chez les alcooliques purs, n'est pas recommandée pour les héroïnomanes alcool-dépendants. Pendant le traitement à la naltrexone, on a remarqué une augmentation d'abus de substances comme les benzodiazépines et les stimulants²¹¹. Une explication possible est la suivante : l'héroïne est capable de provoquer un fort craving qui renforce donc la prise d'héroïne. La naltrexone bloque la sensation de récompense liée à l'héroïne, résultant en une extinction du craving, mais en même temps elle finit par intensifier l'hypophorie due au manque de stimulation opioïde. Les sujets sous naltrexone peuvent donc

recourir à l'alcool ou aux benzodiazépines pour calmer ces symptômes de manque tardifs et l'hypophorie stimulée par la naltrexone.

	<i>Dosages (mg/jour)</i>		
	<i>Min</i>	<i>Moy</i>	<i>Max</i>
Méthadone (stabilisation)	240	310	380
GHB	10	27	30
Clonazépam	2	5	9
Trimipramine	50	70	100

F.3. Le GHB chez les héroïnomanes dépendants à l'alcool

Le GHB est un anesthésique général qui n'est plus guère utilisé dans son indication première. Le GHB a plusieurs propriétés pharmacologiques : à des doses anesthésiques il provoque une augmentation des niveaux de dopamine dans certaines régions cérébrales, secondaire à une large inhibition de l'activité neuronale du système nerveux central. Des doses plus faibles semblent élever de manière sélective la transmission de dopamine dans la région de la calotte ventrale du mésencéphale^{103,104,173,209,370}. Certaines propriétés pharmacologiques du GHB sont particulièrement intéressantes : il se lie à de nombreux sites différents, aucun n'étant associé aux récepteurs GABA-A tandis qu'il se lie aux récepteurs acides GABA-B. Il se substitue à l'éthanol chez le rat ; de plus, il diminue la consommation d'éthanol chez les alcooliques^{110,111,119,217,223}. Par conséquent, le GHB peut être utilisé chez les héroïnomanes dépendants à l'alcool et peut être associé à la méthadone même s'il est administré à fortes doses, comme celles dont on a besoin pour traiter la consommation d'héroïne.

On peut citer le cas d'une femme héroïnomane et dépendante à l'alcool, qui, dans le cadre de l'étude PISA-SIA, a été stabilisée par la méthadone. F.M était une chômeuse de 31 ans, avec une ancienneté d'addiction à l'héroïne de 10 ans, à ce stade poly-consommatrice de substances, et VIH-positif. Elle avait été traitée par 10 mg/jour de méthadone dans un centre local et elle était ivre lors de son premier examen dans un centre PISA-SIA. Elle a été considérée comme l'un des cas les plus sévères jamais examinés. Après 24 jours de traitement elle avait réduit sa consommation d'alcool de 70% et son score clinique global de 3 indiquait une forme légère de la maladie, enregistrant ainsi un bénéfice thérapeutique associé à l'absence d'effets secondaires majeurs. Elle a reçu en moyenne une dose de 27 cc/jour de GHB (minimum 20, maximum 30) avec une dose moyenne de 27 mg/jour de méthadone (minimum 10, maximum 30) et une dose moyenne de 4,75 mg/jour de Clonazépam (minimum 2, maximum 9). On a aussi utilisé 100 mg de trimipramine le soir pour lutter contre l'insomnie. Pendant les phases suivantes de stabilisation et de traitement substitutif, la dose de GHB a été graduellement augmentée jusqu'à 60 cc/jour et maintenue pendant au moins un an. Le traitement de soutien a duré 7 ans jusqu'à la mort de la patiente due au SIDA. Au moment de sa mort, elle recevait 40 mg/jour de méthadone tandis que elle était en cours de sevrage de GHB, qui avait été administré à 10 cc/jour.

G. Remarques finales et recommandations

Nos recommandations principales portent sur un recrutement plus important de participants, une augmentation de l'observance au traitement des utilisateurs d'héroïne, ainsi que sur la nécessité d'adopter une approche globale de la maladie. Il est essentiel de réussir rapidement à maîtriser totalement les phases aiguës. Cela peut être possible si le patient arrive à être désintoxiqué ou si on peut commencer le traitement à la méthadone de façon compatible avec la tolérance aux opiacés du patient. Après cette phase, il est nécessaire de stabiliser les symptômes résiduels (dans la phase sub-aiguë) et de maintenir de bons résultats à long terme (prise en charge). Il est généralement possible d'arriver à désintoxiquer les utilisateurs de psychostimulants, de substances hallucinogènes, ou de cannabis avant de commencer un traitement psychiatrique, mais s'il existe une addiction à l'héroïne concomitante, les patients doivent être orientés vers un traitement à la méthadone. La prescription de psychotropes susceptibles d'entraîner des abus, comme les benzodiazépines, doit être soigneusement évaluée. Pour les héroïnomanes qui utilisent de multiples substances psychoactives, il est raisonnable d'entreprendre une désintoxication substance après substance, pendant le traitement à la méthadone.

Des idées erronées circulent parmi les responsables médicaux qui sont souvent appelés à traiter des patients DD. La première est que les héroïnomanes DD ne répondent pas au traitement de référence pour l'addiction à l'héroïne. La deuxième est que ces dépendants sont, pour la plupart, non observants. La troisième est que l'on s'attend à ce que leurs résultats soient moins satisfaisants.

Pendant nos nombreuses années d'expérience clinique, nous avons observé que le taux de poursuite du traitement est significativement plus élevé chez les patients DD sous méthadone, que chez les héroïnomanes sans troubles associés. Le taux plus bas d'abandon observé chez les patients DD ne peut pas être interprété comme une différence dans le taux de succès en termes d'achèvement du programme, puisqu'il est le même avec ou sans DD. Nous dirions plutôt que le taux d'abandon plus faible s'accompagne des bénéfices d'un taux de rétention plus élevé dans le traitement. Les sujets DD montrent une meilleure compliance au traitement par la méthadone, ce qui leur permet de contrôler à la fois leur addiction et leur psychopathologie. Ceci est confirmé par les bons résultats enregistrés en termes d'indice d'adaptation sociale (DSM-IV GAF) et par l'absence d'épisodes d'hospitalisation durant la période du traitement chez les patients qui avaient été hospitalisés de nombreuses fois.

En conclusion, nous pouvons dire que les dépendants DD doivent être, dans tous les cas, traités pour leur maladie addictive en utilisant des posologies de méthadone adéquates. On doit s'attendre à ce qu'elles soient plus élevées que pour le traitement de dépendants non compliqués, tout en considérant la stabilisation comme un objectif à moyen terme. Certains patients DD peuvent tirer profit du traitement qui cible leur problème d'addiction, grâce aussi à ses effets sur les troubles mentaux. Les agonistes opiacés doivent être ré-évalués : ils n'ont pas seulement une activité anti-craving mais ils sont aussi capables d'être des instruments psychotropes dans le traitement des maladies mentales, en ce qui concerne surtout l'humeur, l'anxiété et les syndromes psychotiques. Enfin, des dépendants DD devraient bénéficier des mêmes dispositifs de traitement dans les programmes intégrés que les simples dépendants, du moment que ces programmes reposent sur des posologies appropriées, administrées sur une période suffisamment longue.

ANNEXE A. Traitement par la méthadone chez les patients DD. Le programme PISA-MMTP

Dans cette partie, nous rapportons les résultats cliniques du traitement par la méthadone chez les patients DD, sur la base de notre expérience personnelle dans le groupe PISA-SIA

Le traitement à la méthadone a débuté dans les années soixante et elle continue à être le traitement le plus utilisé pour la dépendance aux opiacés. Le traitement commence avec une phase d'induction au cours de laquelle la posologie est graduellement augmentée jusqu'à la dose optimum. Puis c'est la phase de stabilisation par la méthadone qui consiste en l'administration d'une dose fixe de méthadone. En parallèle, un soutien médical, des interventions de réinsertion et le suivi par des éducateurs sont proposés. Quand ce traitement est correctement suivi, l'état général des sujets s'améliore au fur et à mesure que le traitement se déroule.

La posologie de départ de méthadone a pour but d'atténuer les symptômes de sevrage (induction précoce). Dès que le manque a été jugulé, l'induction proprement dite peut débuter dans le but de déterminer la posologie d'entretien qui varie d'un individu à l'autre. Pour les patients sans DD, la posologie initiale varie entre 20 et 40 mg/jour et la phase d'induction précoce ne dure pas plus de 24 heures. La phase d'induction qui permet d'atteindre la dose d'entretien ne se prolonge pas au-delà de 5-10 jours. La phase suivante de stabilisation, durant laquelle la posologie optimale est ajustée et après laquelle cette posologie est administrée régulièrement comme étant la posologie de maintenance, est en général terminée en un mois. Durant la phase de maintenance qui suit, des réadaptations comportementales et psychosociales peuvent se développer, en fonction de ce qui s'est passé dans les phases précédentes. A ce stade les récepteurs aux opiacés sont totalement occupés par le médicament, supprimant ainsi les comportements de craving et d'addiction d'une part, et compensant le conditionnement lié à l'intoxication chronique par les opiacés, d'autre part. La maintenance devrait être poursuivie aussi longtemps que les patients en tirent bénéfice et qu'ils adhèrent au traitement. Le meilleur moyen d'évaluer les résultats est, en réalité, le taux de rétention.

Mis à part cet objectif essentiel, la maintenance par la méthadone, a un rôle important en santé publique. Elle peut avoir un rôle essentiel pour limiter la contamination par le VIH dans la population d'héroïnomanes, mais peut aussi améliorer la santé mentale chez les patients dépendants aux opiacés. En réalité les patients DD, qui sont maintenus avec succès sous méthadone, ont tendance à rester plus longtemps sous traitement que ceux qui n'ont pas de DD.

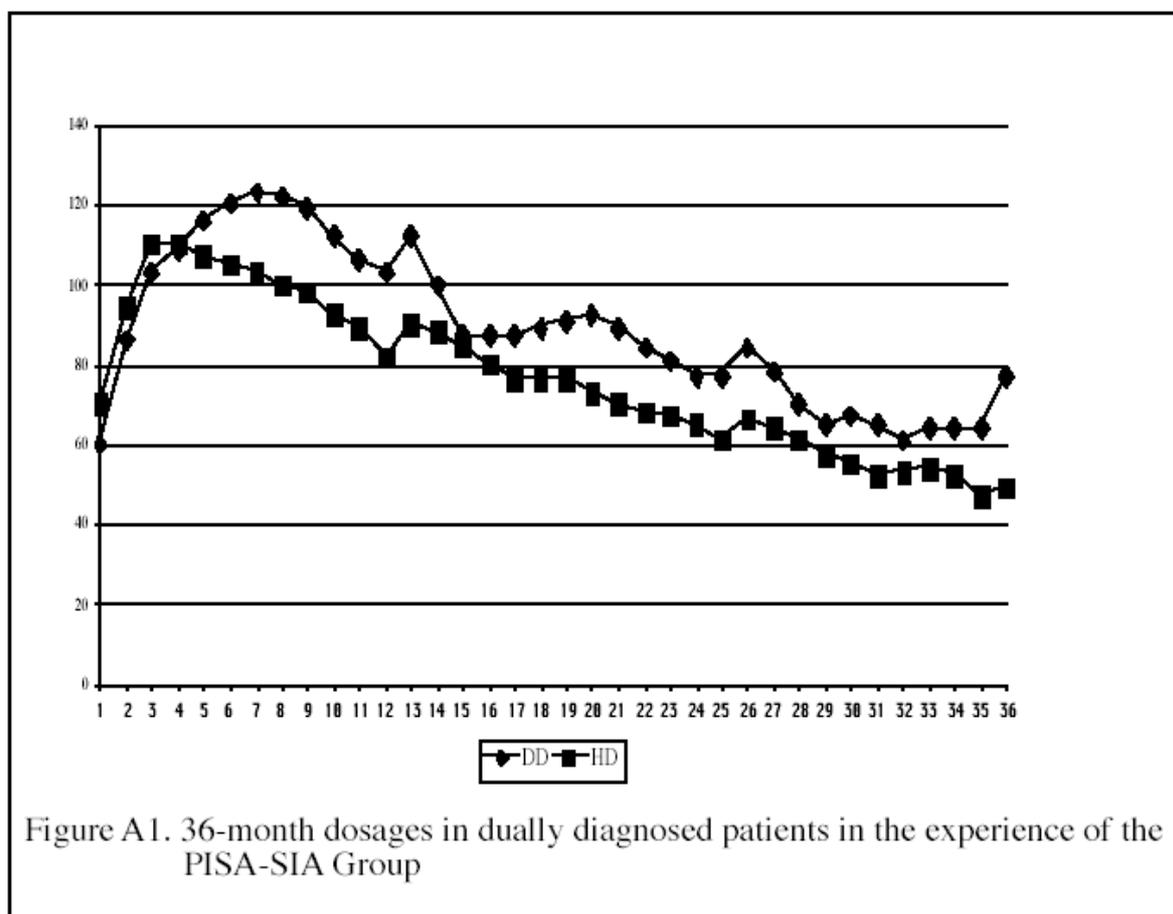
Dans cette annexe, nous établissons les recommandations pour les patients DD et dépendants à l'héroïne à partir des résultats de notre étude observationnelle de suivi sur 10 ans, PISA-SIA. Les données rapportées comprennent les posologies du premier jour, puis hebdomadaires au cours du premier mois, enfin la posologie moyenne des quatre premiers mois. Ces posologies sont comparées entre groupes de dépendants à l'héroïne DD et les dépendants non DD. De plus il a été pris en compte la posologie de stabilisation et le temps nécessaire pour l'obtenir : le terme posologie de stabilisation fait référence à la posologie minimale administrée pendant au moins quatre mois avec des résultats régulièrement satisfaisants. Le résultat est évalué comme positif ou négatif en fonction de deux paramètres : le niveau de réadaptation psychosociale et la prise récente d'héroïne dans les deux derniers mois.

Le tableau A1 montre la première posologie et les posologies hebdomadaires durant le premier mois de traitement. Les patients DD ont besoin en moyenne de 40 mg le premier jour, comme les patients non DD. Les posologies les plus fortes pour les patients DD, de 80 à 100 mg/jour sont légèrement inférieures à celles des patients non DD (jusqu'à 200 mg). Les

posologies des premiers jours pour les patients DD ont tendance à être également inférieures. Au cours du premier mois de traitement, les posologies ont été augmentées de 40% la première semaine, puis de 20% la seconde semaine, de 10% la troisième et enfin de 5% dans la quatrième semaine. Là encore, les posologies des patients non DD sont légèrement plus importantes. Néanmoins, la posologie de stabilisation est plus forte pour les dépendants DD (140 mg/jour vs. 100 mg/jour).

Tableau A1		
Posologie de méthadone du 1 ^{er} jour et posologie hebdomadaire au cours du 1 ^{er} mois de traitement chez les héroïnomanes DD dans l'étude PISA-SIA		
<i>Temps</i>	<i>Dépendants à l'héroïne non compliqués</i>	<i>Dépendants à l'héroïne DD</i>
1 ^{er} jour	47 ± 37	40 ± 22
7 ^{ème} jour	66 ± 38	53 ± 31
14 ^{ème} jour	76 ± 40	67 ± 42
21 ^{ème} jour	85 ± 41	76 ± 54
28 ^{ème} jour	89 ± 44	80 ± 55

En réalité, les posologies nécessaires pour les patients DD ont tendance à continuer à augmenter durant le second mois, mais restent stables tout au long de la période d'observation (Figure A1).



De manière générale, on peut dire que les patients dépendants non compliqués ont besoin de plus fortes posologies d'induction mais se stabilisent avec des posologies plus faibles. Le temps nécessaire pour atteindre la phase de stabilisation pour les patients DD est plus élevé, en moyenne de sept mois vs. trois mois chez les patients non DD (Tableau A2). Cette différence n'est pas entièrement expliquée par le fait que les posologies de stabilisation sont plus importantes, mais par le fait que les patients DD progressent plus lentement vers la phase de stabilisation. La phase de diminution progressive de méthadone en fin du traitement

n'est pas différente entre les deux groupes mais elle s'installe plus lentement chez les dépendants DD. Comme pour le taux de rétention, il a été observé que les patients DD présentaient un taux précoce d'attrition plus élevé, mais qu'aucune différence ne subsistait après huit mois de traitement.

Tableau A2						
Patients DD sous méthadone. Doses de stabilisation et temps pour atteindre la stabilisation						
<i>Diagnostic</i>	<i>Doses (mg/j)</i>			<i>Temps jusqu'à la stabilisation (mois)</i>		
	<i>Min</i>	<i>Moy</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Moy</i>	<i>Max</i>
Dépendance à l'héroïne	20	105	240	1	3	10
Troubles liés à l'alcool	240	310	380	3	11	20
Addiction aux benzodiazépines	80	163	400	2	8	19
Troubles psychotiques	30	140	290	3	13	31
Troubles dépressifs	60	130	200	3	6	18
Troubles bipolaires	50	120	320	3	6	22
Troubles anxieux	80	85	90	2	2	3

Données présentées à l'American Methadone Treatment Association National Conference, Chicago 1997

La posologie du premier jour de traitement est fondamentale pour la rétention du traitement: il est important d'arriver à une maîtrise totale des symptômes de sevrage, dans les 24 heures, en utilisant des posologies cumulées de 80 à 100 mg si nécessaire, et jusqu'à 200 mg dans de rares cas. Si les patients se retrouvent en sevrage partiel, il est tout à fait improbable qu'ils poursuivent leur traitement. Ainsi, quelles sont les précautions à prendre quand la posologie dépasse 40 mg le premier jour ? En règle générale, quand les symptômes de manque apparaissent, 20 mg doivent être administrés et le manque réévalué deux heures plus tard. Si les symptômes s'exacerbent ou persistent, une nouvelle administration de 20 mg doit être réalisée et les patients gardés en observation durant les deux heures suivantes. Ce schéma peut être répété jusqu'au sevrage total. Les éventuelles posologies cumulatives administrées le premier jour peuvent être répétées les jours suivants (phase d'induction) jusqu'à l'obtention d'un état d'équilibre (normalement atteint le troisième ou quatrième jour). Aucune différence n'est attendue à ce stade du traitement, entre les patients DD et les autres. En d'autres termes la présence d'un DD semble n'influencer que la prise en charge de la phase de maintenance. Au plan clinique, l'admission dans un programme de maintenance à la méthadone ne devrait pas dépendre du DD. Cependant, avec les critères couramment appliqués, il est probable que les patients DD ne soient pas maintenus sous traitement, car la tendance est d'administrer des posologies plus faibles, plutôt que des posologies plus fortes de méthadone. On doit rappeler que les patients DD ont besoin de doses plus importantes pendant la phase de stabilisation. Si les patients DD sont résistants au traitement, ils seront probablement considérés comme non répondeurs, alors que tout simplement ils ne reçoivent pas la posologie adéquate. Le temps nécessaire pour atteindre la stabilisation est plus long pour les patients DD, aussi est-il important de surveiller ces patients pendant une période relativement longue avant qu'ils ne puissent espérer atteindre la stabilisation. Si ces recommandations sont respectées, il est peu probable qu'un patient sous traitement soit considéré comme non répondeur. La diminution progressive de méthadone ne doit être envisagée qu'après au moins huit mois, étant donné qu'elle a été introduite très lentement chez les patients DD. Cependant si la diminution entraîne une dégradation psychosociale, ou une rechute dans la consommation de substances, la posologie antérieure doit être administrée quel que soit le niveau de posologie en cours et le niveau de réduction de méthadone.

Bibliographie

1. A.P.A. (1980): *DSM-III Diagnostic and Statistical Manual. 3rd ed*, American Psychiatric Association, Washington, D.C.
2. AA.VV. (1984): *Cocaine: Pharmacology, Effects and Treatment of Abuse. NIDA Research Monograph Series n° 50*, NIDA, Rockville, MI.
3. AA.VV. (1990): *Alcoolisti Anonimi, Traduzione della 3° Edizione Americana*, Buzoni Editore, Roma.
4. AA.VV. (1993): *Cocaine Treatment: Research and Clinical Perspectives. NIDA Research Monograph Series n° 135*, NIDA, Rockville, MI.
5. Abbott P. J., Weller S. B., Walker S. R. (1994): Psychiatric disorders of opioid addicts entering treatment: preliminary data. *J Addict Dis.* 13(3): 1-11.
6. Ackerknecht E. H. (1959): *A Short History of Psychiatry*, Hafner Publishing Co, New York, NY, USA .
7. Aglietti M. (1993): *Aggressività e tossicodipendenza da eroina*, Tesi di Laurea, Università di Pisa, Anno Accademico 1992.
8. Akiskal H. S., Mallya G. (1987): Criteria for the 'soft' bipolar spectrum: Treatment implications. *Psychopharmacol Bull.* 23: 68-73.
9. Albanese M. J., Khantjian E. J., Murphy S. L., Green A. I. (1994): Decreased substance use in chronically psychotic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry.* 151: 5.
10. Altermann A. I., Gerstley L. J., Strohmez D. B., McKay J. R. (1991): Psychiatric heterogeneity in antisocial alcoholics: relation to familiar alcoholism. *Compr Psychiatry.* 32(5): 423-430.
11. Anglin M. D., Almong I. J., Fisher D. G., Peters K. R. (1989): Alcohol use by heroin addicts: evidence for an inverse relationship: a study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 15: 191-207.
12. Angst J., Autenrieth F., Brem F., Koukkou M., Meyer H., Stassen H. H., Storck U. (1979): Preliminary results of treatment with beta-endorphin in depression. In E. Udsin, Bunney W.E. jr., N. S. Kline Eds, *Endorphins in Mental Health Research*. Macmillan, London.
13. Arntz A., Merckelbach H., De Jong P. (1993): Opioid antagonist affects behavioral effects of exposure in vivo. *J Consult Clin Psychol.* 61: 865-870.
14. Atkinson J. H., Schuckit M. A. (1983): Geriatric alcohol and drug misuse and abuse. *Adv Substance Ab.* 3: 195-237.
15. Atweh S. F., Kuhar M. (1977): Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. *Brain Res.* 134: 393-405.
16. Ball J., Ross A. (1991): Follow-up study of 105 patients who left treatment. In J. C. Ball, A. Ross Eds, *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment*. Springer-Verlag, New York.
17. Ball J. C., Carty E., Petroski S. P., Bond H., Tommasello A., Graff H. (1986): Medical services provided to 2394 patients at methadone programs in three states. *J Subst Abuse Treat.* 3: 203-209.
18. Bandler R. (1982): Induction of "rage" following microinjections of glutamate into midbrain but not hypothalamus of cats. *Neurosci Lett.* 5: 183-188.
19. Barbee J. G., Clark P. D., Crapanzano M. S., Heintz G. C., Kehoe C. E. (1989): Alcohol and substance abuse among schizophrenic patients presenting to an emergency psychiatric service. *J Nerv Ment Dis.* 177: 400-407.
20. Barglow P., Kotun J., Dunteman G. H., Condelli W. S., Fairbank J. A. (1992): Methadone and cocaine [2]. *Hosp Community Psychiatry.* 43: 1245-1246.
21. Barr H. L., Cohen A. (1987): Abusers of Alcohol and Narcotics: Who are They? *Int J Addict.* 22: 525-532.
22. Barr HL, Cohen A (1980): The problem drinking drug addiction. *National Drug/Alcohol Collaborative Project: Issues in Multiple Substance Abuse*. US Government Printing Office, Washington. pp. 78-70.
23. Barraclough B., Bunch J., Nelson B. (1974): A hundred cases of suicide: Clinical aspects. *Br J Psychiatry.* 25: 350-355.
24. Basu D., Malhotra A., Bhagat A., Varma V. K. (1999): Cannabis psychosis and acute schizophrenia: a case-control study from India. *5(2):* 71-73.
25. Beck A. T., Wright F. D., Newman C. F., and Liese B. S. (1993): *Cognitive Therapy of Substance Abuse*, Guilford Press, New York, NY.
26. Bela G. L. A., Folke J., Von Knorring L., Terenius L., Wahlstrom A. (1978): Endorphins in chronic pain. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes. *Pain.* 5: 153-162.
27. Bell M. (1911): Morphine and morphinomania. *NYS Med J.* 93: 680-682.
28. Bellodi L., Battaglia M., Migone P. (1993): Disturbo di Personalità antisociale. In G. B. Cassano, P. Pancheri, L. Pavan, A. Pazzagli, L. Ravizza, R. Rossi, E. Smeraldi, V. Volterra Eds, *Trattato Italiano di Psichiatria*. Masson, Milano. pp. 1997-2002.
29. Benjamin J. Li. L., Patterson C., Greenberg B. D., Murphy D. L., Homer D. H. (1996): Population and familiar association between D4 dopamine receptor gene and measures of NS. *Nat Genet.* 12(1): 81-84.
30. Berger P. A., Watson S. J., Akil H., Elliot G. R., Rubin R. T., Pfefferbaum A. (1980): Betaendorphin and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 37: 635-640.
31. Bernhardson G., Gunne L. M. (1972): Forty-six cases of psychosis in cannabis abusers. *Int J Addict.* 7: 9-16.
32. Bernstein D. P., Cohen P., Skodol A. E., Beziganian S., Brook J. S. (1996): Childhood antecedents of adolescent personality disorders. *Am J Psychiatry.* 153: 907-913.

33. Bertschy G., Baumann P., Eap C. B., Baetting D. (1994): Probable Metabolic Interaction Between Methadone and Fluvoxamine in Addict Patients. *Ther Drug Monit.* 16:1: 42-45.
34. Bewley T. H., Ben-Arie O., James J. P. (1968): Morbidity and mortality from heroin dependence. *Br Med J.* 1: 720-725.
35. Block J., Block J. H., Keyes S. (1988): Longitudinally foretelling drug usage in adolescence: early childhood personality and environmental precursors. *Child Dev.* 59: 336-355.
36. Boshka S. C., Weisman M. C., Thor D. H. (1966): A technique for inducing aggression in rats utilizing morphine withdrawal. *Psychol Rev.* 16: 541-543.
37. Bowers M. B. Jr, Mazure C. M., Nelson J. C., Jatlow P. I. (1990): Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophrenia Bulletin.* 16: 81-85.
38. Brady K., Anton R., Ballenger J. C., Lydiard R. B., Adinoff B., Selander J. (1990): Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 147: 1164-1167.
39. Brady K. T., Killeen T., Jarrell P. (1993): Depression in alcoholic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 150: 1255-1256.
40. Brady K. T., Lydiard R. B. (1992): Bipolar affective disorder and substance abuse. *J Clin Pharmacol.* 12(1): 17S-22S.
41. Brady K. T., Sonne S. C. (1995): The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 56(3): 19-24.
42. Brenner L. M., Karper L. P., Krystal J. H. (1994): Short term use of disulfiram with clozapine. *J Clin Psychopharmacol.* 14: 213-215.
43. Brienza R. S., Stein M. D., Chen M., Gogineni A., Sobota M., Maksad J., Hu P., Clarke J. (2000): Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *J Subst Abuse Treat.* 18(4): 331-337.
44. Buchley P. F. (1998): Substance abuse in schizophrenia. A review. *J Clin Psychiatry.* 59(S3): 26-30.
45. Buckley P., Thompson P., Way L., Meltzer H. Y. (1994): Substance Abuse and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry.* 55(9SB): 114-116.
46. Buckley P., Thompson P., Way L., Melzer H. Y. (1994): Substance Abuse among patients with treatment resistant schizophrenia: Characteristics and implications for clozapine therapy. *Am J Psychiatry.* 151: 385-389.
47. Budd R. D., Walkin E., Jain N. C., Sneath T. C. (1979): Frequency of use of diazepam in individuals on probation and in methadone maintenance programs. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 6: 511-514.
48. Burger G. K., Collins H. A. (1982): Relationship between MMPI and CPI Types of Male Heroin Abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 9: 281-287.
49. Calabrese J. R., Kimmel S. E., Woyshville M. J., Rapport D. J., Faust C. J., Thompson P. A., Meltzer H. Y. (1996): Clozapine for treatment refractory mania. *Am J Psychiatry.* 153: 759-764.
50. Carney M. W. P., Bacelle L. (1984): Psychosis after cannabis abuse (letter). *Br Med J.* 288: 1047.
51. Cerquetelli G. (1980): La clinica psichiatrica oggi: il sé e gli stati limite. *Clin Psichiat.* 16: 9-110.
52. Chambers C. D. (1972): Characteristics of combined opiate and alcohol abusers. In S. E. Gardner Ed., *Drug and Alcohol Abuse: Implication for treatment. NIDA Treatment Research Monograph Series* . US Department of Health and Human Services, Rockville, Maryland. pp. 1131-1140.
53. Charuvastra C. V., Pannell J., Hopper M., Erhmann M., Blakis M., Ling W. (1976): The medical safety of the combined usage of disulfiram and methadone (pharmacological treatment for alcoholic heroin addicts). *Arch Gen Psychiatry.* 33: 391-393.
54. Chein I., Gerard D. L., Lee R. S., and et al. (1964): *The road to H: narcotics, delinquency and social policy*, Basic Books, New York.
55. Chen C. C., Tsai S. Y., Su L. W., Yang T. W., Tsai C. J., Hwu H. G. (1999): Psychiatric co-morbidity among male heroin addicts: differences between hospital and incarcerated subjects in Taiwan. *Addiction.* 94(6):825-832.
56. Chengappa K. N., Ebeling T., Kang J. S., Levine J., Parepally H. (1999): Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry.* 60(7): 477-484.
57. Chopra G. S., Smith J. W. (1974): Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry.* 30: 24-27.
58. Ciccone P. E., O'Brien C. P., Manoochehr K. (1980): Psychotropic agents in opiate addiction: A brief review. *Int J Addict.* 15: 449-513.
59. Clerici M., Capitanio C., Garini R., Carta I. (1987): Tossicodipendenza ed interventi psicoterapeutici: Il profilo psicopatologico del tossicodipendente da eroina. *Arch Psicol Neurol Psichiat.* 48: 546-559.
60. Clerici M., Carta I., Cazzullo C. L. (1989): Substance Abuse and Psychopathology: a diagnostic screening of italian narcotic addicts. *Soc Psych.* 24: 219-226.
61. Cloninger C. R. (1987): A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry.* 44: 573-588.
62. Cloninger C. R., Przybeck T. R., Svrakic D. M. (1991): The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychol Rep.* 69: 1047-1057.
63. Cloninger C. R., Svrakic D. M., Przybeck T. R. (1993): A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 50: 975-990.

64. Clouet D. H. (1982): A Biochemical and Neurophysiological Comparison of Opioids and Antipsychotics. In K. Verebey Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann. N.Y. Acad. Vol. 398. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
65. Cocores J. A., Petel M. D., Gold M. S., Pottash A. C. (1987): Cocaine abuse, attention deficit disorder, and bipolar patients. *J Nerv Ment Dis*. 175(7): 431-432.
66. Cohen M. J., Hanbury R., Simmel B. (1978): Abuse of Amitriptyline. *JAMA*. 240: 1372- 1373.
67. Connell P. H. (1958): Amphetamine Psychosis. *Maudsley Monographs*, n°5. Oxford University Press, New York. pp. 15-36.
68. Cornelius J. R., Thase M. E., Salloum I. M., Cornelius M. D., Black A., Mann J. J. (1998): Cocaine use associated with increased suicidal behaviour in depressed alcoholics. *Addict Behav*. 23(1): 119-121.
69. Covey L. S., Glassman A. H., Stetner F. (1997): Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry*. 154: 263-265.
70. Craig R. J. (1979): Personality characteristics of heroin addicts: A review of the empirical literature with critique--Part II. *Int J Addict*. 14: 607-626.
71. Craig R. J. (1986): The personality structure of heroin addicts. In S. I. Szara Ed., *Neurobiology of Behavioral Control in Drug Abuse*. NIDA Research Monograph Series n° 74. NIDA, Rockville, Maryland. pp. 327-368.
72. Cronson A. J., Flemenbaum A. (1978): Antagonism of cocaine highs by lithium. *Am J Psychiatry*. 135: 856-857.
73. Croughlin J. L., Miller J. P., Whitman B. Y. (1981): Alcoholism and Alcohol Dependence in Narcotic Addicts: A Retrospective Study with five years. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 8: 75-80.
74. Dackis C. A., Gold M. S. (1983): Opiate addiction and depression: Cause or effect. *Drug Alcohol Depend*. 11: 105-109.
75. Darke S., Swift W., Hall W. (1994): Prevalence, severity and correlates of psychological morbidity among methadone maintenance clients. *Addiction*. 89(2): 211-217.
76. De Jong A. J., Van Den Brink W., Hartveld F. M. (1996): Personality Disorders in Alcoholics and Drug Addicts. *Compr Psychiatry*. 34(2): 87-94.
77. De Leon G., Jainchill N. (1981): Male and Female drug abusers: serial and psychological status 2 years after treatment in a therapeutic community. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 8/4: 465-497.
78. De Leon G., Rosenthal M., Brodney K. (1971): Therapeutic Community for drug addicts, long term measurement of emotional changes. *Psychol Rep*. 29: 595-600.
79. De Leon G., Skodon A., Rosenthal M. S. (1973): Phoenix House. Changes in Psychopathology signs of resident drug addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 28: 131-135.
80. De Leon G., Wexler H. K., Jainchill N. (1982): The therapeutic community: success and improvement rates 5 years after treatment. *Int J Addict*. 17/4: 703-747.
81. De Maria P. A. Jr, Serota R. D. (1999): A therapeutic use of the methadone fluvoxamine drug interaction. *J Addict Dis*. 18(4): 5-12.
82. Deglon J. J. (1982): *Le traitement à long terme des héroïnomanes par la Mèthadone*, Editions Médecine et Hygiène, Genève.
83. DeLeon D. (1984): *The Therapeutic Community: Study of Effectiveness*. Treatment Research Monograph Series, National Institute on Drug Abuse, Washington, D.C.
84. DeLeon D., Jainchill N. (1981): Male and female drug abusers: Social and psychological status 2 years after treatment in a therapeutic community. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 4: 380-382.
85. DeWit H., Uhlenhuth E. H., Pierri J., Johanson C. E. (1987): Individual differences in behavioral and subjective responses to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 11: 52-59.
86. Deykin EY, Levy IC, Wells V (1987): Adolescent depression, alcohol and drug abuse. *Am J Public Health*. 77: 178-182.
87. Dilsaver S. (1987): The Pathophysiology of Substance Abuse and Affective Disorders: An Integrative Model? *J Clin Psychopharmacol*. 7: 1-10.
88. Dixon L. (1999): Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: Prevalence and impact on outcome. *Schizophr Res*. 35(S): 93-100.
89. Dixon L., Haas G., Weiden P. J., Sweeney J., Frances A. J. (1990): Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self report. *Schizophr Bull*. 16: 69-79.
90. Dixon L., Haas G., Weiden P. J., Sweeney J., Frances A. J. (1991): Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: Clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry*. 148: 224-230.
91. Dixon L., Hess G., Weiden P., Sweeney J., and Hien D. (1989): *Drug abuse in Schizophrenia: clinical aspects and correlates*, APA, New York.
92. Dorpat T., Woodhall K. (1960): A study of suicide in the Seattle Area. *Compr Psychiatry*. 1: 340-349.
93. Dorus W., Senay E. C. (1980): Depression demographic dimensions, and drug abuse. *Am J Psychiatry*. 137: 669-704.
94. Drake R. E., Wallach M. A. (1989): Substance abuse among the chronic mentally ill. *Hosp Community Psychiatry*. 40: 1041-1046.
95. Dulit R. A., Fyer M. R., Haas G. L., Sullivan T., Frances A. J. (1990): Substance use in Borderline Personality Disorders. *Am J Psychiatry*. 147: 1002-1007.

96. Esbaugh D. M., Dick K. V., Tori D. J. (1982): Typological analysis of MMPI personality patterns of drug dependent females. *J Pers.* 46: 488-494.
97. Estroff T. W., Dackis C. A., Gold M. S., Pottash A. L. C. (1985): Drug abuse and bipolar disorders. *Int J Psychiatry Med.* 15: 37-40.
98. Extein I., Pickard D., Gold M. S., Gold P. W., Pottash A. L. C., Sweeney D. R., Ross R. J., Rebard R., Martin D., Goodwin F. K. (1981): Methadone and morphine in depression. *Pharmacol Bull.* 17: 29-33.
99. Extein I., Pottash A. L. C., Gold M. S. (1982): A possible opioid receptor dysfunction in some depressive disorders. In K. Verebey Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities.* Ann. N.Y. Acad. V. 398. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
100. Fabian W. D., Fishkin S. M. (1991): Psychological absorption: affect investment in marijuana intoxication. *J Nerv Ment Dis.* 179: 39-43.
101. Fanselow M. S., Sigmundi R. H., Bolles R. C. (1980): Naloxone pretreatment enhances shock-elicited aggression. *Physiology and Psychology.* 8: 369-371.
102. Felix R. H. (1944): An appraisal of the personality types of the addict. *Am J Psychiatry.* 100: 462-460.
103. Ferrara S. D., Gessa G. L., Gallimberti L. (1992): Farmacotossicologia e farmacocinetica del GHB. In L. Gallimberti, S. D. Ferrara, G. L. Gessa Eds, *Il GHB nel trattamento della dipendenza alcolica.* Addiction Research Foundation of Italy, Padova. pp. 5-14.
104. Ferrara S. D., Zotti S., Tedeschi L., Frison G., Castagna F., Gallimberti L., Gessa G. L., Palatini P. (1992): Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. *Br J Clin Pharmacol.* 34: 231-235.
105. Fischman M. W., Foltin R. W. (1992): Self-administration of cocaine for humans: a laboratory perspective. In M. W. Fischman, R. W. Foltin Eds, *Cocaine: scientific and social dimensions.* John Wiley and sons, New York. pp. 165-180.
106. Flower R. C., Rich C. L., Young D. (1986): San Diego suicide study: II Substance Abuse in Young cases. *Arch Gen Psychiatry.* 43: 960-962.
107. Franckenbourg F. R. (1994): Experience with clozapine in refractory psychotic illness. *Standards of care in schizophrenia. Proceedings of a consensus conference.* Sandoz Pharmaceutical Corporation, pp. 3-19.
108. Franckenbourg F. R., Baldessarrini R. J. (1991): Clozapine: A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med.* 325: 518.
109. Galanter M., Castaneda R. (1985): Self-destructive behaviour in the substance abuser. *Psychiatr Clin North Am.* 8: 250-251.
110. Gallimberti L., Ferrara S. D., and Gessa G. L. (1992): *Il GHB nel trattamento della dipendenza alcolica,* A.R.F.I., Padova.
111. Gallimberti L. (1992): Il GHB come anticraving nelle tossicodipendenze. *Seminari del Dottorato di Ricerca in Tossicodipendenze.* Istituto di Clinica Psichiatrica, Pisa.
112. Gastfriend D. R. (1997): Pharmacological treatments for psychiatric symptoms in addiction populations. In N. S. Miller Ed., *The principles and practice of addictions in psychiatry.* W.B. Saunders Company, Philadelphia.
113. Gawin FH., Allen D., Humblestone B. (1989): Outpatient treatment of "crack" cocaine smoking with flupenthixol decanoate. *Arch Gen Psychiatry.* 46: 322-325.
114. Gay G. R., Sheppard D. W. (1972): Sex in the drug culture. *Med Asp Hum Sex.* 6 (10): 258-263.
115. Gerard D. L., Kornetsky C. (1955): Adolescent opiate addiction: a study of control and addict subjects. *Psychoanal Q.* 19: 457-486.
116. Gerner R. H., Catlin D. H., Gorelick D. A., Hui K. K., Li C. H. (1980): Beta-endorphin. Intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry.* 37: 642-647.
117. Gerra G., Zaimovic A., Timpano M., Zambelli U., Delsignore R., Brambilla F. (2000): Neuroendocrine correlates of temperamental traits in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 25(5): 479-496.
118. Gerston A., Cohen M. J., Stimmel B. (1977): Alcoholism, heroin dependency, and methadone maintenance: alternatives and aids to conventional methods of therapy. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 4: 517-531.
119. Gessa G. L. (1992): Nascita di un farmaco per l'alcolismo: l'acido gamma-idrossibutirrico. In L. Gallimberti, S. D. Ferrara, G. L. Gessa Eds, *Il GHB nel trattamento della dipendenza alcolica.* Addiction Research Foundation of Italy, Padova. pp. 3-4.
120. Giraud O., Cervo L., Grignaschi G., Samanin R. (1989): Activation of mu opioid receptors in the nucleus raphe dorsalis blocks apomorphine-induced aggression in rats: Serotonin appears not be involved. *Brain Res.* 488/1-2: 174.
121. Glass G. S., Bowers M. B. (1970): Chronic psychosis associated with long-term psychotomimetic drug abuse. *Arch Gen Psychiatry.* 23: 97-103.
122. Glover E. (1956): On the etiology of drug addiction (1932). In E. Glover Ed., *On the Early Development of the Mind.* International Universities Press, New York. pp. 187-215.
123. Glover E. G. (1984): On the aetiology of alcoholism. *J Subst Abuse Treat.* 1(1): 120- 123.
124. Gold M. S., Pottash A. L. C., Sweeney D. R., Martin D., Extein I. (1982): Antimanic, antidepressant, and antipanic effects of opiate: clinical, neuro-anatomical, and biochemical evidence. In K. Verebey Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities.* Ann. N. Y. Acad. V. 398. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.

125. Gold M. S., Redmond D. E., Donabedian R. K., Goodwin F. K., Extein I. (1978): Increase in serum prolactin by exogenous and endogenous opiates: evidence for antidopamine and antipsychotic effects. *Am J Psychiatry*. 135: 1415-1416.
126. Goldberg J. F., Garno J. L., Portera L., Leon A. C., Kocsis J. H., Whiteside J. E. (1999): Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. *J Affect Disord*. 56(1): 75-81.
127. Goldstein J. M., Siegel J. (1980): Suppression of attack behavior in cats by stimulation of ventral tegmental area and nucleus accumbens. *Brain Res*. 183: 181-192.
128. Goodman R. R., Snyder S. H., Kuhar M. J., Young W. S. (1980): Differentiation of delta and mu opiate receptor localizations by light microscopic autoradiography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 77: 6239-6243.
129. Grande T. P., Wolf A. W., Schubert D. S. P., Patterson M. P., Brocco K. (1984): Association among alcoholism, drug use and antisocial personality: a review of the literature. *Psychol Rep*. 55: 455-474.
130. Grant B. F., Hasin D. S. (1999): Suicidal ideation among the United States drinking population: results from National Longitudinal alcohol epidemiologic survey. *J Stud Alcohol*. 60(3): 422-429.
131. Green J., Jaffe J. H., Carlisi J., Zaks A. (1978): Alcohol use in the opiate use cycle of the heroin addict. *Int J Addict*. 13: 1415-1416.
132. Griffiths R. R., McLeod D. R., Bigelow G. E., Liebson I. A., Roache J. D., Nowowieski P. (1984): Comparison of diazepam and oxazepam: preference, liking and extent of abuse. *J Pharmacol Exp Ther*. 229: 501-508.
133. Gros C., Pradelles P., Humbert J., Dray F., LeGal LaSalle., Ben Ari Y. (1978): Regional distribution of met-enkephalin within the amygdaloid complex and bed nucleus of the stria terminalis. *Neurosci Lett*. 10: 193-196.
134. Grove W. M., Eckert E. D., Heston L., Bouchard T. J. Jr., Segal N., Lykken D. T. (1990): Heritability of substance abuse and antisocial behavior: a study of monozygotic twins reared apart. *Biol Psychiatry*. 27(12): 1293-1304.
135. Haddox V., Jacobson M. (1972): Psychological adjustment, mood and personality fluctuations in long term methadone maintenance patients. *Int J Addict*. 7: 619-627.
136. Haney M., Miczek K. A. (1989): Morphine effects on maternal aggression, pup care and analgesia in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 98/1: 68-74.
137. Harris D., Batki S. L. (2000): Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *American Journal on Addiction*. 9(1): 28-37.
138. Hartog J., Tusen D. J. (1987): Valium use and abuse by methadone maintenance clients. *Int J Addict*. 22: 1147-1140.
139. Hasin D., Grant B., Endicott J. (1988): Treated and Untreated suicide attempts in substance abuse patients. *J Nerv Ment Dis*. 176: 289-293.
140. Hatrick J. A., Dewhurst K. (1970): Delayed psychosis due to LSD. *Lancet*. 2: 742-744.
141. Hendriks W. J. (1971): Use of multifamily counseling groups in treatment of male narcotics addicts. *Int J Group Psychother*. 21: 34-90.
142. Hesselbrock M. N., Meyer R. E., Keener J. J. (1985): Psychopathology in hospitalized alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*. 42: 1050-1055.
143. Higgins S. T. and Silverman K. (1998): *Motivating behavior change among illicit-drug abusers*, American Psychological Association, Washington, DC.
144. Himmelhoch J. M., Mulla D., Neil J. F., Detre T. P., Kupfer D. J. (1976): Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry*. 33: 1062-1067.
145. Howard M. O., Kivlahan D., Walker R. D. (1997): Cloninger's tridimensional theory of personality and psychopathology: applications to substance use disorders. *J Stud Alcohol*. 58(1): 48-66.
146. Hudolin V. (1981): *Alcolismo*, Arti Grafi che Friulane Ed, Udine.
147. Humeniuk R., Ali R., White J., Hall W., and Farrel M. (2000): *Proceedings of the expert workshop on induction and stabilisation of patients onto methadone.*, NIDA, Adelaide.
148. Hunt D. E., Strud D. L., Goldsmith D. S. (1986): Alcohol use and abuse: heavy drinking among methadone clients. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 12: 147-140.
149. Hunt W. A., Dalton T. K. (1976): Regional brain acetylcholine levels in rats acutely treated with ethanol or rendered ethanol-dependence. *Brain Res*. 109: 628-631.
150. Imade A. G. T., Ebie J. C. (1991): A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 83: 134-136.
151. Inman D. J., Bascue L. O., Scoloda T. (1985): Identifications of borderline personality disorders among substance abuse in-patients. *J Subst Abuse Treat*. 2/4: 229-232.
152. Inturrisi C. E., Alexopoulos G. S., Lipman R. S., Foley K., Rossier J. (1982): Beta-endorphin immunoreactivity in the plasma of psychiatric patients receiving electroconvulsive treatment. In K. Verebey Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann. N. Y. Acad. V. 398. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
153. Iribarne C., Picart D., Dreano Y., Berthou F. (1998): In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol*. 12(2): 194-199.

154. Jacobs P. E., Doft E. B., Koger J. (1981): A study of SCL-90 scores of 264 methadone patients in treatment. *Int J Addict.* 16: 541-548.
155. Jainchill N., De Leon G., Pinkham L. (1986): Psychiatric diagnosis among substance abusers in therapeutic community treatment. *J Psychoactive Drugs.* 18/3: 209-213.
156. Janowsky D. S., Segal D. S., Bloom F. E., Abrams A., Guillemin R. (1977): Lack of effect of naloxone on schizophrenic symptoms. *Am J Psychiatry.* 134: 926-927.
157. Jasinski D. R., Nutti J. G., Haertzen C. A., Griffith J. D. (1977): Lithium: Effects on subjective functioning and morphine-induced euphoria. *Science.* 195: 582-584.
158. Jensen J. (1974): The effect of prolonged lithium ingestion on morphine actions in the rat. *Acta Pharmacologica Tossicologica.* 35: 395-402.
159. Judd L. L., Hubbard B., Janowsky D. S., Hubbard B., Huey L. Y., Attewell P. A. (1977): The effect of lithium carbonate on affect, mood and personality of normal subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 34: 346-351.
160. Kalin N. H., Shelton S. E. (1989): Defensive behaviors in infant rhesus monkeys: Environmental cues and neurochemical regulation. *Science.* 243: 1718-1721.
161. Kane J. (1997): What can we achieve by implementing a compliance-improvement 87 program? *Int Clin Psychopharmacol.* 12(S): 43-46.
162. Kaplan C. D., Wogan M. (1978): The psychoanalytic theory of addiction: A reevaluation by use of a statistical model. *Am J Psychoanal.* 38: 317-326.
163. Karper L. P., Freeman G. K., Grillon C., Morgan C. A. R., Charney D. S., Krystal J. H. (1996): Preliminary evidence of an association between sensorimotor gating and distractibility in psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 8: 60-66.
164. Keenan E., Gervin M., et al. (1993): Psychosis and recreational use of MDMA (ecstasy). *Irish Journal of Psychological Medicine.* 10: 162-163.
165. Kendler K. S., Gardner C. O. Jr. (1998): Twin studies of adult psychiatric and substance dependence disorders: are they biased by differences in the environmental experiences of monozygotic and dizygotic twins in childhood and adolescence? *Psychol Med.* 28(3): 625-633.
166. Kernberg O. (1978): *Sindromi marginali e narcisismo patologico*, Boringhieri, Torino.
167. Kessler R. C., McGonagle K. A., Zhao S., Nelson C. B., Hughes M., Eshleman S., Wittchen H. V. Kendler H. S. (1994): Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity study. *Arch Gen Psychiatry.* 51: 8-19.
168. Khantzian E. J. (1980): An ego/self theory of substance dependence: a contemporary psychoanalytic perspective. In D. J. Lettieri, M. Sayers, H. W. Pearson Eds, *Theories on drug abuse. Selected contemporary perspectives. Nida Research Monograph 30.* N.I.D.A., Rockville. pp. 184-191.
169. Khantzian E. J. (1985): Psychoterapeutic interventions with substance abusers: the clinical contest. *J Subst Abuse Treat.* 2(2): 83-88.
170. Khantzian E. J. (1985): The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 142: 1259-1264.
171. Khantzian E. J., Treece C. (1985): DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts: Recent findings. *Arch Gen Psychiatry.* 42: 1067-1077.
172. Khantzian E. J., Treece C. D. (1979): Heroin addiction: the diagnostic dilemma for Psychiatry. In R. W. Pickens, L. L. Heston Eds, *Psychiatric Factors in Drug Abuse.* Grune and Stratton, New York, NY. pp. 21-45.
173. Kidorf M., Hollander J. R., King V. L., Brooner R. K. (1998): Increasing employment of opioid dependent outpatients: An intensive behavioral intervention. *Drug Alcohol Depend.* 50: 73-80.
174. Kleber G. E. (1989): Treatment of drug dependence: what works. *Int Rev Psychiatry.* 1: 81-100.
175. Kleber H. D. (1977): Methadone maintenance treatment -A Reply. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 4: 267-272.
176. Kleber H. D., Gold M. S. (1978): Use of psychotropic drugs in treatment of methadone maintained narcotic addicts. *Ann N Y Acad Sci.* 311: 81-98.
177. Kleber H. D., Weissman M. M., Rounsaville B. J. (1983): Imipramine as treatment for depression in addicts. *Arch Gen Psychiatry.* 40: 649-653.
178. Kleber H. D., Weissman M. M., Rounsaville B. J., Prusoff B. A., Wilbur C. H. (1983): Imipramine as treatment for depression in opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry.* 40: 649-653.
179. Kleinman P. H., Miller A. B., Woody G. E. (1990): Psychopathology among cocaine abusers entering in treatment. *J Nerv Ment Dis.* 178: 442-447.
180. Kline N. S., Li C. H., Lehmann E., Lajtha A., Laski E., Cooper T. (1977): Beta-endorphin-induced changes in schizophrenic and depressed patients. *Arch Gen Psychiatry.* 34: 111- 113.
181. Kohut H. (1971): *The analysis of the self*, International Universities Press, New York, NY.
182. Kolb L. C. (1925): Types and characteristics of drug addicts. *Ment Hyg.* 9: 300-313.
183. Kolmen B. K., Feldman H. M., Handen B. L., et al. (1995): Naltrexone in young autistic children: a double blind placebo controlled cross-over study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 34(2): 223-231.
184. Korin H. (1974): Comparison of psychometric measures in psychiatric patients using heroin and other drugs. *J Abnorm Psychol.* 83: 208-212.
185. Kosten T. R., Rounsaville B. J., Kleber H. D. (1983): Relationship of depression to psychosocial stressors in heroin addicts. *J Nerv Ment Dis.* 171: 97-104.

186. Kosten T. R., Rounsaville B. J., Kleber H. D. (1986): A 2.5 year follow-up of depression, life crises, and treatment effects on abstinence among opioid addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 43: 733-738.
187. Kosten T. R., Rounsaville J., Kleber H. B. (1982): DSM III Personality Disorders in opiate addicts. *Compr Psychiatry*. 23: 572-581.
188. Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD (1985): Parental alcoholism in opioid addicts. *J Nerv Ment Dis*. 173: 461-469.
189. Kraepelin E. (1921): *Manic-Depressive Illness and Paranoia.*, Livingstone, Edinburgh.
190. Kraepelin E. (1976): *Manic-Depressive Insanity and Paranoia. Translated by RM Barclay*, Arno Press, New York, NY, USA.
191. Krausz M., Degkwitz P., Haasen C., Verthein U. (1996): Opioid addiction and suicidality. *Crisis*. 17(4): 175-181.
192. Krausz M., Verthein U., Dekwitz P. (1998): Prevalence of psychiatric disorders in opiate dependent patients in contact with the drug treatment system. *Nervenarzt*. 69(7): 557-567.
193. Kristal J. H., D'souza D. C., Madonick S., Petrakis I. L. (1999): Toward rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 35(S): 35-39.
194. Kryspin-Exner K., Demel I. (1975): The use of tranquilizer in the treatment of mixed drug abuse. *Int J Clin Pharmacol*. 12: 13-18.
195. Krystal J. H. and Raskin H. A. (1970): *Drug Dependence Aspects of Ego Function*, Wayne State University Press, Detroit.
196. Kurtines W, Hogan R, Weiss D (1975): Personality dynamic of heroin use. *J Abnorm Psychol*. 84: 87-89.
197. Lacoursiere R. B., Swatek R. (1983): Adverse interaction between disulfiram and marijuana: a case report. *Am J Psychiatry*. 140(2): 243-244.
198. Lahmeyer H. W., Channon R. A., Schlemmer F. J. (1988): Psychoactive substance abuse. In J. A. Flaherty, R. A. Channon, J. Devis Eds, *Psychiatry Diagnosis and Therapy*. Appleton Lange, San Mateo, CA.
199. Lefcourt H. M., Telegdi M. S. (1971): Perceived locus of control and field dependence as predictors of cognitive activity. *J Consult Clin Psychol*. 37(1): 53-56.
200. Lehman W. X., De Angelis G. C. (1972): Adolescents, methadone, and psychotherapeutic agents. *Proceedings of the Fourth National Conference on Methadone Treatment*. National Association for the Prevention of the Addiction to Narcotics, New York, NY. pp. 95-104.
201. Lemere F., Smith J. W. (1990): Hypomanic personality trait in cocaine addiction. *Br J Addict*. 85(4): 575-576.
202. Levinson I., Rosenthal R. N. (1995): Methadone withdrawal psychosis. *J Clin Psychiatry*. 56(2): 73-76.
203. Ling W., Weiss D. G., Charuvastra V. C., O'Brien C. P. (1983): Use of disulfiram for alcoholics in methadone maintenance programs. A Veterans Administration cooperative study. *Arch Gen Psychiatry*. 40: 851-854.
204. Linnoila M. I. (1989): Anxiety and Alcoholism. *J Clin Psychiatry*. 50: 26-29.
205. Loh E. A., Fitch T., Vickers G, Roberts D. C. (1992): Clozapine increases breaking points on a progressive-ratio-schedule reinforced by intravenous cocaine. *Pharmacol Biochem Behav*. 42: 559-562.
206. Luthar S. S., Anton S. F., Merinkagas K. R., Rounsaville B. J. (1992): Vulnerability to substance abuse and psychopathology among siblings of opioid abusers. *J Nerv Ment Dis*. 180: 153-161.
207. Lysaker P., Bell M. (1994): Insight and cognitive impairment in Schizophrenia: Performance on repeated administration of the Wisconsin card sorting test. *J Nerv Ment Dis*. 182: 656-660.
208. Madden J. D., Chappel J. M., Zuspan F., Gumpel J., Mejia A., Davis R. (1977): Observation and treatment of neonatal narcotic withdrawal. *Am J Obstet Gynecol*. 127: 190-199.
209. Mamelak M. (1989): Gamma-hydroxybutyrate: an endogenous regulator of energy metabolism. *Neurosci Biobehav Rev*. 13: 187-198.
210. Marcus P., Snyder R. (1995): Reduction of comorbid substance abuse with clozapine. *Am J Psychiatry*. 152: 959.
211. Maremmani I., Balestri C., Sbrana A., Tagliamonte A. (2003): Substance (ab)use during methadone and naltrexone treatment. Interest of adequate methadone dosage. *J Maint Addictions*. 2(1-2): 19-36.
212. Maremmani I., Canoniero S., Pacini M. (2000): Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with Bipolar I Disorder comorbidity. Preliminary Results. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 2(1): 39-46.
213. Maremmani I., Canoniero S., Pacini M., Lazzeri A., Placidi G. F. (2000): Opioids and cannabinoids abuse among bipolar patients. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 2(2): 35-42.
214. Maremmani I., Capone M. R., Aglietti M., Castrogiovanni P. (1994): Heroin dependence and Bipolar Disorders. *New Trends Exper Clin Psychiatry*. X: 179-182.
215. Maremmani I., Daini L. (2000): Sintomi di Comorbidità Psichiatrica durante il trattamento della dipendenza da eroina. *Boll Farmacodip e Alcoolis*. 23(1): 29-38.
216. Maremmani I., Daini L., Zolesi O., Castrogiovanni P. (1992): Use of Fluoxetine in heroin addiction . *Br J Psychiatry*. 160: 570-571.
217. Maremmani I., Lamanna F., Tagliamonte A. (2001): GHB (Sodium Gamma-hydroxybutyrate) long term therapy in treatment-resistant chronic alcoholics. *J Psychoactive Drugs*. 33(2): 135-142.
218. Maremmani I., Lazzeri A., Canoniero S, Aglietti M., Placidi G. F. (1999): Abuso di Sostanze e Psicosi Croniche. *Giorn Ital Psicopat*. 5(3): 290-303.

219. Maremmani I., Marini G., Castrogiovanni P., Deltito J. (1996): The effectiveness of the combination Fluoxetine-Naltrexone in Bulimia Nervosa. *Eur Psychiatry*. 11: 322-324.
220. Maremmani I., Marini G., Fornai F. (1998): Naltrexone induced Panic Attacks. *Am J Psychiatry*. 155(3): 447.
221. Maremmani I., Nardini R., Zolesi O., Castrogiovanni P. (1994): Methadone Dosages and Therapeutic Compliance During a Methadone Maintenance Program. *Drug Alcohol Depend*. 34: 163-166.
222. Maremmani I., Shinderman M. S. (1999): Alcohol, benzodiazepines and other drugs use in heroin addicts treated with methadone. Polyabuse or undermedication? *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 1(2): 7-13.
223. Maremmani I., Tagliamonte A. (2000): It is possible a long-term pharmacotherapy for alcoholics patients? Some observations and evidences. *Alcologia*. 12(2): 71-81.
224. Maremmani I., Zolesi O., Aglietti M., Marini G., Tagliamonte A., Shinderman M. S., Maxwell S. (2000): Methadone Dose and Retention in Treatment of Heroin Addicts with Axis I Psychiatric Comorbidity. *J Addict Dis*. 19(2): 29-41.
225. Maremmani I., Zolesi O., Agueci T., Castrogiovanni P. (1993): Methadone Doses and Psychopathological Symptoms during Methadone Maintenance. *J Psychoactive Drugs*. 25(3): 253-263.
226. Maremmani I., Zolesi O., Daini L., Castrogiovanni P., Tagliamonte A. (1995): Fluoxetine improves outcome in Addicted Patients Treated With Opioid Antagonists. *Am J Addict*. 4(3): 267-271.
227. Martin J., Ingles J. (1965): Pain tolerance and narcotic addiction. *Br J Soc Psychol*. 4: 224-229.
228. Martin W. R. (1972): Pathophysiology of narcotic addiction: possible role of protracted abstinence in relapse. In C. J. D. Zarafonitis Ed., *Drug abuse*. Lea and Febiger, Philadelphia. pp. 153-159.
229. Martin W. R., Hewett B. B., Baken A. J., Heartzen C. A. (1977): Aspects of the psychopathology and pathophysiology of addiction. *Drug Alcohol Depend*. 2: 185-202.
230. Martin W. R., Jasinski D. R. (1969): Physiological parameters of morphine dependence in man, early abstinence, protracted abstinence. *J Psychiatr Res*. 7: 9-17.
231. Martin W. R., Jasinski D. R., Mansky P. A. (1973): Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 28: 784-791.
232. Marzuk P. M., Mann J. J. (1988): Suicide and Substance abuse. *Psychiat Ann*. 18: 630-639.
233. Mason B. J., Kocsis J. H., Melia D., Khuri E. T., Sweeney J., Wells A., Borg L., Millman R. B., Kreek M. J. (1998): Psychiatric comorbidity in methadone maintained patients. *J Addict Dis*. 17(3): 75-89.
234. Mc Kenna G. J. (1973): The use of methadone as a psychotropic agent. *Nat Conf Methadone Treat Proc*. 5: 1317-1324.
235. McEvoy J, Freudenreich O., Levin E., Rose G. E. (1995): Halopéridol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 119: 124-126.
236. McEvoy J, Freudenreich O., McGee M., VanderZwaag C., Levin E., Rose J. (1995): Clozapine decrease smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 37: 550-552.
237. McLellan A. T. (1986): "Psychiatric severity" as a predictor of outcome from substance abuse treatments. In R. E. Meyer Ed., *Psychopathology and Addictive Disorders*. Guilford Press, New York.
238. McLellan A. T., Arndt I. O., Metzger D. S., Woody G. E., O'Brien C. P. (1993): The effects of psychological services in substance abuse treatment. *JAMA*. 269: 1953-1959.
239. McLellan A. T., Luborsky L., Woody G. E., Druley K. A., O'Brien C. P. (1983): Predicting response to alcohol and drug abuse treatments: role of psychiatric severity. *Arch Gen Psychiatry*. 40: 620-625.
240. McLellan A. T., O'Brien C. P., Kron R., Druley K. A., Alterman A. I. (1980): Matching substance abuse patients to appropriate treatments. *Drug Alcohol Depend*. 5(3): 189-195.
241. McLellan A. T., Woody G. E., O'Brien C. P. (1979): Development of psychiatric illness in drug abusers: Possible role of drug preference. *N Engl J Med*. 301: 1310-1314.
242. Mehrabian A., O'Reilly E. (1988): Personality correlates of habitual alcohol use. *Int J Addict*. 23(2): 175-182.
243. Meltzer H. Y. (1991): The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull*. 17: 263-287.
244. Mezzich J. E., Ahn C. W., Fabrega H. (1990): Patterns of Psychiatric Comorbidity in a large population presenting for care. In J. D. Maser, C. R. Cloninger Eds, *Comorbidity of Mood and Anxiety disorders*. American Psychiatric Press, Washington.
245. Miles C. P. (1977): Conditions predisposing to suicide: a review. *J Nerv Ment Dis*. 164: 230-231.
246. Milkman H., Frosch W. (1973): On the preferential abuse of heroin and amphetamines. *J Nerv Ment Dis*. 156(4): 242-248.
247. Miller F. T., Busch F., Tanenbaum J. H. (1989): Drug abuse in schizophrenia and bipolar disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 15(3): 291-295.
248. Mino A., Bousquet A., Broers B. (1999): Substance abuse and drug related death, suicidal ideation and suicide: a review. *Crisis*. 20(1): 28-35.
249. Mintz J., O'Brien C. P., Woody G. E., Beck A. T. (1979): Depression in treated narcotic addicts, ex addicts, non addicts, and suicide attempters: Validation of a very brief depression scale. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 6: 385-396.
250. Miotto K., McCann M. J., Rawson R. A., Frosch D., Ling W. (1997): Overdose, suicide attempts and death among a cohort of naltrexone treated opioid addicts. *Drug Alcohol Depend*. 45(1-2): 131-134.

251. Mirin S. M., Weiss R., Michael J., Griffi n M. (1988): Psychopathology in substance abusers: Diagnosis and treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 14(2): 139-157.
252. Mirin S. M., Weiss R. D. (1991): Psychiatric Comorbidity in Drug/Alcohol Addiction. In Miller NS Ed., *Comprehensive Handbook of Drug and Alcohol Addiction*. Mercel Dekker,Inc, White Plains, New York. pp. 65-77.
253. Mirin S. M., Weiss R. D. (1991): Substance abuse and mental illness. In Frances RJ, Miller SI Eds, *Clinical Textbook of Addictive Disorders*. Guilford Press, New York.
254. Mirin S. N., Weiss R. D., Griffi n M. L., Michael J. L. (1991): Psychopathology in drug abusers and their families. *Compr Psychiatry*. 32: 36-51.
255. Mirin S. R., Meyer R. E., McNamee B. (1976): Psychopatology and mood duration in heroin use: Acute and chronic effects. *Arch Gen Psychiatry*. 33: 1503-1508.
256. Moreno Brea M. R., Rojas Corrales O., Gibert-Rahola J, Mico J. A. (1999): Drug interactions of methadone with CNS-active agents. *Actas Esp Psiquiatr*. 27(2): 103-110.
257. Moss M. S., Glazer E. J., Basbaum A. (1983): The peptidergic organization of the cat periaqueductal gray: I. The distribution of immunoreactive enkephalin-containing neurons and terminals. *J Neurosci*. 3: 603-616.
258. Mueser K. T., Bennett M., Kushner M. G. (1995): Epidemiology of substance use disorder among persons with chronic mental illness. In A. F. Lehman, L. B. Dixon Eds, *Double Jeopardy: Chronic mental illness and substance use disorder*. Harwood Academic Publisher, Bern. pp. 9-26.
259. Mueser K. T., Nishith P., Tracy J. I., Di Girolamo J., Molinaro M. (1995): Expectations and motives for substance use in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 21: 367-378.
260. Mueser K. T., Yarnold P. R., Bellack A. S. (1992): Diagnostic and Demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 85: 48-55.
261. Mueser K. T., Yarnold P. R., Levinson D. F., Singh H., Bellack A. S., Kee K., Morrison R. L., Yadalam K. G. (1990): Prevalence of substance abuse in schizophrenia: Demographic and clinical correlates. *Schizophrenia Bulletin*. 16: 31-56.
262. Murphy J. M., Waller M. B., Gatto GJ. (1988): Effects of fl uoxetine on the intragastric self-administration of ethanol in the alcohol preferring P line of rats. *Alcohol*. 5: 283-286.
263. Nace E. P. (1990): Personality disorder in the alcoholic patient. *Psychiat Ann*. 19: 256-260.
264. Naditch M. P. (1974): Acute adverse reaction to psychoactive drugs, drug use and psychopathology. *J Abnorm Psychol*. 83: 394-403.
265. NIDA (1987): *National Household Survey on Drug Abuse: Population Estimates 1985*. DHSS Pub. No. (ADM) 87, NIDA, Rockville,MI, USA.
266. Nisle A., Robinowitz R., and Penk J. R. (1979): *An empirical test of anhedonia in compulsive use of illicit drugs*, VAMC, Drug Abuse Program, Dallas, Texas.
267. Nunes E. V., McGrath P. J., Quitkin F. M., Stewart J. P., Harrison W., Tricamo E., Ocepek- Welikson K. (1993): Imopramine treatment of alcoholism with comorbid depression. *Am J Psychiatry*. 150: 963-965.
268. Nunes E. V., Quitkin F. M., Brady R., Stewart J. W. (1991): Imipramine treatment of methadone maintenance patients with affective disorders and illicit drug use. *Am J Psychiatry*. 148: 667-669.
269. Nunes EV., McGrath PJ., Wager S. (1990): Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 147: 655-657.
270. O'Doherty F., Davies J. B. (1987): Life events and addiction: a critical review. *Br J Addict*. 82(2): 127-137.
271. Pacini M. (1998-1999): *Personalità, temperamento e uso di sostanze. Revisione della letteratura e contributo sperimentale*, Tesi di Laurea in Medicina, Università di Pisa.
272. Pacini M., Maremmani I. (2001): Il problema della personalità tossicofili ca nella patogenesi del Disturbo da Uso di Sostanze Psicoattive. Revisione della letteratura e recenti acquisizioni. *Giorn Ital Psicopat*. 7(2): 185-199.
273. Pancheri P. (1985): La ricerca di nuove terapie antipsicotiche: i neuropeptidi. In G. C. Reda, P. Pancheri Eds, *Terapia della schizofrenia*. Il Pensiero Scientifico Ed, Roma.
274. Pani P. P., Agus A., Gessa G. L. (1999): Methadone as a mood stabilizer [Letter]. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 1(1): 43-44.
275. Panksepp J. (1979): A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci*. 2: 174-177.
276. Penick E. C., Powell B. J., Liskow B., Jackson J. O., Nickel E. J. (1988): The stability of coexisting psychiatric syndromes in alcoholic men after one year. *J Stud Alcohol*. 49: 395-405.
277. Penk W. E. (1981): *Assessing the substance abuser with the MMPI*. *Clinical notes on the MMPI*, La Roche, Nutley.
278. Penk W. E., Robinowitz R. (1982): Personality differences of heroin addicts and polydrug abusers. In Craig R, Baker S Eds, *Drug dependent patients: treatment and research*. Charles Thomas, Springfield. pp. 187-219.
279. Penk W. E., Robinowitz R., Roberts M. (1981): MMPI difference of male hispanicamerican, black and white heroin addicts. *Journal of Counseling and Clinical Psychology*. 49: 488-490.
280. Perretta P., Akiskal H. S., Nisita C., Lorenzetti C., Zaccagnini E., Della Santa M., Cassano G. B. (1998): The high prevalence of bipolar II and associated cyclothymic and hyperthymic temperaments in HIV-patients. *J Affect Disord*. 50(2-3): 215-224.
281. Perugi G., Frare F., Madaro D., Maremmani I., Akiskal H. S. (2002): Alcohol abuse in social phobic patients: is there a bipolar connection? *J Affect Disord*. 68(1): 33-39.

282. Petrakis I. L., Carroll K. M., Nich C., Gordon L. T., McCance-Katz E. F., Frankforter T., Rounsaville B. J. (2000): Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. *Addiction*. 95(2): 219-228.
283. Pfeffer A. Z., Ruble D. C. (1946): Chronic psychoses and addiction to morphine. *Arch Neurol Psychiat*. 56: 655-672.
284. Pichot P. (1960): La nosologie des états dépressifs. Bases étiologiques. *Acte Psychosom. Doc*. Geigy.
285. Pickard D., Davis G. C., Schulz S. C., Extein I., Wagner R., Naber D., Gold P. W., Van Kammen D. P., Goodwin F. K., Wyatt R. J., Li C. H., Bunney W. E. Jr. (1981): Behavioral and biological effects of acute beta-endorphin injection in schizophrenic and depressed patients. *Am J Psychiatry*. 138: 160-166.
286. Pickens R. W., Svikis D. S., McGue M., et al. (1991): Heterogeneity in the inheritance of alcoholism: a study of male and female twins. *Arch Gen Psychiatry*. 48: 19-28.
287. Pilowsky I., Katsikitis M. (1983): Depressive illness and dependency. *Acta Psychiatr Scand*. 68: 11-14.
288. Pirkola S. P., Isometsa E. T., Heikkinen M. E., Henriksson M. M., Marttunen M. J., Lonnqvist J. K. (1999): Female psychoactive substance dependent suicide victims differ from male-results from a nationwide psychological autopsy study. *Compr Psychiatry*. 40(2): 101-107.
289. Platt J. J., Scurra W. (1975): Peer adjustment of parole success in institutionalized heroin addicts: personality correlates and validity. *J Consult Clin Psychol*. 21: 511-515.
290. Pope H. G. (1979): Drug Abuse and Psychopathology. *N Engl J Med*. 301/24: 1341-1342.
291. Post R. (1975): Cocaine Psychosis: a continuum model. *Am J Psychiatry*. 132: 225-230.
292. Prusoff B. A., Thompson D. W., Sholomskas D., Riordan C. E. (1977): Psychosocial stressors and depression among former heroin dependent patients maintained on methadone. *J Nerv Ment Dis*. 165: 57-63.
293. Puglisi-Allegra S., Oliverio A. (1981): Naloxone potentiates shock-induced aggressive behavior in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 15: 513-514.
294. Puglisi-Allegra S., Oliverio A., Mandel P. (1982): Effects of opiate antagonists on social and aggressive behavior of isolated mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 17: 691-694.
295. Rado S. (1984): The psychoanalysis of pharmacothymia (drug addiction). *J Subst Abuse Treat*. 1: 59-68.
296. Rao R., Yamano M., Shinsaka S., Shinohara A., Tohya M. (1987): Origin of leucine-enkephalin fibers and their two main afferent pathways in the bed nucleus of the stria terminalis in the rat. *Exp Brain Res*. 65: 411-420.
297. Regier D. A., Farmer M. E., Rae D. S., Locke B. Z., Keith S. J., Judd L. J., Goodwin F. K. (1990): Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) study. *JAMA*. 264: 2511-2518.
298. Reid W. H. (1978): *The psychopathology: a comprehensive study of antisocial disorders and behavior*, Wiley, New York.
299. Renaud J., Brent D. A., Birmaher B., Chiappetta L., Bridge J. (1999): Suicide in Adolescents with disruptive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 38(7): 846-851.
300. Resnick R. B., Fink M., Freedman A. M. (1970): A cyclazocine typology in opiate dependence. *Am J Psychiatry*. 126: 1256-1260.
301. Resnick R. B., Schuyten E., Cooper L., Schwartz L. (1974): Narcotic antagonists: a point of view concerning treatment approaches. NIDA, Rockville.
302. Resnick R. B., Schuyten-Resnick E., Washton A. (1979): Narcotic antagonists in the treatment of opioid dependence: review and commentary. *Compr Psychiatry*. 20: 116-125.
303. Rich C. L., Fowler R. C., Young D. (1989): Substance abuse and suicide: the S. Diego study. *Ann Clin Psychiatry*. 1: 70-79.
304. Robins P. R. (1974): Depression and drug addiction. *Psychoanal Q*. 48: 375-386.
305. Rodgers R. J., Hendrie C. A. (1984): On the role of endogenous opioid mechanism in offense and defense and nociception. In K. A. Miczek, M. R. Kruk, B. Oliver Eds, *Ethopharmacological Aggression Research*. Riss, A.L., Inc, New York. pp. 27-41.
306. Roehric H., Gold M. S. (1986): Diagnosis of substance abuse in an adolescent psychiatric population. *Int J Psychiatry Med*. 16/2: 137-143.
307. Ross H. E., Glasser F. B., Germanson T. (1988): The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems. *Arch Gen Psychiatry*. 45: 1023-1032.
308. Rothaizer J. M. (1980): Typological study of substance abusers using the MMPI. *J Clin Psychol*. 36: 1019-1021.
309. Rottanburg D., Robins A. H., Oved B., Ben-Arie O., Teggin A., Elk R. (1982): Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet*. 18(2): 1364-1366.
310. Rounsaville B. J. (1985): Epidemiology of drug use and abuse in adults. In J. O. Cavenar Ed., *Psychiatry*. Basic Books Inc, New York. pp. 137-143.
311. Rounsaville B. J., Cacciola J., Weissman M. M., Kleber H. D. (1981): Diagnostic concordance in a follow-up study of opiate addicts. *J Psychiatr Res*. 16: 191-201.
312. Rounsaville B. J., Dolinsky Z. S., Babor T. F., Meyer R. E. (1987): Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*. 44: 505-513.
313. Rounsaville B. J., Eyre S., Weissman M. M., Kleber H. D. (1983): The antisocial opiate addict. *Adv Alcohol Substance Abuse*. 2: 29-42.

314. Rounsaville B. J., Kleber H. D. (1986): Psychiatric disorders in opiate addicts: preliminary findings on the cause and interaction with program type. In R. E. Meyer Ed., *Psychopathology and Addictive Disorders*. Guilford, New York. pp. 140-168.
315. Rounsaville B. J., Kosten T. R., Kleber H. D. (1986): Long-term changes in current psychiatric diagnoses of treated opiate addicts. *Compr Psychiatry*. 27: 480-498.
316. Rounsaville B. J., Kosten T. R., Weissman M. M., and Kleber H. D. (1985): *Evaluating and Treating Depressive Disorders in Opiate Addicts*, NIDA National Institute on Drug Abuse, Rockville, Maryland.
317. Rounsaville B. J., Rosenberger P. H., Wilber C. H., Weissman M. M., Kleber H. B. (1980): A comparison of the SAD/RDC and the DSM-III, Diagnosing drug abusers. *J Nerv Ment Dis*. 168: 90-97.
318. Rounsaville B. J., Tierney T., Crits-Christoph K., Weissman M. M., Kleber H. B. (1982): Predictors of outcome in treatment of opiate addicts: Evidence for the multidimensional nature of addicts' problems. *Compr Psychiatry*. 23: 462-478.
319. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Crits-Christoph K., Wilber C. H., Kleber H. B. (1982): Diagnosis and symptoms of depression in opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 39: 151-156.
320. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Crits-Christoph K., Wilber C. H., Kleber H. B. (1982): Diagnosis and symptoms of depression in opiate addicts: Course and relationship to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry*. 39: 156-161.
321. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Kleber H. B., Wilber C. H. (1982): Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 39: 161-166.
322. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Kleber H. B. (1982): The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *J Nerv Ment Dis*. 170: 479-488.
323. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Kleber H. D. (1983): An evaluation of depression in opiate addicts. *Res Commun Ment Health*. 3: 257-289.
324. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Rosenberger P. H., Wilber C. H., Kleber H. D. (1979): Detecting depressive disorders in drug abusers: a comparison of screening instruments. *J Affect Disord*. 1: 255-267.
325. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Wilber C. H., Kleber H. D. (1982): The heterogeneity of psychiatric disorders in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 39: 161-166.
326. Satel S. L., Edell W. S. (1991): Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *Am J Psychiatry*. 148: 1708-1711.
327. Schifano F. (1991): Chronic atypical psychosis associated with MDMA (ecstasy) abuse (letter). *Lancet*. 338: 1335.
328. Schmidt LG, Muller-Oerlinghausen B, Schlunder M (1987): Benzodiazepines and barbiturates in chronic alcoholic and opiate addicts. *Dtsch Med*. 112: 1849-1840.
329. Schneier F. R., Siris S. G. (1987): A review of psychoactive substance use and abuse in Schizophrenia: patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis*. 175: 641-650.
330. Scrima L., Hartman P. G., Johnson Jr F. H., Hiller F. C. (1989): Efficacy of gamma-hydroxybutyrate Vs placebo in treating narcolepsy cataplexy; double-blind subjective measures. *Biol Psychiatry*. 26: 331-343.
331. Sellers E. M., Ciraulo D. A., DuPont R. L., Griffiths R. R., Kosten T. R., Romach M. K., Woody G. E. (1993): Alprazolam and benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry*. 54 (sup 10): 64-75.
332. Senay E. C. (1981): Multimodality programming in Illinois: evolution of a public health concept. In J. H. Lowinson, P. Ruiz Eds, *Substance Abuse: Clinical Problem and Perspectives*. Williams and Wilkins, Baltimore, MD. pp. 365-382.
333. Shaikh M. B., Brutus M., Siegel H. E., Siegel A. (1984): Differential control of aggression by the midbrain. *Exp Neurol*. 83: 436-442.
334. Shaikh M. B., Brutus M., Siegel H. E., Siegel A. (1986): Regulation of feline aggression by the bed nucleus of stria terminalis. *Brain Res Bull*. 16: 179-182.
335. Shaikh M. B., Dalsass M., Siegel A. (1990): Opioidergic Mechanisms Mediating Aggressive Behavior in the cat. *Aggress Behav*. 16: 191-206.
336. Shaikh M. B., Shaikh A. B., Siegel A. (1988): Opioid peptides within the midbrain periaqueductal gray suppress affective defense behavior in the cat. *Peptides*. 9: 999-1004.
337. Shaikh M. B., Siegel A. (1989): Naloxone induced modulation of feline aggression elicited from midbrain periaqueductal gray. *Pharmacol Biochem Behav*. 31: 791-796.
338. Shaikh M. B., Barret J. A., Siegel A. (1987): The pathways mediating affective defense and quiet biting attack behavior from the midbrain central gray of the cat: An autoradiographic study. *Brain Res*. 437: 9-25.
339. Shannon H. E., Holtzman S. G., Davis D. C. (1976): Interactions between narcotic analgesics and benzodiazepine derivatives on behavior in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther*. 199: 389-399.
340. Shaw B. F., Steer R. A., Beck A. T., Schut J. (1979): Structure of depression in heroin addicts. *Br J Addict*. 74: 295-303.
341. Sherwood Brown E., Suppes T., Adinoff B., Ryan Thomas N. (2001): Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *J Affect Disord*. 65(2): 105-115.
342. Sideroff S. N., Charauwasta V. C., Farvik M. E. (1978): Craving in heroin addicts maintained on the opiate antagonist Naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 5: 415-423.
343. Sijuwola O. A. (1986): Comparative study of psychosis associated with cannabis. *West Afr J Med*. 5: 271-276.

344. Silvestrini B. (1995): *Malati di droga. Le sostanze d'abuso; danni fisici e psichici, reazione individuale, difesa*, Sperling e Kupfer, Milano.
345. Siris S. G. (1990): Pharmacological treatment of substance-abusing schizophrenic patients. *Schizophr Bull.* 16(1): 111-122.
346. Siris S. G., Bermanzohn P. C., Mason S. E., Shuwall M. A. (1991): Antidepressants for substance-abusing schizophrenic patients: A mini review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 15: 1-13.
347. Siris S.G., Mason S.E., Bermanzohn P.C., Shuwall M.A., Aseniero M.A.(1993): Adjunctive imipramine in substance-abusing dysphoric schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull.* 29:127-133.
348. Siris S. G., Kane J. M., Frechen K., Sellew A. P., Mandeli J., Fasano-Dube B. (1988): Histories of substance abuse in patients with postpsychotic depression. *Compr Psychiatry.* 29: 550-557.
349. Skodol A.E., Oldham J. M., Gallagher P. E. (1999): Axis II comorbidity of substance abuse disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *Am J Psychiatry.* 156: 733-738.
350. Spencer D. J. (1971): Cannabis-induced psychosis. *Int J Addict.* 6: 323-326.
351. Spensley J. (1976): Doxepin: A useful adjunct in the treatment of heroin addicts in a methadone program. *Int J Addict.* 11: 191-197.
352. Steer R. A., Kotzer E. (1980): Affective changes in male and female methadone patients. *Drug Alcohol Depend.* 5: 115-122.
353. Steer R. A., Schut J. (1981): Affect dimension of male heroin addicts admitted for inpatient detoxification. *Int J Addict.* 1: 341-348.
354. Stimmel B., Cohen M., Sturiano V., Hanbury R., Korts D., Jackson G. (1983): Is treatment for alcoholism effective in persons on methadone maintenance? *Am J Psychiatry.* 140: 862-866.
355. Stimmel B., Cohen M. J., Hambury R. (1978): Alcoholism and polydrugs abuse in persons on Methadone Maintenance. *Ann N Y Acad Sci.* 99-109.
356. Stimmel B., Goldberg J., Murphy R. (1983): Fetal outcome in narcotic dependent women: The importance of the type of maternal narcotic used. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 9: 373-395.
357. Stine S. M., Freeman M., Burns B., Charney D. S., Kosten T. R. (1992): Effects of Methadone dose on Cocaine abuse in a methadone program. *Am J Addict.* 1: 294-303.
358. Stoll A. L., Cole J. O., Lukas S. E. (1991): A case of mania as result of fluoxetine-marijuana interaction. *J Clin Psychiatry.* 52(6): 280-281.
359. Strain E. C., Stitzer M. L., Bigelow G. E. (1991): Early treatment time course of depressive symptoms in opiate addicts. *J Nerv Ment Dis.* 179: 215-221.
360. Strakowski S. M., Del Bello M. P., Fleck D. E., Arndt S. (2000): The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 48(6): 477-485.
361. Talbott J. A., Teague J. W. (1969): Marijuana psychosis. Acute toxic psychosis associated with the use of cannabis derivatives. *JAMA.* 210: 299-302.
362. Tazi A., Dantzer R., Mormede P., Le Moal M. (1983): Effects of post-trial administration of naloxone and B-endorphin on shock-induced fighting in rats. *Behav Neural Biol.* 39:192-202.
363. Thacore V. R., Shukla S. R. P. (1976): Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 33: 383-386.
364. Thornicroft G. (1990): Cannabis and psychosis: is there epidemiological evidence for an association? *Br J Psychiatry.* 157: 25-33.
365. Tiebout H. M. (1946-1947): Psychology and treatment of alcoholism. *Q J Stud Alcohol.* 7: 214-227.
366. Tondo L., Baldessarini R. J., Hennen J., Minnai G. P., Salis P., Scamonatti L., Masia M., Ghiani C., Mannu P. (1999): Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. *J Clin Psychiatry.* 60 Suppl(2): 63-69.
367. Tong T. G., Benowitz N. L., Kreek M. J. (1980): Methadone-disulfiram interaction during methadone maintenance. *J Clin Pharmacol.* 20: 506-513.
368. Treece C. D., Nicholson B. (1980): DSM III personality type and dose levels in methadone maintenance patients. *J Nerv Ment Dis.* 168: 621-628.
369. Tsuang M., Simpson J., Kronfol Z. (1982): Subtypes of drug abuse with psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 39: 141-147.
370. Tunnicliff G. (1992): Significance of gamma-hydroxybutyric acid in the brain. *Gen Pharmacol.* 23: 1028-1034.
371. Vaillant G. E. (1966): A twelve-year follow-up of New York narcotic addicts, IV: Some characteristics and determinants of abstinence. *Am J Psychiatry.* 123: 575-585.
372. Vaillant G. E. (1983): *The Natural History of alcoholism: causes, patterns, and paths to recovery*, Mass. Harvard University Press, Cambridge.
373. Varga E., Sugeran A. A., Apter J. (1982): The effect of codeine on involuntional and senile depression. In K. Verebey Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities.* Ann. N. Y. Acad. V. 398. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
374. Varma L. P. (1972): Cannabis psychosis. *Indian Journal of Psychiatry.* 14: 241-255.
375. Verebey K. (1982): *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*, The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.

376. Volavka J. (1999): The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 60(suppl 12): 43-46.
377. Volovka S. J., Anderson B., Koz G. (1982): Naloxone and naltrexone in mental illness and tardive dyskinesia. In K. Verebey Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann. N. Y. Acad. V. 398. The New York academy of sciences, New York, N.Y. pp. 143-152.
378. von Limbeek J., Wouters L., Kaplan C. D., Geerlings P. J., von Alem V. (1992): Prevalence of psychopathology in drug-addicted Dutch. *J Subst Abuse Treat*. 9(1): 43-52.
379. Walker P. W. (1963): Zum krankheitsbild der lavierten endogenen depression. *Wien med wscrh Suppl*. 98: 111.
380. Ward N. G., Schuckit M. (1980): Factors associated with suicidal behavior in polydrug abusers. *J Clin Psychiatry*. 41: 370-379.
381. Weiner S., Shaikh M. B., Shaikh A. B., Siegel A. (1991): Enkephalinergic involvement in periaqueductal gray control of hypothalamically elicited predatory attack in the cat. *Physiol Behav*. 49/6: 1099-1105.
382. Weiss R. D., Mirin S. M., Michael J. L., et al (1986): Psychopathology in chronic cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 12: 17-29.
383. Weissman M. M., Slobetz F., Prusoff B. A., Mesritz M., Howard P. A. T. (1976): Clinical depression among narcotic addicts maintained on methadone in the community. *Am J Psychiatry*. 133: 1434-1438.
384. Whitwell J. R. (1936): *Historical Notes on Psychiatry (Early Times-End of 16th Century)* London: HK Lewis & Co. London.
385. Wieder H., Kaplan E. H. (1969): Drug use in adolescents: psychodynamic meaning and pharmacogenic effect. *Psychoanal Study Child*. 24: 399-431.
386. Wieland W. F., Sola S. (1970): Depression in opiate addicts measured by objective tests. *Proceedings of the III National Conference on Methadone Treatment*. AMTA, New York. pp. 187-202.
387. Wilens T. E., Biederman J., Mick E., Faraone S. V., Spencer T. (1997): ADHD is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis*. 185(8): 475-482.
388. Willemsen-Swinkels S. H., Buitelaar J. K., Weijnen F. G., et al. (1996): Plasma beta endorphins concentration in people with learning disability and self injurious and/or autistic behaviour. *Br J Psychiatry*. 168(1): 105-109.
389. Windle M. (1991): The difficult temperament in adolescence: associations with substance use, family support, and problem behaviors. *J Clin Psychol*. 47(2): 310-315.
390. Winokur A., Rickels K., Greenblatt D. J., Snyder P. J., Schatz N. J. (1980): Withdrawal reaction from long-term, low dosage administration of diazepam. *Arch Gen Psychiatry*. 37: 101-105.
391. Winokur G., Coryell W., Akiskal H. S., Maser J., Keller M. B., Endicott J., Mueller T. (1995): Alcoholism in Manic-Depressive (Bipolar) illness: familial illness, course of illness and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry*. 152: 365-372.
392. Winslow J. T., Miczek K. A. (1988): Naltrexone blocks amphetamine-induced hyperactivity, but not disruption of social and agonistic behavior in mice and squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 96: 493-499.
393. Wixon H. N., Hunt W. A. (1980): Effect of acute and chronic ethanol treatment on gamma amino butyric acid levels and on aminooxyacetic acid-induced gaba accumulation. *Subst Alcohol Ab/Mis*. 1: 481-491.
394. Woody G. E., Blaine J. D. (1979): Depression in narcotic addicts: Quite possibly more than a chance association. In R. L. Dupont, A. Goldstein, J. O'Donnell Eds, *Handbook on Drug Abuse*. U.S. Govt. Print. Off., National Institute on Drug Abuse Pub. No.277-286. Washington, D.C.
395. Woody G. E., McLellan A. T., Luborsky L. (1985): Sociopathy and psychotherapy outcome. *Arch Gen Psychiatry*. 42: 1081-1086.98 *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*
396. Woody G. E., McLellan A. T., Luborsky L., O'Brien C. P. (1984): Psychiatric severity as a predictor of benefits from psychotherapy: The Penn-VA study. *Am J Psychiatry*. 141: 1172-1177.
397. Woody G. E., McLellan A. T., O'Brien C. P. (1984): Treatment of behavioral and psychiatric problems associated with opiate dependence. *NIDA Res Monogr*. 46: 23-35.
398. Woody G. E., Mintz J., O'Hare K., O'Brien O. F., Greenstein R. A., Hargrove H. E. (1975): Diazepam use by patients in a methadone program: how serious a problem? *J Psychedelic Drugs*. 7: 373-379.
399. Woody G. E., O'Brien C. P., Rickels K. (1975): Depression and anxiety in heroin addicts: A placebo controlled study of doxepin in combination with methadone. *Am J Psychiatry*. 132: 447-450.
400. Woolverton K., Johnson F. (1992): Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol Sci*. 13: 193-200.
401. Wurmser L. (1974): Psychoanalytic considerations of the etiology of compulsive drug abuse. *Am Psychoanal Ass*. 22: 820-843.
402. Wurmser L. (1977): Mr. Pecksnif's horse? In J. D. Baine, D. A. Julius Eds, *Psychodynamics of drug dependence*. U.S. Dept. of Health Education Welfare, Rockville, MD. pp. 36-72.
403. Wurmser L. (1982): The question of specific psychopathology in compulsive drug use. In K. Verebey Ed., *Opioids in Mental Illness*. Ann. N.Y. Acad. Sci, New York. pp. 33-43.
404. Wurmster L (1974): Psychoanalytic consideration of the etiology of compulsive drug use. *Am Psychoanal Ass*. 22: 820-843.
405. Yates W. R., Fulton A. I., Gabel J. M., Brass C. T. (1989): Personality risk factors for cocaine abusers. *Am J Public Health*. 79(7): 891-892.

406. Yovell Y., Opler L. A. (1994): Clozapine reverses cocaine craving in a treatment resistant mentally ill chemical abuser: a case report and a hypothesis. *J Nerv Ment Dis.* 182: 591-592.
407. Zanarini H. C., Gunderson J. C., Fraenkenberg F.R. (1989): Axis II phenomenology of Boderline Personality Disorder. *Compr Psychiatry.* 30: 149-156.
408. Zilboorg G. (1941): *A History of Medical Psychology*, W W Norton, New York, NY, USA.
409. Zimmerman M., Coryell W. (1989): DSM-III Personality Disorder diagnoses in a non patient sample: demographic correlates and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry.* 46: 682-689.
410. Zuckermann M. (1979): *Sensation seeking: beyond the optimal level of arousal*, Erlboun, Helesdale, N.J.
411. Zuckermann M. (1988): Sensation seeking, risk taking and health. In M. P. Janisse Ed., *Individual differences, stress and health*. Springer-Verlag, New York, NY. pp. 72-88.