



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Pierre LOUIS

Le 9 Juin 2015

Quels sont les facteurs prédictifs d'arrêt de suivi en alcoologie ?

Impact de l'anxiété et de la dépression.

Etude pilote.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Président du Jury

Monsieur le Professeur François PAILLE

Juge

Monsieur le Professeur Bernard KABUTH

Juge

Madame le Docteur Claudine GILLET

Juge

Monsieur le Docteur Vincent LAPRÉVÔTE

Juge, Directeur



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseeurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean
PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytopathologie*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (pharmacien)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)
2^{ème} sous-section : (Physiologie)
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)
3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)
Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)
2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)
Docteure Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))
Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))
Docteure Lina BOLOTINE
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteure Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteure Anne-Claire BURSZEJN
4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)
Docteur Fabrice VANHUYSE
4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)
Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

DEDICACES

A notre Maître et Président du jury de thèse,

Monsieur le Professeur Raymund Schwan

Professeur de Psychiatrie de l'Adulte et d'Addictologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Tout au long de notre formation, nous avons eu l'occasion d'apprécier votre rigueur scientifique et votre ouverture d'esprit.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous accordé.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Juge de thèse,

Monsieur le Professeur François Paille

Professeur de Thérapeutique, de Médecine Interne et d'Addictologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous vous remercions d'avoir accepté d'apporter votre grande expérience.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Juge de thèse,

Monsieur le Professeur Bernard Kabuth

Professeur de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent et d'Addictologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Vous nous avez enseigné les bases de la pédo-psychiatrie avec dynamisme et clairvoyance.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Juge de thèse,

Madame le Docteur Claudine Gillet

Docteur en Médecine, Addictologue

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Nous sommes reconnaissants de l'intérêt que vous avez bien voulu témoigner à ce travail par votre présence dans ce jury.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître, Juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Vincent Laprêvôte

Docteur en Psychiatrie, Addictologue

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous confiant ce sujet.

Merci pour votre savoir, vos conseils, votre accompagnement et votre disponibilité dans ce travail qui n'aurait pu se faire sans vous.

Que ce travail soit le témoignage de notre grande admiration et de notre sincère reconnaissance.

A Emilie,

Précieux soutien. Merci pour ta douceur, ton indulgence et ton amour. Merci surtout pour les deux petits trésors, Margot et Robin.

A mes parents, Jacques et Danièle,

Pour votre confiance et votre soutien.

A mes frères et ma sœur, Frédéric, Claire, Guillaume, Nicolas et Marc,

Pour votre exemplarité.

A François, Françoise et Cécile,

Pour votre générosité.

A ma très grande Famille Louis & Marchal,

Merci d'être là.

A ma belle-famille,

Pour votre accueil et votre amitié.

Aux Médecins et Maîtres rencontrés au cours de mon cursus,

Merci de m'avoir appris la Psychiatrie, merci de m'avoir transmis votre Savoir et merci de m'avoir partagé la richesse de votre expérience.

A Maxime Wack du Service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique du CHU de Nancy.

A Nadine Cunat, secrétaire médicale à la Maison des Addictions de Nancy.

Aux membres des équipes médicales et paramédicales, le personnel administratif et les travailleurs sociaux rencontrés au cours de ces quatre années d'internat.

A tous les co-internes aux côtés desquels j'ai eu la chance de me former.

A Héloïse,

Pour nos échanges constructifs.

A Myriam,

Pour ta bienveillante amitié.

A Claire, Julien, Pauline et Steve,

Pour votre relecture attentive et vos remarques pertinentes.

A mes Amis,

D'ici et d'ailleurs, merci pour nos bons moments passés et à venir...

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	20
1. L'adhésion aux soins	20
1.1. La dépression et l'adhésion aux soins	21
1.2. Les troubles anxieux et l'adhésion aux soins	22
1.3. L'adhésion aux soins en addictologie	22
1.3.1. Facteurs sociodémographiques et décrochage	23
1.3.2. Facteurs liés à l'histoire de la problématique addictologique et décrochage	24
1.4. L'impact de l'anxiété et de la dépression sur l'adhésion aux soins en addictologie	24
2. Alcool et anxio-dépression	27
2.1. Données épidémiologiques	27
2.1.1. Alcool, anxiété et dépression	27
2.1.2. La comorbidité alcool et anxio-dépression	29
2.2. Neurobiologie de l'alcool.....	30
2.2.1. Le système de récompense.....	30
2.2.2. Le découplage les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques	31
2.2.3. Les modes d'actions de l'alcool.....	31
2.3. Alcool et anxiété.....	32
2.3.1. Etiologie	32
2.3.2. Évolution du trouble.....	33
2.4. Alcool et dépression	33
2.4.1. Etiologie	33
2.4.2. Évolution du trouble.....	35
3. Objectifs et hypothèse	36

MATÉRIEL ET METHODE	37
1. Population étudiée	37
1.1. Critères d'inclusion.....	37
1.2. Critères d'exclusion	37
2. Méthodologie	38
2.1. Lieu de l'étude	38
2.2. Outils utilisés	38
2.3. Schéma de l'étude.....	39
2.4. Traitement et analyse des données.....	40
RESULTATS	41
1. Données épidémiologiques.....	41
1.1. Données socio-démographiques	41
1.2. Anxiété et dépression	42
1.2.1. Score HAD.....	42
1.2.2. Anxiété et/ou dépression.....	42
1.2.3. Statut anxio-dépressif du patient	43
2. Analyse de survie en bivarié.....	43
2.1. Survie globale du patient à l'inclusion	44
2.2. Analyse de survie en fonction du groupe de comorbidité.....	45
2.2.1. Anxieux versus non-anxieux quel que soit le statut de dépression.....	45
2.2.2. Dépressifs versus non-dépressifs quel que soit le statut d'anxiété.....	46
2.2.3. Anxieux et/ou dépressifs versus sains	47
2.2.4. Anxio-dépressifs versus non anxio-dépressifs	48
2.2.5. Statut anxio-dépressif.....	49
2.3. Analyse de survie en fonction de critères socio-démographiques.....	51
2.3.1. L'Âge	51

2.3.2.	Le sexe.....	52
2.3.3.	La situation professionnelle.....	53
2.3.4.	Le niveau d'étude.....	54
2.3.5.	L'entourage.....	55
3.	Analyse de survie en multivarié.....	56
3.1.	Construction d'un modèle multivarié.....	56
3.2.	Interprétation.....	57
	DISCUSSION.....	58
1.	Rappel des objectifs.....	58
2.	Résultats principaux.....	58
2.1.	La perte de vue initiale.....	58
2.2.	Le statut anxio-dépressif.....	58
2.3.	L'âge.....	59
2.4.	Le type d'entourage.....	60
3.	Comparaison à la littérature.....	60
3.1.	La perte de vue initiale.....	60
3.2.	Le statut anxio-dépressif.....	61
3.3.	L'âge.....	64
3.4.	Le type d'entourage.....	65
3.5.	Synthèse.....	65
4.	Limites de notre étude.....	66
4.1.	Limites méthodologiques.....	66
4.2.	Limites liées à la définition du trouble lié à l'alcool.....	67
4.3.	Limites liées à la définition des comorbidités.....	67
5.	Perspectives.....	68

6. Conclusions	70
BIBLIOGRAPHIE.....	71
ANNEXE.....	81

INTRODUCTION

La prise en charge des problématiques addictologiques est à la fois médicale, psychologique, sociale et éducative. Ainsi, elle nécessite un engagement de longue durée de la part du patient. L'adhésion aux soins constitue donc une donnée essentielle pour soigner ces troubles.

1. L'ADHESION AUX SOINS

L'adhésion au traitement est définie selon l'OMS comme « *le degré avec lequel le comportement du patient coïncide avec les recommandations d'un professionnel de soin, en termes de prise de traitement, de suivi du régime alimentaire et/ou d'adaptation du style de vie* » (1).

Le retentissement d'une faible adhésion au cours des affections chroniques est un phénomène qui a été largement étudié tout au long du siècle dernier. En effet, l'adhésion à la prise en charge de ces **pathologies chroniques** est parfois mise à mal et on observe un taux de non adhésion très élevé (près de 25%) (2). Or, la littérature suggère qu'il existe une relation étroite entre adhésion et résultats. En effet, *Di Matteo & al.* ont étudié la relation qui existe entre adhésion à la prise en charge et résultats de l'intervention, et estimaient que l'adhésion au traitement comparée à la non-adhésion réduisait le risque de résultats nuls ou pauvres de 26% (3). Cette relation a été constatée notamment dans le traitement hormonal du cancer du sein où la non-adhésion s'accompagnait d'une élévation significative du taux de mortalité (4).

1.1. La dépression et l'adhésion aux soins

Les facteurs qui affectent l'adhésion sont multiples. Selon *Martin & al.* il s'agit de facteurs **cognitifs, relationnels, intrinsèques** au patient (parti pris dans la prise en charge et degré de motivation), **socioculturels** et de la **dépression** (5). Ce dernier facteur apparaît comme étant l'un des facteurs prédictifs le plus important de non-adhésion. Ainsi, d'après *Di Matteo & al.*, le risque qu'un patient, suivi pour une raison médicale, n'adhère pas à la prise en charge est 27% plus élevé s'il souffre d'une dépression que s'il n'en présente pas (6). La diminution de l'adhésion peut s'expliquer par la perte d'espoir (y compris dans l'efficacité d'un traitement), le manque d'énergie et de motivation, l'isolement social souvent associé et les troubles cognitifs secondaires à la dépression.

De nombreux auteurs se sont attachés à analyser ce phénomène. Ainsi, *Rieckmann & al.* ont observé une amélioration significative de l'adhésion au traitement par ASPIRINE® chez des patients suivis dans les suites d'un syndrome coronarien aigu après diagnostic et traitement d'une symptomatologie dépressive (7). De même, *Grenard & al.* retrouvent comme résultat d'une méta-analyse de 2011 comportant 31 études et 18 245 patients atteints d'affections chroniques, un risque relatif d'être non observant de 1,7 chez les patients déprimés (8). Pourtant, il semblerait que cette dépression soit le plus souvent **négligée** par les médecins de premier recours qui ne la reconnaîtraient pas dans 50 à 70% des cas et qui, s'ils la reconnaissent, ne poseraient un diagnostic et ne la traiteraient que dans 30 à 40% des cas. Ceci s'expliquerait par des facteurs liés à la fois au patient et au thérapeute (5).

Ainsi, comme le suggèrent *Chabrier & al.* au sujet des patients suivis en oncologie, des progrès dans le dépistage et le traitement de la dépression pourraient permettre une amélioration des résultats (9).

1.2. Les troubles anxieux et l'adhésion aux soins

Plus rares sont les travaux étudiant l'association entre trouble anxieux et adhésion. La littérature suggère qu'elle est moins flagrante et moins significative (6). Néanmoins, dans une étude prospective de 2010, *Campos & al.* montraient qu'une symptomatologie anxieuse sévère découverte à l'initiation d'un traitement antirétroviral était prédictif de façon significative d'une non adhésion au traitement (10). Au contraire, dans leur étude conduite en 2013, *Nel & Kagee* n'ont pas trouvé d'association significative entre anxiété et adhésion au traitement antirétroviral (11).

1.3. L'adhésion aux soins en addictologie

Concernant l'adhésion aux soins psychiatriques, on observe une tendance à l'abandon du suivi puisque 20 à 57% des patients pris en charge en psychiatrie générale ne se rendraient pas à leur second rendez-vous (12). Les taux d'absence aux rendez-vous en ce qui concerne les **pathologies liées à l'alcool et à la consommation de drogue** sont significativement plus élevés que dans la majorité des autres sous-spécialités psychiatriques (13). Ils sont particulièrement élevés durant les **trois premiers mois** où ils se situeraient entre 50 et 80% (14). Chez les personnes suivies pour abus d'alcool, le taux d'abandon avant la quatrième séance se situerait entre 52 et 75% (12).

Les raisons subjectives du décrochage au suivi ont été explorées par une équipe australienne. On notait alors que l'absence aux rendez-vous de suivi semblait plus fortement liée à des facteurs extrinsèques, comme par exemple des problèmes logistiques ou professionnels qu'à des facteurs intrinsèques, comme l'insatisfaction à l'égard du service ou le manque de motivation (15).

Bien que la rétention au traitement ne soit pas un outil de mesure en soi, la capacité à retenir le patient constitue un indicateur sensible de la qualité et de l'efficacité du traitement (16).

De nombreuses études ont tenté d'éclaircir les facteurs impliqués dans la cessation de prise en charge chez les patients suivis pour un problème de substance :

1.3.1. Facteurs sociodémographiques et décrochage

Le **jeune âge** est souvent mentionné comme étant un facteur prédictif de décrochage surtout dans le traitement de l'alcoolisme (17)(18).

Plusieurs études montrent que le **genre sexuel** n'est pas un facteur prédictif significatif de décrochage ou de rétention (19)(20). Il apparaît néanmoins que les facteurs susceptibles d'influencer la rétention puissent différer suivant le sexe. Par exemple le fait de bénéficier de hauts revenus participerait au maintien du suivi davantage chez la femme (21). Concernant la présence ou non d'enfants, les femmes ayant le moins d'enfants auraient davantage de chances de mener à son terme un programme de désintoxication (19).

Les résultats sont mitigés en ce qui concerne la relation entre la rétention et le statut « **employé** » (14).

La **vie conjugale** aurait un retentissement sur l'adhésion, puisqu'il a été démontré que les patients qui vivent seul ont davantage tendance à abandonner (22) et, à l'inverse, une vie affective satisfaisante aurait un effet positif sur l'adhésion à la prise en charge (23).

L'**origine ethnique** est souvent évoquée en tant que facteur influençant l'adhésion à un programme de désintoxication (24)(25).

Il n'y aurait pas de relation entre la présence d'une **comorbidité psychiatrique** et la durée du traitement pour un problème de substance (14). Les patients présentant un **déficit cognitif** auraient, enfin, un plus grand risque de décrocher (17).

1.3.2. Facteurs liés à l'histoire de la problématique addictologique et décrochage

Concernant le décrochage précoce chez les personnes suivies pour un problème d'alcool, on constate que la prescription d'un **traitement adjuvant**, la **sévérité de la dépendance** à l'alcool, **l'usage d'alcool plus fréquent durant la semaine** sont prédictifs d'une meilleure adhésion durant les quatre premières semaines (20). *McKelaar & al.* établissent que les patients présentant un **syndrome de dépendance à l'alcool moins sévère** seraient davantage susceptibles de décrocher (17). Ceci pourrait s'expliquer par une **histoire plus courte liée** à la consommation et donc **moins de conséquences négatives**, et, de ce fait, une nécessité de traitement moins prononcée. Dans le même ordre d'idée, *Ress & al.* suggèrent que la **prise de conscience du patient à l'égard du caractère pathologique de son problème d'alcool** participerait à l'amélioration de l'adhésion au traitement (26).

1.4. L'impact de l'anxiété et de la dépression sur l'adhésion aux soins en addictologie

Alors que, d'une manière générale, les comorbidités psychiatriques et notamment l'anxiété et la dépression peuvent être des facteurs prédictifs de non adhésion, les données sont **contradictoires en addictologie**. Ces dernières décennies, plusieurs études se sont attachées à explorer cette association.

- Une étude réalisée par une équipe brésilienne a tenté d'évaluer si l'intensité du craving et d'autres variables biopsychosociales pouvaient prédire la fidélité au traitement chez des patients engagés pour une prise en charge ambulatoire du sevrage d'alcool. On notait que l'âge élevé, la participation aux groupes Alcooliques Anonymes et la préférence pour la bière étaient prédictifs d'un fort taux de rétention au traitement. A l'inverse, les auteurs constataient qu'un **haut score à l'échelle *Hamilton Depression Rating Scale*** était un facteur prédictif de décrochage (27).

- Une étude américaine publiée en 1998 mettait en évidence le contraire. Les auteurs avaient pour objectif d'étudier la dépression au sein d'une population de patients débutant un programme de désintoxication en ambulatoire. L'un des objectifs secondaires était d'expliquer l'impact de la dépression sur l'adhésion au suivi et sur les résultats des thérapeutiques en addictologie. Ainsi, **il n'existait pas de relation entre dépression et assiduité au traitement** (28).

- Dans une étude comparative réalisée en Suisse et publiée en 2001, quatre groupes de patients hospitalisés pour un programme de désintoxication étaient comparés les uns par rapport aux autres. Au total, 167 patients furent admis sur une période de 2 ans. Les groupes étaient constitués en fonction du diagnostic psychiatrique à l'entrée : groupe de patients présentant un problème d'addiction seul, groupe de patients avec troubles psychotiques, groupe de patients avec troubles de l'humeur et enfin, groupe de patients avec trouble de la personnalité. Cette étude révélait que **les patients du groupe trouble de l'humeur avaient tendance à rechuter** pendant le séjour, cependant, ceci ne semblait pas influencer le taux de cessation de suivi (29).

- L'objectif d'une étude grecque publiée en 1998 était d'analyser le possible impact sur la rétention au traitement des comorbidités psychiatriques chez des patients engagés dans un programme de désintoxication. Les patients étaient admis consécutivement et débutaient un

programme de désintoxication en ambulatoire et en milieu hospitalier. Les résultats montraient que la présence **d'un trouble de l'humeur était un facteur de risque d'arrêt de suivi alors que la présence d'un trouble anxieux constituait plutôt un facteur prédictif de rétention** au traitement (30).

- Durant le mois de décembre 1991, 148 patients présentant un problème de substance furent hospitalisés pour un programme de désintoxication et inclus dans une étude. Les auteurs ont comparés les scores des échelles *Hamilton Depression Rating Scale* et *Hamilton Rating Scale for Anxiety* entre le groupe ayant achevé le programme et celui l'ayant interrompu : il n'existait pas de différence significative du score de dépression et d'anxiété entre les deux groupes. Ainsi, les auteurs ont été **incapables de mettre en évidence une relation entre degré d'anxiété et de dépression d'une part et décrochage d'autre part** (31).

- La notion intéressante de **—sensibilité à l'anxiété—** (*—anxiety sensitivity—*) fut introduite au cours des années quatre-vingt par *Reiss & al.* La **—sensibilité à l'anxiété—** se réfère à la crainte de comportements ou de sensations associées à l'expérience de l'anxiété. Ainsi, les sensations corporelles liées à l'anxiété seraient attribuées de façon erronée à une expérience nuisible provoquant de l'anxiété supplémentaire, une maladie ou de l'embarras. Par conséquent, la **—sensibilité à l'anxiété—** augmenterait la vigilance par rapport à des stimuli anxiogènes et favoriserait l'évitement de ces stimuli anxiogènes. Par exemple, une personne pourrait croire que ses palpitations sont un signe d'attaque cardiaque imminente. D'après *Reiss & al.* la **—sensibilité à l'anxiété—** est un facteur de risque de développer un trouble anxieux (32).

Lejuez & al. se sont intéressés en 2008 à la relation entre **—sensibilité à l'anxiété—** et adhésion à la prise en charge addictologique au cours d'une étude prospective portant sur 182 patients admis en service d'hospitalisation complète, pour des problème d'addiction à l'héroïne et / ou à la cocaïne / crack. Ils ont constaté que la **“sensibilité à l'anxiété“ était significativement**

plus élevée parmi ceux qui se retiraient du programme par rapport à ceux qui le menaient à terme. Une analyse plus poussée indiquait que **la “sensibilité à l’anxiété“ était prédictive de l’abandon** après contrôle de plusieurs facteurs pertinents tels que les critères démographiques, l’obligation légale de soin, les symptômes dépressifs et la fréquence de la consommation d’alcool (33).

L’anxiété et la dépression peuvent ainsi entrer en ligne de compte dans l’adhésion aux soins lors d’un mésusage d’alcool. Cette question est importante car il existe de fréquentes comorbidités entre ces maladies.

2. ALCOOL ET ANXIO-DEPRESSION

Durant les trente dernières années une attention particulière a été portée sur la relation complexe associant l’alcool d’une part et la dépression et l’anxiété d’autre part.

2.1. Données épidémiologiques

2.1.1. Alcool, anxiété et dépression

- ***L’alcool***

En 2009, la consommation d’alcool en France était estimée à 12,4 litres d’alcool pur par habitant âgé de 15 ans et plus. Ce volume correspond à un peu moins de trois verres d’alcool standards par jour et par habitant (quatre verres par homme contre un peu moins de deux verres par femme). Depuis les années 60, on assiste à une diminution de la consommation d’alcool en France. La France figure, en 2006, à la sixième place en terme de consommation d’alcool pur parmi les pays de l’Union Européenne (34). Dans ce même pays, 13% des décès

chez les hommes et 5% des décès chez les femmes en 2009 étaient attribuables à l'alcool (35). En outre, il s'agit de la seconde cause de décès prématuré en France (36).

En population générale, les grandes enquêtes épidémiologiques estiment la prévalence vie entière des diagnostics combinés d'usage nocif et d'alcoololo-dépendance aux alentours de 7% avec plus de la moitié de sujets alcoololo-dépendants (4%) (37).

L'apparition des notions d'**usage nocif d'alcool** (CIM-10) et d'**abus d'alcool** (DSM-IV) est récente. Elle témoigne de l'évolution du concept de la maladie alcoolique. A ce stade, le sujet, généralement jeune, n'éprouve pas la nécessité de consulter. L'intervention médicale menée à ce moment là est pourtant plus simple et plus rapide que chez le sujet alcoololo-dépendant (38).

- **L'anxiété**

Les études épidémiologiques montrent que les troubles anxieux représentent les troubles mentaux les plus fréquents dans la population générale, en premier lieu, les troubles phobiques (14,3% de prévalence vie entière). Dans une moindre mesure, il s'agit du trouble panique (prévalence vie entière comprise entre 1,6% et 3,5%) et des troubles obsessionnels compulsifs (2,6% de prévalence vie entière). Les résultats sont discordants concernant le trouble anxieux généralisé (39).

- **La dépression**

Dans les années 80, *The Epidemiologic Catchment Area (ECA) study*, estimait la prévalence vie entière de l'épisode dépressif majeur à 5,9% (40). Les dernières études épidémiologiques réalisées en population générale durant les années 2000 par *The National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions* (NESARC) et *The National Comorbidity*

Survey Replication (NCS-R) retrouvent une prévalence vie entière de la dépression respectivement de 13,2% et de 16,2% (41)(42).

2.1.2. Comorbidité alcool et anxio-dépression

Le mésusage d'alcool est souvent associé à des comorbidités psychiatriques. Selon les études, entre 37% et 52% des patients présentant un problème d'alcool ont également une comorbidité psychiatrique (40,43). Il s'agit en premier lieu des troubles anxieux (43). Si l'on s'intéresse uniquement aux patients alcoolo-dépendants, la prévalence d'une pathologie psychiatrique associée est supérieure à 55% (40).

- ***La comorbidité alcool et anxiété***

19,4% des patients présentant un abus ou une dépendance à l'alcool accusent aussi un trouble anxieux (OR=1,5). Inversement, 17,9% des patients ayant un trouble anxieux présenteront durant la vie un trouble lié à la consommation d'alcool.

Les troubles anxieux associés à un abus ou une dépendance à l'alcool sont d'abord le trouble panique, le trouble obsessionnel-compulsif et les troubles phobiques (40).

- ***La comorbidité alcool et dépression***

Concernant la dépression, les données suggèrent que le fait de présenter un épisode dépressif majeur ou un pathologie lié à la consommation d'alcool multiplie par deux le risque de développer l'autre trouble (44,45).

La prévalence de la dépression au cours de la vie d'une individu présentant un abus ou une dépendance à l'alcool est de 13,4% (40). Il existe cependant de grande variation en terme de risque de dépression entre abuseurs et dépendants. Ainsi la prévalence vie entière de l'épisode dépressif majeur est de 7,5% en cas d'abus et de 32% en cas de dépendance (46). A l'inverse,

parmi les patients avec un diagnostic d'épisode dépressif majeur, la prévalence vie entière du trouble lié à l'alcool est de 16,5% (40).

2.2. Neurobiologie de l'alcool

2.2.1. Le système de récompense

Les substances psychoactives à risque de dépendance agissent sur **le système de récompense**, un circuit du cerveau dont la fonction est de favoriser les fonctions vitales. Il est impliqué dans la récompense des comportements liés à la nutrition et à la reproduction de l'espèce. Il participe ainsi à la satisfaction de vivre.

Le système de récompense correspond au **système mésocorticolimbique** :

- Le **circuit mésolimbique** regroupe un ensemble de neurones dopaminergiques situé au niveau de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent vers des structures du système limbique telles que le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe. Ce circuit est impliqué dans les effets de renforcement, la mémoire et les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin.
- Le **circuit mésocortical** inclut des projections de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal, orbitaire et cingulaire antérieur. Il interviendrait dans la recherche compulsive de drogues en dépit des autres intérêts et désirs.

On considère que les sources de plaisir naturel et la majorité des drogues addictives stimulent la libération de **dopamine** par les neurones de l'aire tegmentale ventrale. Cette libération de **dopamine** est modulée en permanence par des neuromédiateurs endogènes. Classiquement, les substances donnant lieu à un abus court-circuitent les neurotransmetteurs propres du

cerveau et entraînent une libération de **dopamine** souvent de façon plus explosive et agréable que dans les plaisirs naturels (47).

2.2.2. Le découplage les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques

Récemment, un autre concept explicatif de la pharmaco-dépendance a été proposé. Celui-ci repose sur le **découplage des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques** (48). *Tassin & al.*, suggèrent que les systèmes sérotoninergique et noradrénergiques se régulent l'un l'autre lorsqu'ils sont activés et que ce couplage disparaît lors de la répétition de prises de drogues toxicomanogènes. Ainsi, chez les personnes dépendantes, l'absence de régulation entre ces deux systèmes conduirait à un état d'hyper-réactivité qui pourrait expliquer l'extrême sensibilité des toxicomanes aux émotions. La prise de drogue ramènerait les deux systèmes à un état d'équilibre, permettant un soulagement temporaire.

2.2.3. Les modes d'actions de l'alcool

Les effets de renforcement positif de l'alcool concerneraient l'action directe sur les synapses et récepteurs GABAergiques et glutamatergiques, mais aussi l'action indirecte sur les synapses et récepteurs des opioïdes et cannabinoïdes. Dans l'aire tegmentale ventrale, les actions de l'alcool sont à la fois de potentialiser les effets de l'**acide gamma-aminobutyrique (GABA)** et d'inhiber ceux **du glutamate** (49).

- Le **GABA** est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il agit entre autres sur les récepteurs GABA-A ce qui conduit à une diminution de l'activité neuronale. L'alcool agit en potentialisant la neurotransmission inhibitrice au niveau des synapses GABAergiques. A long terme, la prise d'alcool conduit à une diminution de la neurotransmission GABAergique.

- Le **glutamate** est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central et agit sur une palette de récepteurs. L'alcool inhibe la libération de glutamate en agissant sur les récepteurs glutamatergiques post-synaptiques.

L'alcool potentialise donc l'inhibition et réduit l'excitation. Il a, en outre, des **effets euphorisants** par le biais d'une libération d'opiacés endogènes et d'endocannabinoïdes et induit une **dépendance** par son action sur les neurones dopaminergiques.

2.3. Alcool et anxiété

2.3.1. Etiologie

On distingue cliniquement l'anxiété **induite** et les troubles anxieux **indépendants** de la consommation d'alcool (50). L'anxiété **induite** apparaît en période de sevrage, elle est d'amélioration vespérale et dure de plusieurs jours à quelques semaines après le sevrage. Les troubles anxieux **indépendants** préexistent à l'alcoololo-dépendance et/ou persistent pendant les périodes prolongées d'abstinence.

Plusieurs études ont tenté d'éclaircir l'origine de la relation entre alcoololo-dépendance et anxiété, néanmoins, le mécanisme demeure inconnu. Il apparaîtrait que l'une et l'autre affection, mésusage d'alcool et trouble anxieux, puisse induire l'apparition de l'autre affection. Dans la littérature, deux mécanismes sont présumés (51) :

- Le premier mécanisme est celui du **trouble anxieux induisant l'alcoolisme**. Ainsi, le mésusage d'alcool correspondrait à une automédication dont la finalité serait la réduction des symptômes de l'anxiété (52). Cette idée est confortée par des études épidémiologiques qui montrent que l'apparition du trouble anxieux précède généralement la survenue du problème de substance (53).

- Le second mécanisme présumé est celui du **mésusage induisant un trouble anxieux**.

En effet, la consommation chronique d'alcool pourrait avoir comme conséquence la diminution de la transmission GABAergique. Ce phénomène concourrait à un état d'hyperexcitabilité neuronale par diminution des sites de fixation du GABA, résultat d'un processus d'adaptation (54).

2.3.2. Évolution du trouble

Présenter une symptomatologie anxieuse dans les premiers temps du sevrage d'alcool constitue un facteur de risque de rechute, à plus forte raison s'il existe un trouble anxieux ou dépressif associé (passé ou présent) (55).

2.4. Alcool et dépression

2.4.1. Etiologie

Concernant la co-occurrence de l'alcoolisme et de la dépression, on effectue également une distinction entre dépression **induite** et dépression **indépendante**. La dépression précède généralement l'alcoolodépendance chez la femme, alors qu'à l'inverse, l'alcoolodépendance précède la dépression la plupart du temps chez l'homme (50).

Il y a plusieurs explications possibles pour expliquer le lien de causalité entre ces deux troubles :

- La notion d'**automédication** est le plus souvent avancée par les patients (56). Ainsi, les personnes alcooliques chroniques auraient recours à l'alcool afin de soulager les symptômes dépressifs. Cependant cette idée doit être récusée car il est démontré que la consommation

chronique participerait à la survenue d'un état dépressif et conduirait à une aggravation du trouble de l'humeur (50)(57).

- Une explication reposerait sur **l'impact de la consommation d'alcool** sur les aspects sociaux, économiques et légaux de la vie de l'individu (58)(44). Ces difficultés pourraient légitimement être à l'origine du lien entre alcoolo-dépendance et dépression. Cependant des études s'intéressant à l'influence possible de facteurs de causalité pour expliquer l'association entre alcoolo-dépendance et dépression ont montré que cette association persistait après contrôle de ces liens de causalité (59)(60).

- Des auteurs évoquent la survenue de **modifications métaboliques** consécutives à la consommation chronique d'alcool en tant que cause à l'apparition d'une symptomatologie dépressive. *McEachin & al.* (61) ont prouvé que l'exposition à l'éthanol entraînait un déficit en méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR), enzyme qui entre dans le métabolisme des folates. Or, un bas niveau en folate expose à un risque accru de survenue d'un épisode dépressif.

- Cette association alcoolisme-dépression pourrait s'expliquer par l'existence de **facteurs de risque génétiques communs** aux deux troubles. Ainsi, des études familiales concernant des jumeaux suggèrent l'existence d'une prédisposition génétique à la dépression et à l'alcoolo-dépendance (62)(63). Plusieurs études ont essayé de mettre en évidence un risque accru de présenter cette comorbidité chez des personnes présentant des génotypes particuliers (64)(65)(66). Particulièrement, *Luo & al.* (65) et *Wang & al.* (66) ont montré que certains allèles du gène codant pour le récepteur à l'acétylcholine muscarinique M2 (CHRM2) étaient associés à une augmentation du risque de développer les deux troubles.

- Expérimentalement, il est démontré que les **conditions environnementales** sont à même d'influencer la consommation d'alcool du sujet (67)(68).

- L'hypothèse la plus souvent avancée dans la littérature est celle de l'**existence de facteurs de risque communs** (génétiques et environnementaux) susceptibles d'entraîner l'apparition des deux troubles de façon concomitante (50)(69).

2.4.2. Évolution du trouble

Chez les patients présentant la comorbidité alcoolo-dépendance et dépression, on assiste à une amélioration significative du taux de dépression six mois après la cure. Par ailleurs, le craving est plus fort chez les individus dépressifs à six mois, comparativement aux personnes indemnes de tout syndrome dépressif (70). En outre, *Driessen & al.* ont souligné en 2001 que le niveau de dépression avait tendance à diminuer de façon significative dans les premiers temps de la désintoxication (55). De plus, *Greenfield & al.* ont suggéré en 1998 que le diagnostic d'état dépressif majeur au début du traitement d'un sevrage d'alcool est prédictif d'une rechute précoce (71).

En comparaison à la population générale, avoir un trouble lié à l'alcool multiplie par dix le risque de suicide (72).

Les patients présentant un problème d'alcool et présentant la comorbidité dépression présentent un taux de handicap plus élevé et s'intoxiquent plus sévèrement que ceux ne présentant pas la comorbidité (73).

Ces données soulèvent l'importance du dépistage de ces comorbidités afin d'adapter la thérapeutique, dans le but de prévenir la rechute d'alcool.

3. OBJECTIFS ET HYPOTHESE

Les données de la littérature ne permettent pas d'affirmer de façon consensuelle qu'il existe une association franche entre les symptomatologies anxieuse et dépressive d'une part et l'adhésion à la prise en charge d'un programme de désintoxication d'autre part.

L'objectif principal de cette étude descriptive, longitudinale et rétrospective est de mesurer l'influence possible de la dépression et de l'anxiété sur le risque de décrochage de suivi chez des patients débutant un programme de sevrage d'alcool en ambulatoire.

L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs de risque d'interruption de suivi chez ces mêmes patients. Nous visons aussi à identifier plusieurs critères sociodémographiques, afin de mieux connaître cette population de patients.

Enfin, il s'agit d'une étude pilote, qui, au delà de son intérêt purement descriptif, a pour finalité d'analyser la faisabilité de notre modèle méthodologique.

A la lumière des notions physiopathologiques évoquées plus haut, on peut formuler l'hypothèse que les patients anxieux ou dépressifs à l'entrée d'une prise en charge pour un sevrage d'alcool seraient davantage vulnérables et donc plus à risque de cesser le suivi avant le terme.

MATÉRIEL ET METHODE

1. POPULATION ETUDIEE

La population observée était constituée de 78 patients admis consécutivement en consultation pour la première fois pour un problème d'alcool à partir du 1^{er} janvier 2012. Nous avons recruté les patients de façon rétrospective. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

Le choix des patients traités en ambulatoire est motivé avant tout par leur hétérogénéité.

La taille réduite de notre échantillon s'explique par le fait qu'il s'agissait d'une étude pilote.

1.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient le suivi ambulatoire pour un sevrage d'alcool à partir du 1^{er} janvier 2012. Les sujets étaient tous âgés de plus de 18 ans.

1.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude les patients consultant dans le cadre d'une obligation de soin et les patients incarcérés au moment du premier rendez-vous.

2. METHODOLOGIE

2.1. Lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée au sein de la « **Maison des Addictions** » à Nancy, **Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie** (C.S.A.P.A), dont la mission est la prise en charge des usagers de produits psycho-actifs (suivi médico-psychologique et social, traitement de substitution, organisation de sevrages, prise en charge de l'entourage, suivi dans le cadre des obligations de soin). La structure fait partie du **CHU de Nancy** et est sous la responsabilité du **Professeur Raymund Schwan** et du **Docteur Claudine Gillet**.

2.2. Outils utilisés

Nous disposions d'un auto-questionnaire **HADS** (*Hospital Anxiety and Depressive Scale*) (**voir Annexe**). Celui-ci était rempli par le patient au cours de la première consultation.

L'échelle HAD (74) est un outil rapide d'évaluation de l'anxiété et de la dépression. Il est constitué de 14 items divisés en deux sous-échelles : l'une pour l'anxiété et l'autre pour la dépression. Chaque item est noté de 0 à 3. Ainsi pour l'anxiété et la dépression on obtient un score HAD compris entre 0 et 21. Le temps de passation est en moyenne de 10 minutes.

La littérature suggère que l'échelle HAD est un outil de dépistage approprié pour les patients alcoolo-dépendants (75).

Concernant l'interprétation (74):

- **Un score compris entre 0 et 7** correspond à une absence de symptomatologie,
- **Un score compris entre 8 et 10** correspond à une symptomatologie douteuse,

- **Un score supérieur ou égal à 11** correspond à une symptomatologie anxieuse et/ou dépressive certaine.

Les critères sociodémographiques étaient compilés anonymement au sein d'une banque de données informatiques.

2.3. Schéma de l'étude

Le recrutement de la population étudiée s'est effectué de façon rétrospective. Il s'agissait d'un recrutement consécutif de patients venus consulter pour la première fois à la Maison des Addictions pour la prise en charge ambulatoire d'une addiction à l'alcool.

L'échelle HAD était remplie par le patient lors de cette première consultation. En fonction du score HAD, nous avons établi 4 groupes :

- **Groupe A** : groupe de patients présentant une symptomatologie anxieuse certaine (score HAD anxiété ≥ 11) isolée,
- **Groupe D** : groupe de patients présentant une symptomatologie dépressive certaine (score HAD dépression ≥ 11) isolée,
- **Groupe AD** : groupe de patients présentant une symptomatologie anxieuse ET dépressive certaine (score HAD anxiété ET dépression ≥ 11),
- **Groupe S** : groupe de patients présentant un score HAD strictement inférieur à 11 à la fois pour l'anxiété et la dépression (désignés comme « Sains »).

Le recrutement s'étalait du 4 janvier 2012 au 4 avril 2012 inclus. **78 patients** ont ainsi été comptabilisés.

Des critères sociodémographiques étaient relevés concomitamment. Il s'agissait de :

- L'âge,
- Le sexe,
- L'activité professionnelle,
- Le niveau d'étude,
- La présence et le type d'entourage,
- Le type de logement.

Les données ont été recueillies par l'investigateur à partir de mars 2014.

Nous étudions la survenue de l'événement « **perdu du vue** ». Etait considéré comme « perdu de vue » tout patient dont on demeurait sans nouvelle après une période de trois mois.

2.4. Traitement et analyse des données

Afin de respecter la vie privée des sujets de l'étude, les données ont été rendues anonymes. Chaque patient inclus s'est vu assigner un numéro d'inclusion dans l'ordre du recrutement consécutif. Le nom du patient correspondant au numéro d'inclusion était consigné dans un seul document qui restera, afin d'assurer la sécurité des données, sous la responsabilité de l'investigateur.

Les données ont été analysées en association avec le **Service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique du CHU de Nancy** de la façon suivante :

- Analyse descriptive au moment de l'inclusion,
- Courbe de survie selon Kaplan-Meier et comparaison entre les 4 groupes décrits,
- Construction d'un modèle de Cox en multivarié à partir des variables considérées comme significatives ou remarquables en bivarié.

RESULTATS

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1.1. Données socio-démographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des **78 patients inclus** étaient les suivants :

La moyenne d'âge était de 40,6 ans (écart-type 11,1 ans). 57 patients étaient de sexe masculin (73,1%) et 21 étaient de sexe féminin (26,9%). 48 patients (61,5%) avaient une activité professionnelle alors que 30 (38,5%) étaient sans activité. 31 sujets (40,8%) avaient un niveau d'étude égal ou supérieur au baccalauréat, alors que 45 sujets (59,2%) avaient un niveau de formation inférieur au baccalauréat. 70 patients (89,7%) avaient un logement stable, alors que 8 (10,3%) vivaient dans un logement précaire. Concernant l'entourage, 14 patients (18,4%) vivaient maritalement ou en concubinage, 26 patients (34,2%) vivaient avec leur conjoint et un ou plusieurs enfants, 19 patients (25,0%) vivaient seuls, 9 patients (11,8%) vivaient chez leurs parents et 8 patients (10,5%) vivaient seul avec un ou plusieurs enfants.

	N	%
Sexe		
F	21	26.9
M	57	73.1
Situation professionnelle		
Activité rémunérée	48	61.5
Sans	30	38.5
Niveau d'études		
Données manquantes	2	
<Bac	45	59.2
≥Bac	31	40.8
Type de logement		
Précaire	8	10.3
Stable	70	89.7
Présence d'un entourage		
Données manquantes	2	
Conjoint	14	18.4
Conjoint et enfants	26	34.2
Parents	9	11.8
Seul	19	25.0
Seul avec enfants	8	10.5

Tableau n°1 : Description socio-démographique à l'inclusion

1.2. Anxiété et dépression

1.2.1. Score HAD

Le score moyen de l'anxiété sur l'échelle HAD était de 10,9/21 (écart-type 4,6). Le score moyen de la dépression sur l'échelle HAD était de 7,8/21 (écart-type 4,8).

1.2.2. Anxiété et/ou dépression

41 patients (52,6%) présentaient une symptomatologie anxieuse certaine et 25 patients (32,1%) présentaient une symptomatologie dépressive certaine.

1.2.3. Statut anxio-dépressif du patient

20 patients (25,6%) présentaient une symptomatologie anxieuse certaine isolée (**groupe A**) et 4 patients (5,1%) présentaient une symptomatologie dépressive certaine isolée (**groupe D**). 21 patients (26,9%) accusaient à la fois une symptomatologie anxieuse et dépressive certaine (**groupe AD**). 33 patients (42,3%) n'étaient ni anxieux ni dépressifs (**groupe S**).

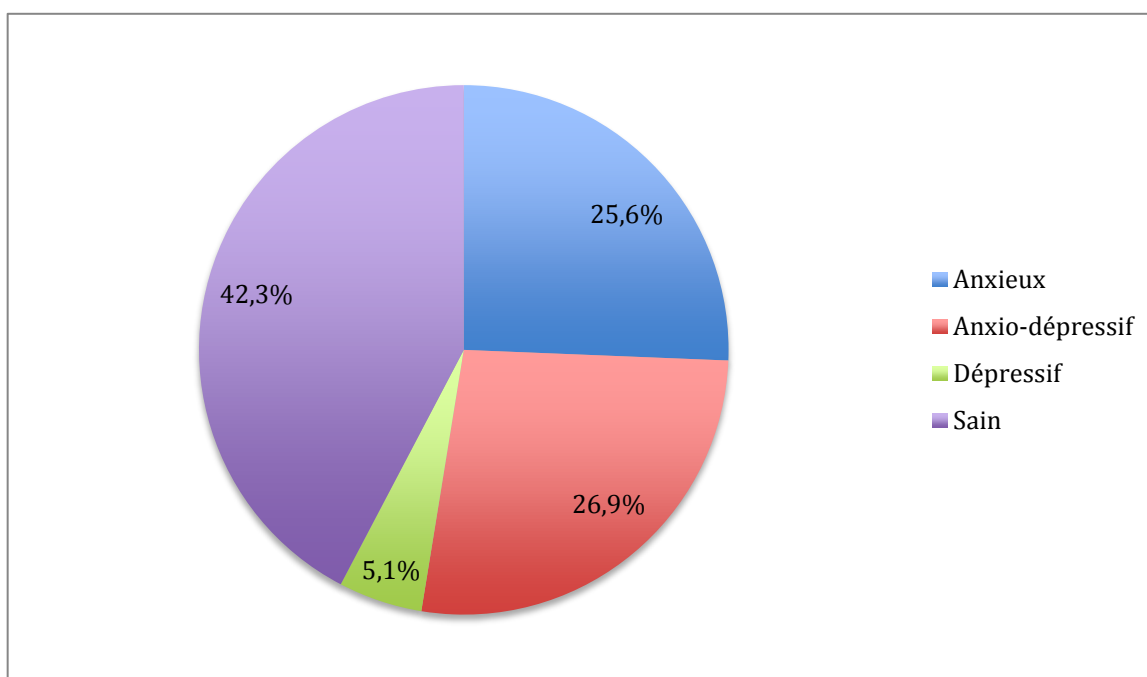


Figure n°1 : Statut anxio-dépressif du patient à l'inclusion

2. ANALYSE DE SURVIE EN BIVARIE

Notre objectif était d'observer la survenue de l'événement « perdu de vue ». Pour ce faire, nous avons eu recours à des analyses de survie avec réalisation de **courbes selon Kaplan-Meier**. Afin de comparer plusieurs courbes, nous avons utilisé le **test du log-rank** avec une **significativité statistique $\alpha = 0,05$** .

2.1. Survie globale du patient à l'inclusion

L'étude de survie concernait les 365 jours suivant l'inclusion. Dans notre échantillon de 78 patients inclus, la **médiane de survie était de 89,5 jours** avec 62 événements « perdu de vue » sur la période. Le **1^{er} quartile était à 35 jours** et le **3^{ème} quartile à 290,2 jours**.

Le premier enseignement de cette analyse est la perte rapide du nombre global de sujets dès les premiers temps de la prise en charge.

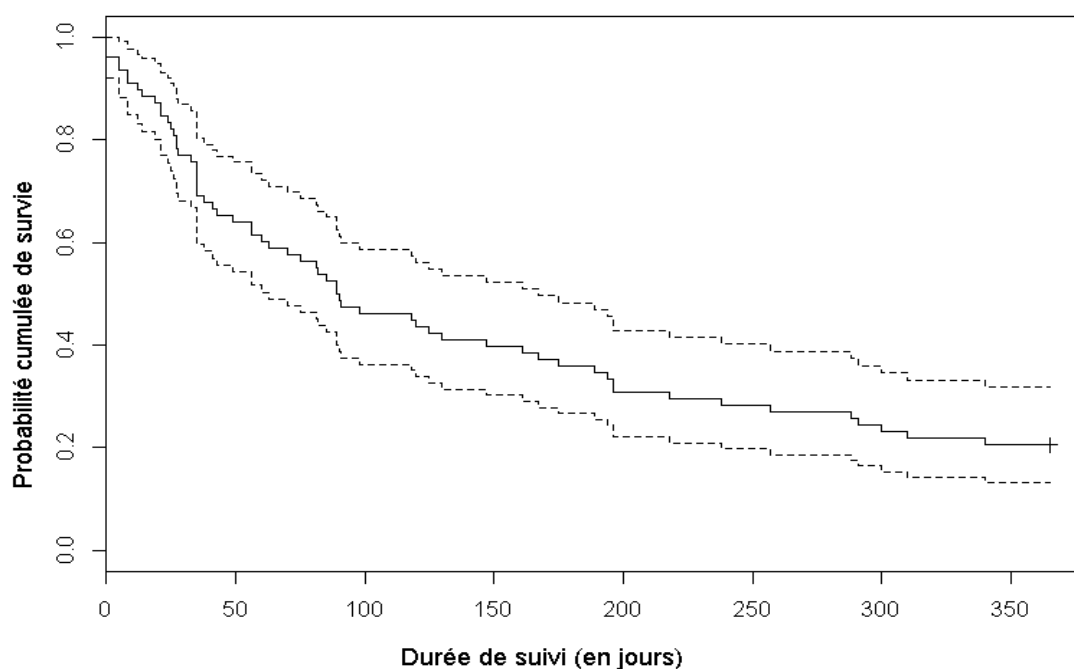


Figure n°2 : *Courbe de survie de Kaplan-Meier de l'échantillon avec intervalles de confiance.*

2.2. Analyse de survie en fonction du groupe de comorbidité

2.2.1. Anxieux versus non-anxieux quel que soit le statut de dépression

La **Figure n°3** correspond à la courbe de survie des patients présentant une symptomatologie anxieuse certaine (associée ou non à une symptomatologie dépressive) en comparaison avec la courbe de survie des patients ne présentant pas de symptomatologie anxieuse.

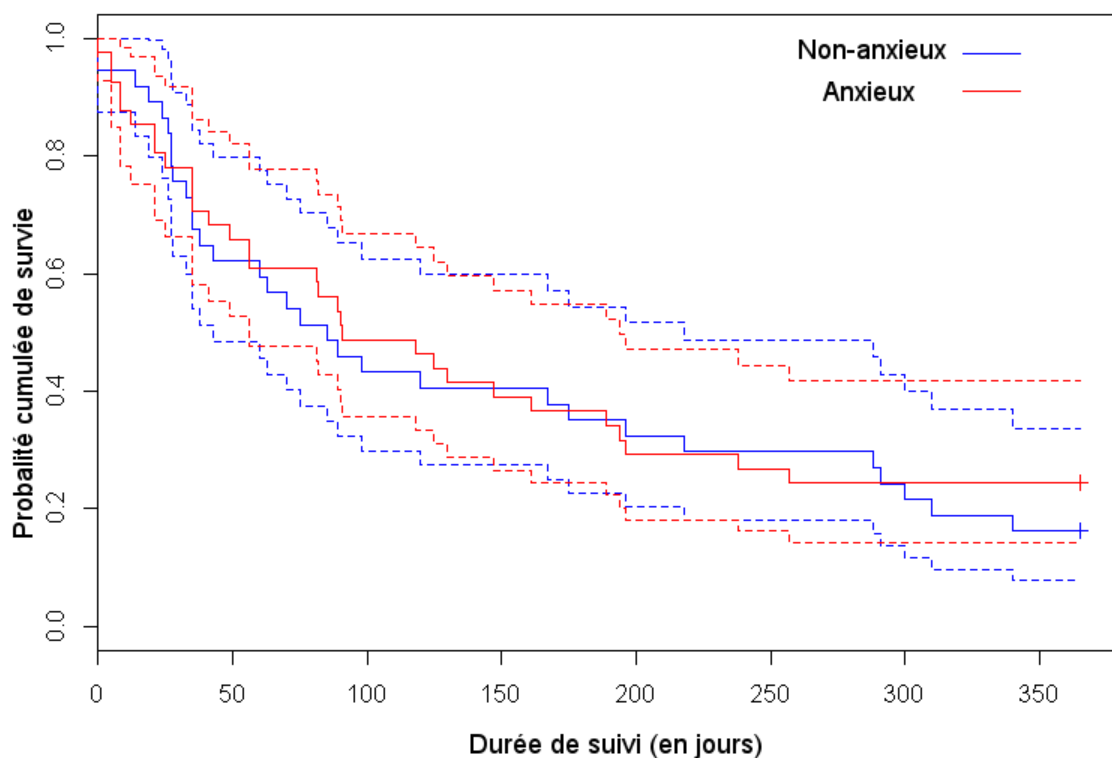


Figure n°3 : *Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients anxieux et des patients non anxieux avec intervalles de confiance.*

La différence entre les deux courbes, déterminée par le test du log-rank, n'était pas significative :

	N	Observes	Attendus
Non	37	31	29.1
Oui	41	31	32.9

$p=0,632$.

2.2.2. Dépressifs versus non-dépressifs quel que soit le statut d'anxiété

La **Figure n°4** représente la courbe de survie des patients présentant une symptomatologie dépressive certaine (associée ou non à une symptomatologie anxieuse) et la courbe de survie des patients indemnes de symptomatologie dépressive.

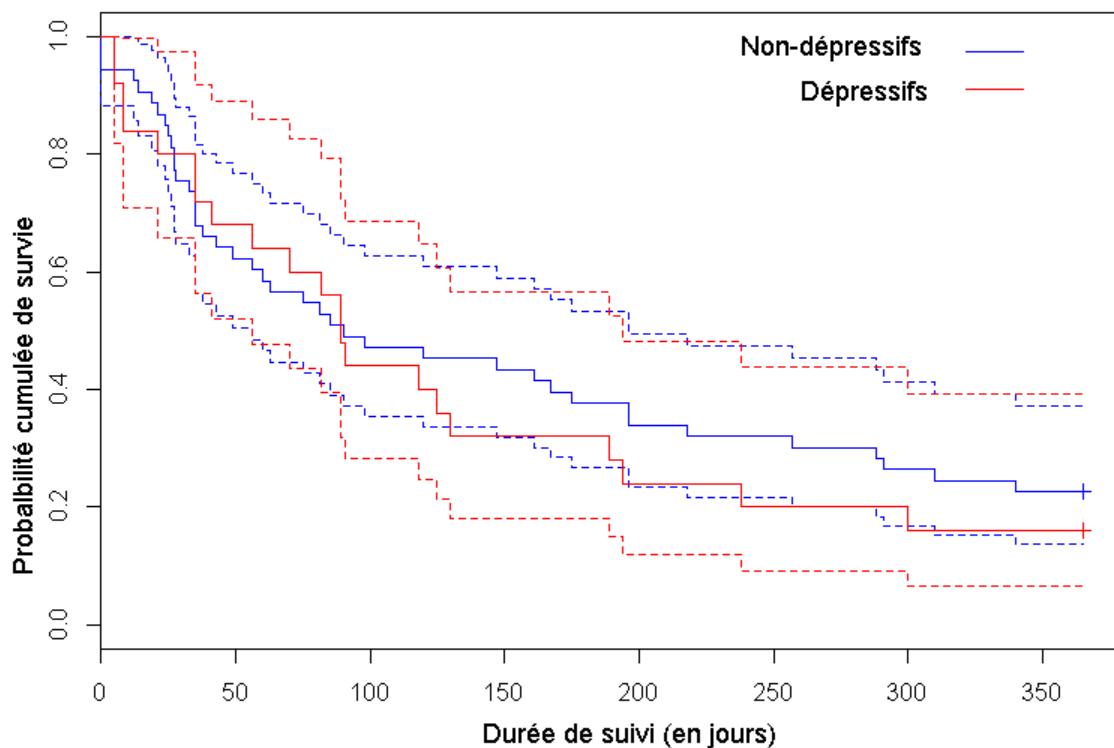


Figure n°4 : *Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients dépressifs et des patients non dépressifs avec intervalles de confiance.*

Il n'existe pas de différence significative entre les deux courbes d'après les résultats du calcul du test du log-rank :

	N	Observés	Attendus
Non	53	41	43.2
Oui	25	21	18.8

$p=0,549$.

2.2.3. Anxieux et/ou dépressifs versus sains

La **Figure n°5** correspond à la courbe de survie du groupe de patients présentant une symptomatologie anxieuse et/ou dépressive certaine en comparaison à la courbe de survie des patients considérés comme sains, c'est à dire indemnes d'une symptomatologie anxieuse ou dépressive certaine.

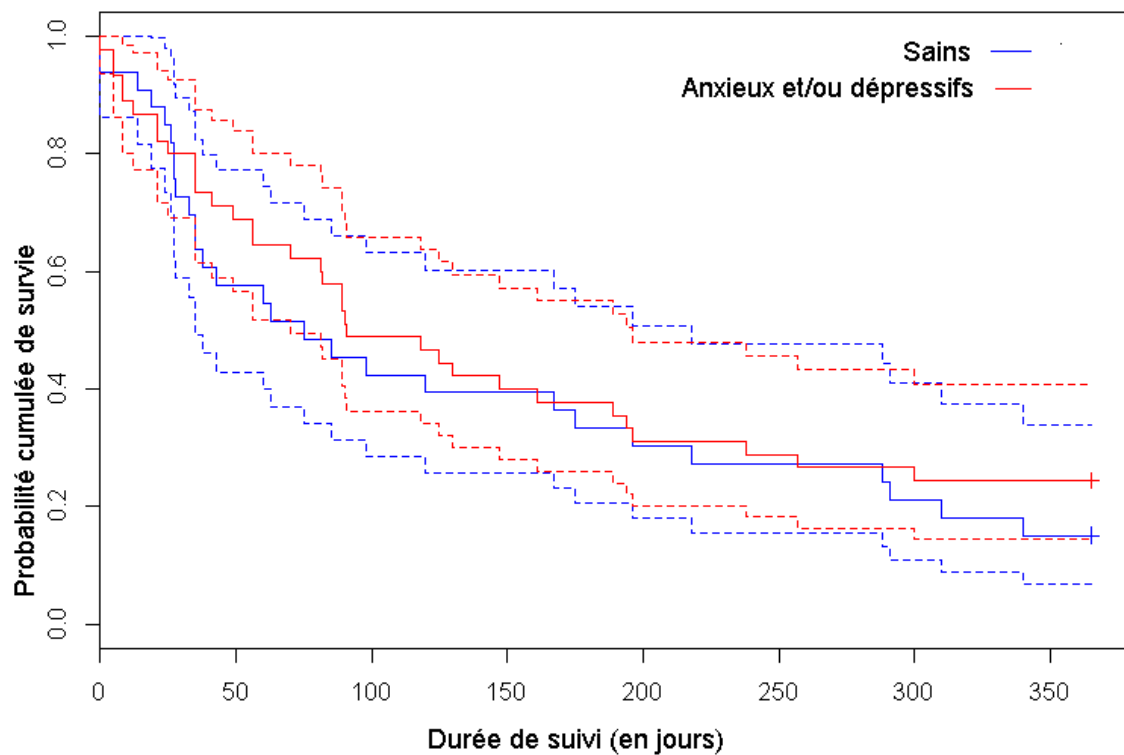


Figure n°5 : *Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients anxieux et/ou dépressifs et des patients sains avec intervalles de confiance.*

Le calcul de la statistique du log-rank montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux courbes :

	N	Observés	Attendus
Non	33	28	24.9
Oui	45	34	37.1

$p=0,422$

2.2.4. Anxio-dépressifs versus non anxio-dépressifs

La **Figure n°6** représente la courbe de survie du groupe de patients avec une symptomatologie anxieuse et dépressive certaine comparée au groupe de patient ne présentant pas cette association.

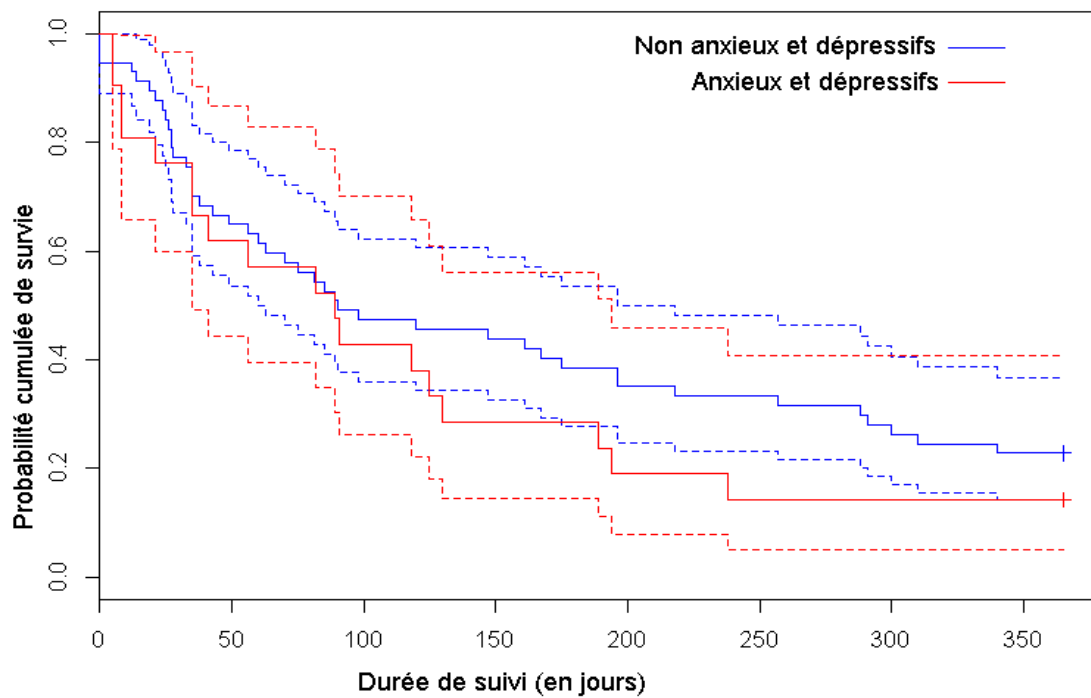


Figure n°6 : *Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients anxieux et dépressifs et des patients non anxieux et dépressifs avec intervalles de confiance.*

Les deux courbes de survie ne sont pas significativement différentes car le calcul de la statistique du log-rank est :

	N	Observes	Attendus
Non	57	44	47.4
Oui	21	18	14.6

p=0,309

Malgré la non significativité, l'analyse visuelle simple laisse supposer que les patients présentant à la fois une symptomatologie anxieuse et dépressive sévère auraient davantage tendance à quitter précocement le programme.

2.2.5. Statut anxio-dépressif

La **Figure n°7** représente les courbes de survie des 4 groupes décrits précédemment :

- **Groupe A** : groupe de patients présentant une symptomatologie anxieuse certaine (score HAD anxiété ≥ 11) isolée,
- **Groupe D** : groupe de patients présentant une symptomatologie dépressive certaine (score HAD dépression ≥ 11) isolée,
- **Groupe AD** : groupe de patients présentant une symptomatologie anxieuse ET dépressive certaine,
- **Groupe S** : groupe de patients présentant un score HAD strictement inférieur à 11 à la fois pour l'anxiété et la dépression.

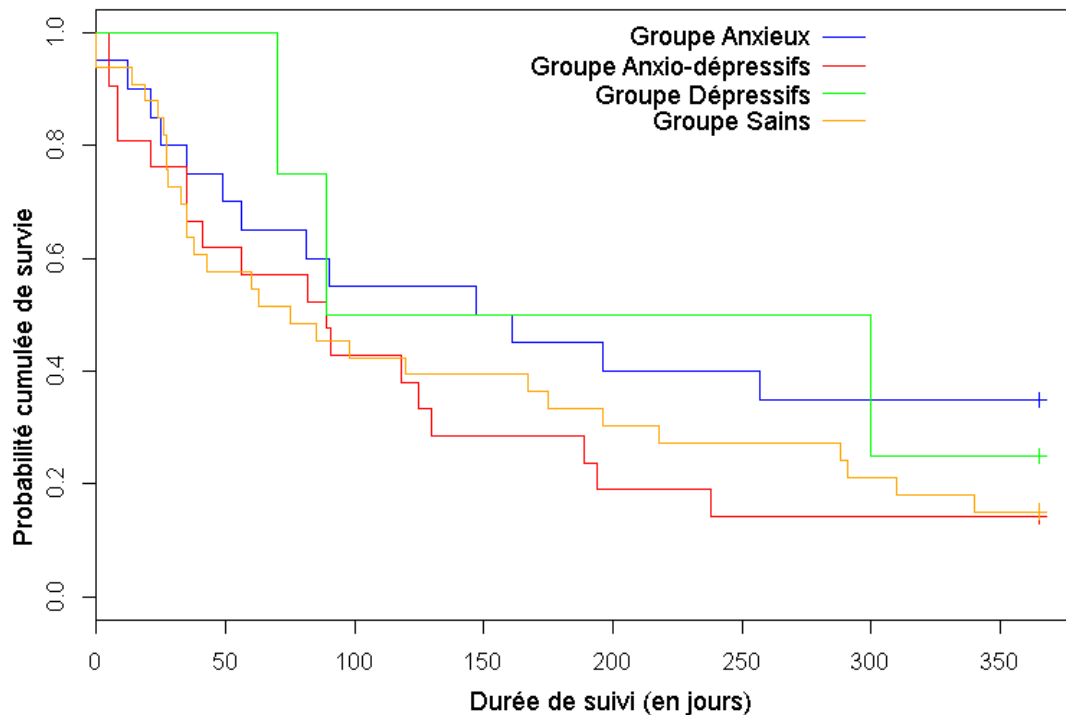


Figure n°7 : Courbes de survie de Kaplan-Meier selon le statut anxio-dépressif.

Le calcul de la statistique du log Rank est le suivant :

	N	Observes	Attendus
Anxieux	20	13	18.23
Anxio-Dépressif	21	18	14.63
Dépressif	4	3	4.21
Sain	33	28	24.92

$p=0,381$

Ainsi, les quatre courbes de survie ne sont pas significativement différentes. A vue d'œil, on peut supposer une tendance au retrait prématuré du suivi chez les patients du groupe anxio-dépression alors que les patients anxieux et dépressifs sans association des deux semblent poursuivre davantage.

2.3. Analyse de survie en fonction de critères socio-démographiques

2.3.1. L'âge

La **Figure n°8** montre la courbe de survie des patients selon l'âge. En l'absence d'une hypothèse forte au sein de la littérature nous permettant de déterminer un âge charnière, nous avons choisi de découper l'échantillon de façon arbitraire en prenant la médiane des âges, c'est à dire 39 ans, afin d'établir deux groupes de tailles égales.

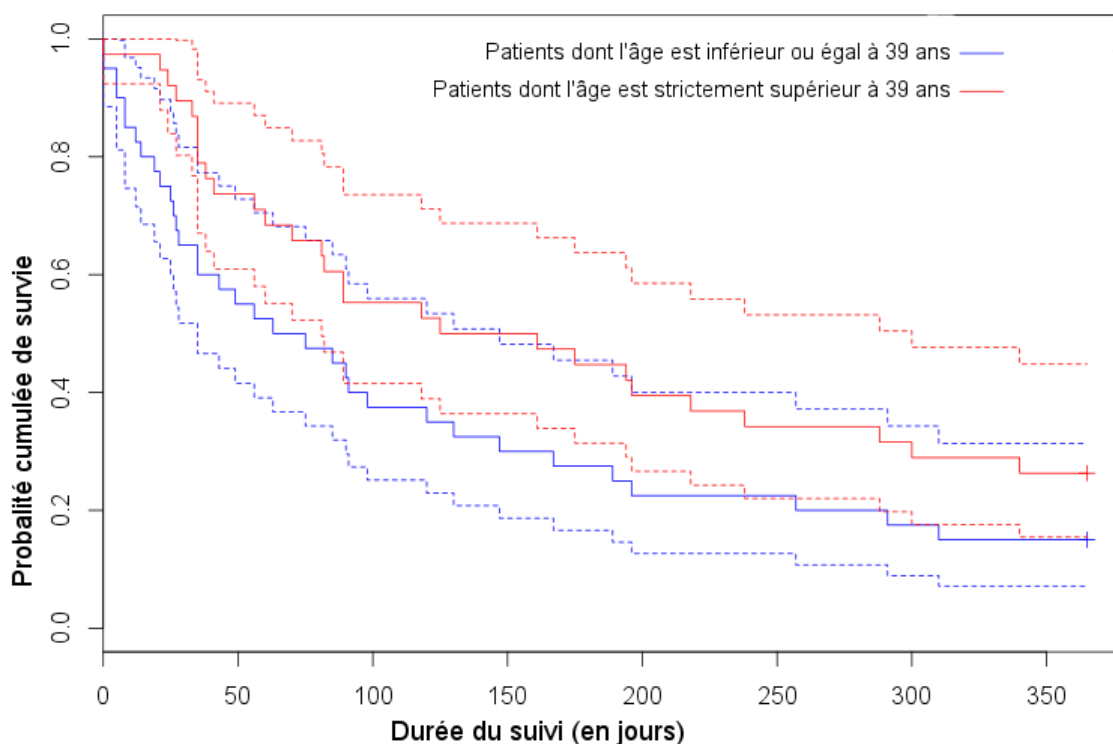


Figure n°8 : *Courbes de survie de Kaplan-Meier selon l'âge des sujets.*

Les résultats du test du log-rank montrent :

	N	Observés	Attendus
≤39	40	34	27,1
>39	38	28	34,9

p=0,0727.

On est ainsi proche de la significativité et il semblerait que l'âge soit un facteur protecteur, puisque les patients jeunes semblent abandonner le suivi plus rapidement que les sujets plus âgés. Il s'agit là d'une analyse comparative en instantané.

La comparaison de la survie suivant l'âge en continu a été établie au moyen d'un modèle de Cox bivarié. Les résultats sont significatifs :

$p=0,00305$ et HR (Hazard Ratio) = 0,9664, soit un effet protecteur. Ainsi plus l'âge augmente et plus le risque d'abandon diminue. Pour une personne donnée, le risque d'abandon est approximativement de 96,64% par rapport à celui d'un sujet d'un an de moins.

2.3.2. Le sexe

La **Figure n°9** représente la courbe de survie chez les hommes et chez les femmes de notre échantillon.

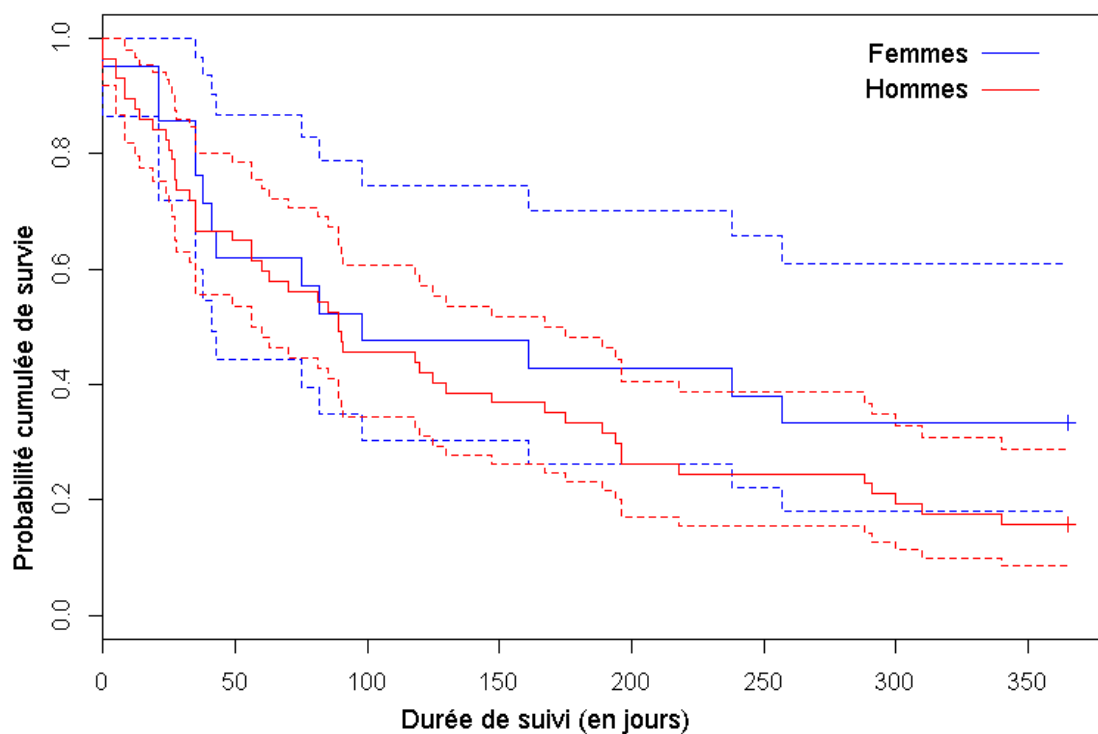


Figure n°9 : Courbes de survie de Kaplan-Meier selon le sexe des sujets.

La comparaison bivariée de la survie suivant le sexe n'est pas significative. En effet, le calcul du test du log-rank est :

	N	Observés	Attendus
F	21	14	18.6
M	57	48	43.4

$p=0,203$.

2.3.3. La situation professionnelle

La **Figure n°10** est la courbe de survie des sujets avec et sans activité professionnelle.

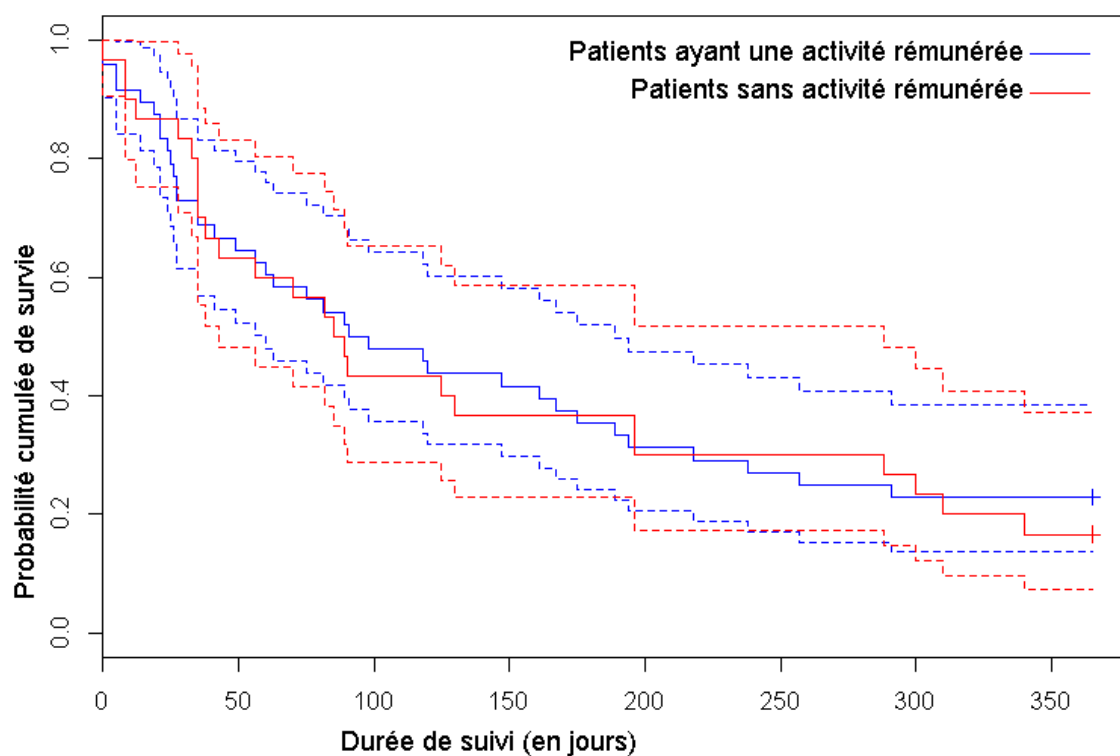


Figure n°10 : *Courbes de survie de Kaplan-Meier selon la situation professionnelle des sujets.*

Les résultats du test du log-rank ne mettent pas en évidence de significativité. Ils sont les suivants :

	N	Observés	Attendus
Activité rémunérée	48	37	38
Sans	30	25	24

$p=0,758$.

2.3.4. Le niveau d'étude

La **Figure n°11** est la courbe de survie des patients ayant un niveau d'étude équivalent ou supérieur au baccalauréat et les sujets ayant un niveau de formation inférieur au baccalauréat.

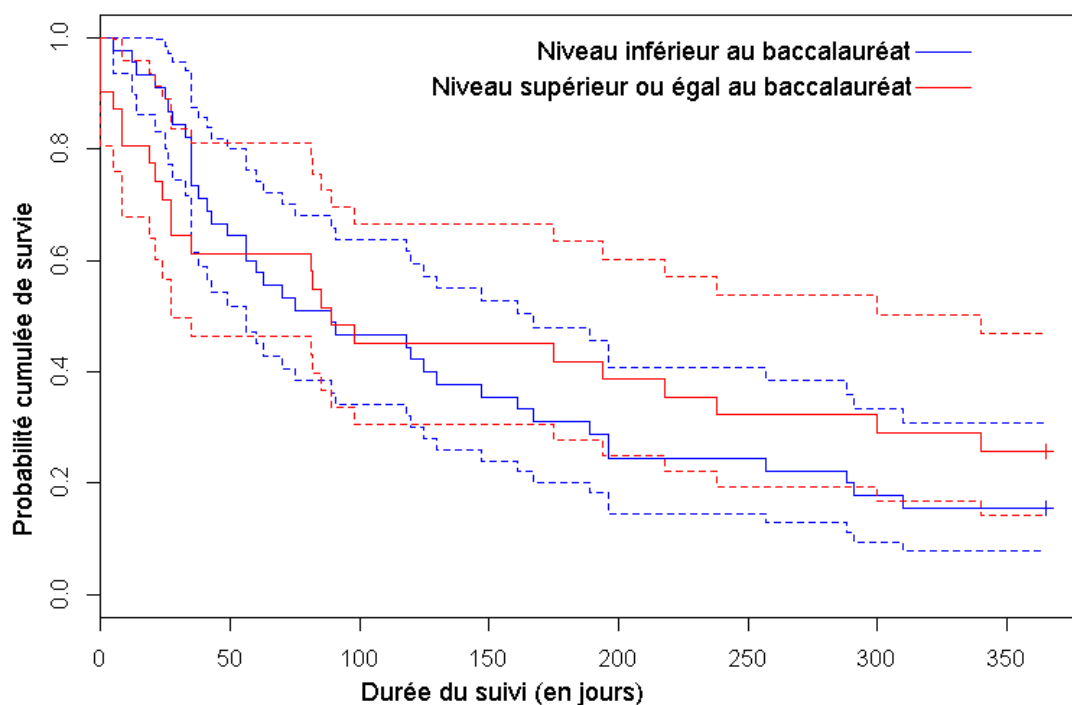


Figure n°11 : Courbes de survie de Kaplan-Meier selon le niveau d'étude des sujets.

Les résultats du test du log-rank sont non significatifs. Ils sont les suivants :

	N	Observes	Attendus
<Bac	45	38	35.5
≥Bac	31	23	25.5
Données manquantes	2		

$p=0,518$.

2.3.5. L'entourage

La **Figure n°12** représente la courbe de survie des sujets suivant qu'ils vivent seul, avec un conjoint, avec un ou des enfants ou chez leurs parents.

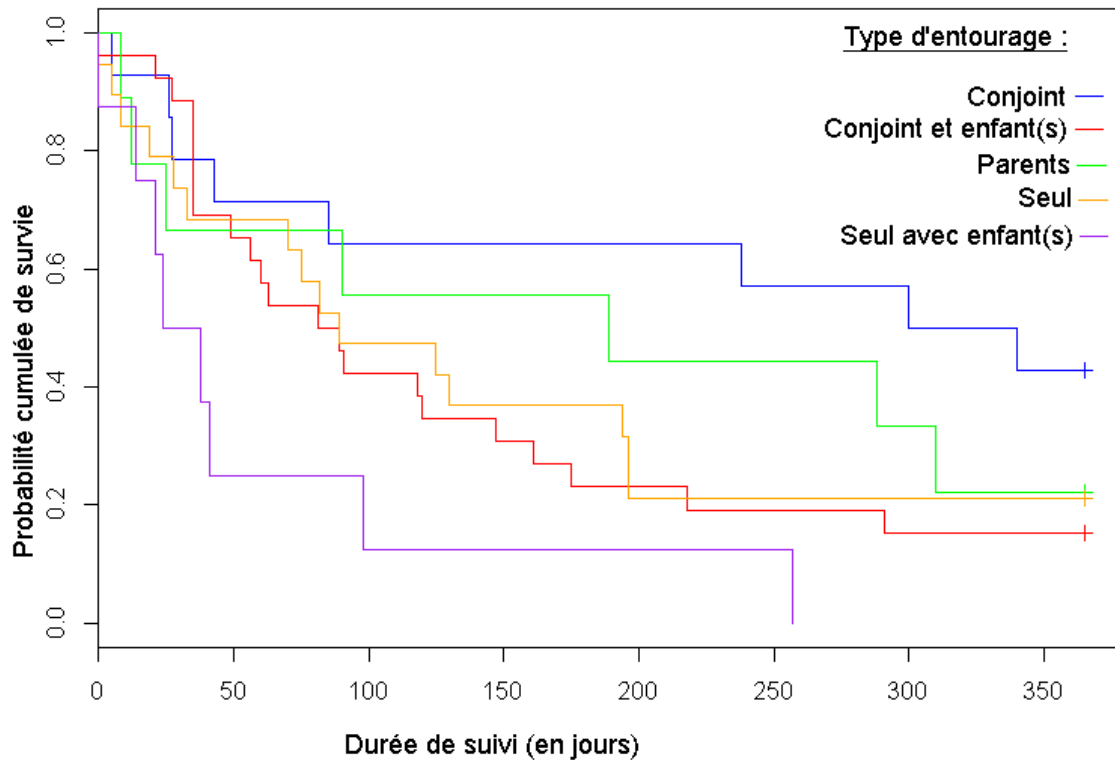


Figure n°12 : Courbes de survie de Kaplan-Meier selon l'entourage du sujet.

Il existe ici une différence significative entre les courbes de survie. Les résultats du test du log-rank sont les suivants :

	N	Observes	Attendus
Conjoint	14	8	14.91
Conjoint et enfants	26	22	19.34
Parents	9	7	7.96
Seul	19	15	14.44
Seul avec enfants	8	8	3.34
Données manquantes	2		

$p=0,03$.

Ainsi, la présence d'un conjoint est un facteur qui semble protecteur. En revanche, la présence d'un enfant constituerait plutôt un facteur de risque.

3. ANALYSE DE SURVIE EN MULTIVARIE

3.1. Construction d'un modèle multivarié

Les analyses réalisées en bivarié n'ont pas permis de déterminer de façon significative si l'anxiété et la dépression avaient un impact sur l'adhésion aux soins dans un programme de sevrage d'alcool en ambulatoire. Nous avons choisi de prendre en compte des facteurs de confusion afin de réaliser un modèle multivarié.

La comparaison en bivarié des courbes de survie en fonction du **type d'entourage** était significative ($p=0,03$) ainsi que la comparaison selon l'**âge** en continu ($p=0,00305$).

La comparaison de la courbe de survie des patients présentant une symptomatologie anxieuse et dépressive certaine à celle des patient ne présentant pas cette association montrait un apparent décrochage chez les sujets **anxieux et dépressifs** ($p=0,309$).

Le **sexe** ($p=0,203$) et le **niveau d'étude** ($p=0,518$) étaient également des hypothèses de facteur de risque d'abandon de suivi.

A partir de ces cinq variables, nous avons réalisé un modèle multivarié suivant **le modèle multivarié de Cox** dans lequel ces variables sont toutes ajustées les unes par rapport aux autres. Les résultats sont les suivants :

N=74 (4 observations supprimées en raison de données manquantes)

	HR	IC 95%	p
Anxio-dépression	2,013	[1.1044 ; 3.6689]	0.02235
Type d'entourage (niveau de référence : Seul)			
-Conjoint	0,6939	[0.2757 ; 1.7463]	0.43768
-Conjoint et enfants	1,2422	[0.6333 ; 2.4362]	0.52805
-Parents	0,5187	[0.1881 ; 1.4301]	0.20457
-Seul avec enfants	5,1972	[1.7337 ; 15.5797]	0.00326
Sexe masculin	2,4155	[1.1254 ; 5.1845]	0.02363
Âge	0,9541	[0.9254 ; 0.9836]	0.00253
Niveau d'étude > Bac	1,3893	[0.7646 ; 2.5244]	0.28055

p=0,001881

3.2. Interprétation

Après ajustement, toutes les variables sont significatives sauf le **niveau d'étude**.

Le Hazard Ratio (HR) donne une idée de l'augmentation de risque d'abandon par rapport à la modalité de base en terme d'ordre de grandeur et non en tant que valeur de risque relatif. Un $HR < 1$ est un facteur protecteur un $HR > 1$ est un facteur de risque. Si l'intervalle de confiance entoure la valeur 1, le résultat n'est pas significatif.

Il existe donc dans notre modèle, une augmentation significative du risque d'abandon de suivi chez les patients à la fois **anxieux et dépressifs**.

On remarque que l'**âge** qui était associé à une rétention au suivi, a un effet encore plus fort après ajustement. Le statut "**seul avec enfants**" est très significativement associé à un risque d'abandon du suivi par rapport au statut de référence, "**seul**". Dans une moindre mesure, il existe un risque d'arrêt prématuré de suivi chez les sujets de **sex masculin** par rapport aux sujets de **sex féminin**.

Enfin, il n'existe pas de significativité concernant le **niveau d'étude**.

DISCUSSION

1. RAPPEL DES OBJECTIFS

Le but de cette étude était d'examiner la relation entre l'adhésion à un programme de sevrage d'alcool mené en ambulatoire d'une part et l'anxiété et la dépression à l'admission d'autre part.

Cette étude s'inscrivait aussi dans le cadre de l'analyse de la faisabilité du modèle présenté et de la caractérisation de la population.

2. RESULTATS PRINCIPAUX

2.1. La perte de vue initiale

L'analyse descriptive de notre échantillon, à travers l'analyse de la courbe de survie de notre cohorte, témoigne d'un arrêt de suivi surtout dans les premiers temps de la prise en charge. En effet, on observe qu'**après un mois** de suivi, près du **quart des patients** n'adhère plus au programme et qu'ils ne sont plus que la **moitié** à y adhérer après **trois mois**.

2.2. Le statut anxio-dépressif

Notre analyse en bivarié n'a pas montré de façon significative qu'une symptomatologie anxieuse et/ou dépressive à l'initiation d'un sevrage d'alcool mené en ambulatoire constitue un facteur de vulnérabilité à l'abandon d'un tel programme. Cependant, l'analyse visuelle des

courbes de survies en fonction du statut anxio-dépressif d'après l'HADS semble montrer une tendance plus importante au décrochage chez les patients du **groupe AD**, c'est à dire présentant une symptomatologie anxieuse et dépressive certaine, par rapport aux patients des trois autres groupes.

L'intégration de facteurs de confusion nous a amené à la **construction d'un modèle en multivarié qui nous donne une idée de l'augmentation du risque d'abandon pour chaque covariable**. Dans ce modèle, les patients présentant un statut HADS anxieux et dépressif certain ont environ deux fois plus de risque d'interrompre le suivi que les patients ne présentant pas cette association. Il s'agit cependant d'une estimation en terme d'ordre de grandeur de l'augmentation du risque.

2.3. L'âge

L'analyse des courbes de survie en fonction de l'âge n'est pas significative en instantané. Il n'existe donc pas de relation entre l'âge et l'adhésion au suivi lors de l'analyse comparative réalisée en instantané. Cependant, à l'observation visuelle des courbes, on suppose que le groupe de patients jeunes semble abandonner le suivi plus rapidement que le groupe de patients plus âgés.

L'analyse en continu de l'impact de l'âge sur le suivi montre de façon significative un effet protecteur de l'âge sur l'adhésion au programme thérapeutique. Ainsi plus l'âge augmente et plus le risque d'abandon diminue. Pour une personne donnée, ce risque est approximativement de 96,64% par rapport à celui d'une personne âgée d'un an de moins. Cet effet est cumulatif et le risque d'interrompre le suivi serait divisé par deux tous les vingt ans.

2.4. Le type d'entourage

Notre étude indique que le type d'entourage relationnel influe sur l'adhésion à un programme de sevrage d'alcool.

Ainsi, nos résultats suggèrent que la présence d'un conjoint constitue un facteur protecteur alors que la condition de parent isolé est un facteur de vulnérabilité par rapport au risque d'abandon.

3. COMPARAISON A LA LITTERATURE

3.1. La perte de vue initiale

De nombreuses études ont montré que l'abandon constituait un problème majeur dans le traitement des abus de substances. Ceci est d'autant plus vrai au cours des trois premiers mois de suivi. Ainsi, une méta-analyse de 1992 retrouvait un taux d'abandon compris entre 50 et 80% durant cette période (14).

Ceci correspond à ce que nous observons dans notre étude, car 50% des patients engagés sont décrits comme perdus de vue après trois mois de traitement ambulatoire.

Ainsi, les patients engagés dans un programme de sevrage seraient particulièrement vulnérables au décrochage et notamment en début de suivi. D'où l'importance de poser un regard attentif sur cette population, en prévoyant des rendez-vous rapprochés durant les premiers mois et en reprenant contact avec le patient en cas d'absence imprévue.

3.2. Le statut anxio-dépressif

D'après l'ECA (*Epidemiologic Catchment Area*), 19,4% des patients ayant un abus ou un problème de dépendance à l'alcool présente un trouble anxieux co-occurent (40). Dans notre étude, plus de la moitié de notre échantillon présente une symptomatologie anxieuse certaine.

Toujours dans l'ECA, la prévalence de la dépression chez les personnes présentant un abus ou une dépendance à l'alcool était de 13,4%. Dans notre étude, 32,1% de notre échantillon accuse une symptomatologie dépressive certaine

Ainsi, la description de notre échantillon est en contradiction avec la littérature, et il y a un taux plus important de patients présentant une symptomatologie dépressive et anxieuse certaine dans notre étude que de patients avec un diagnostic de dépression ou de trouble anxieux dans l'ECA. Cette différence peut s'expliquer par la démarche dimensionnelle qui fut la notre en opposition à l'approche catégorielle de l'ECA.

Contrairement à nos conclusions, une étude réalisée en 2012 (27) montrait un lien significatif entre la sévérité de la symptomatologie dépressive et l'arrêt précoce du traitement ambulatoire d'un sevrage d'alcool. Dans ce cas, les auteurs avaient choisi de réaliser une analyse de régression logistique sur deux groupes de patients : le premier était constitué des patients ayant maintenu le traitement jusqu'à douze semaines et le second était constitué des patients ayant rompu le suivi avant douze semaines. La sévérité de la symptomatologie dépressive était mesurée au moyen de l'*Hamilton Depression Rating Scale*. Dans ce cas, la durée de suivie (douze semaines) est courte en comparaison à notre analyse de survie (un an). Par ailleurs, dans notre étude, l'utilisation de l'échelle HAD est justifiée car il s'agit d'un outil d'auto-évaluation rapide qui présente donc un intérêt chez les patients suivis en ambulatoire et qui est validé chez les personnes présentant un problème d'alcool.

Nos résultats coïncident avec les résultats d'une étude publiée en 1998 (28). Celle-ci n'établissait pas de relation entre le taux de rétention au suivi d'un programme de désintoxication et la présence d'un diagnostic de dépression à l'admission. Il s'agissait d'une étude de survie sur trois mois, c'est à dire une durée bien plus courte que celle que nous avons choisie. A l'inclusion, trois groupes étaient établis suivant le diagnostic : "**dépression primaire**", "**dépression induite par un problème de substance**" et "**absence de dépression**". La sévérité de la symptomatologie dépressive était mesurée à l'inclusion et au bout des trois mois au moyen des échelles *Beck Depression Inventory* et *Hamilton Rating Scale for Depression*. Ainsi cette étude tenait compte de l'approche dimensionnelle mais aussi catégorielle en regroupant les sujets en fonction du diagnostic de dépression et non pas, comme nous l'avons suggéré, en fonction de la sévérité de la symptomatologie dépressive. De plus, dans cette étude, la distinction était établie entre état dépressif primaire et état dépressif induit par la substance. Cette différenciation semble intéressante puisque suivant le type de dépression l'approche thérapeutique n'est pas la même (50).

Nos résultats diffèrent d'une étude grecque publiée en 1998 (30) qui montrait que la présence d'un trouble de l'humeur intercurrent à un problème de substance était un facteur de risque de décrochage d'un programme de désintoxication. En revanche, la présence d'un trouble anxieux n'avait pas d'impact sur l'adhésion. Ici l'impact de la comorbidité sur l'adhésion aux soins était réalisé en comparant le groupe de patients ayant cessé précocement le programme et celui l'ayant mené à son terme. Alors que dans notre étude les patients étaient suivis uniquement en ambulatoire, dans l'étude en question, les patients étaient inclus indifféremment à partir de services de soin intra et extra-hospitaliers ce qui pouvait générer un biais de sélection.

Similairement, une étude publiée en 1996 (31) a pris le parti de l'approche dimensionnelle. Il s'agissait d'une étude menée dans une unité d'hospitalisation temps plein. La durée du séjour était de cinq jours pour les protocoles alcool et cocaïne et de dix jours pour le protocole opiacé. Les auteurs ont comparé les scores des échelles *Hamilton Depression Rating Scale* et *Hamilton Rating Scale for Anxiety* entre le groupe de patients ayant achevé un programme de désintoxication en milieu hospitalier et ceux l'ayant interrompu. Il n'existait pas de relation entre la sévérité de la symptomatologie anxieuse et dépressive et la rétention à la prise en charge. Ici, les sujets évoluaient en milieu hospitalier et la durée de suivi était particulièrement courte.

Conformément à nos résultats, une étude menée en Suisse (29) ne permettait pas de conclure à un lien entre la présence d'un trouble de l'humeur quel qu'il soit et l'arrêt précoce d'un programme de désintoxication mené en milieu hospitalier. Cependant, il s'avérait que les patients présentant un trouble de l'humeur avaient tendance à récidiver dans leur conduite addictive durant le séjour sans que ceci n'ait un impact sur le taux de décrochage. A nouveau, et contrairement à notre travail, les patients inclus étaient hospitalisés.

Alors que nos résultats ne mettent pas en évidence de lien significatif entre une symptomatologie anxieuse certaine et la rétention au suivi, une publication de 2008 (33) conduite au sein d'une unité de désintoxication en hospitalisation complète a montré que les patients ayant abandonné le programme présentaient un score de ~~sensibilité à l'anxiété~~ plus élevé que les patients ayant terminé le programme. Un score élevé à l'échelle *Anxiety Sensitivity Index* était, en outre, un facteur prédictif d'abandon du protocole. Ces conclusions sont pertinentes en pratique, dans la mesure où il est démontré que la ~~sensibilité à l'anxiété~~ est un facteur de risque de développer un trouble anxieux (32). En addictologie, l'exploration

de la —sensibilité à l’anxiété—apparaît comme une piste valable dans la prévention du décrochage.

La plupart des études mentionnées se déroulaient en milieu hospitalier alors que généralement les patients suivis pour un problème d’alcool ou de substance bénéficient d’un traitement ambulatoire. Parmi les travaux réalisés en ambulatoire, un seul utilisait l’analyse de survie qui semble particulièrement adaptée à l’analyse de l’adhésion à un programme thérapeutique. La période de suivi de notre étude était largement plus longue que dans notre relevé de la littérature.

3.3. L’âge

D’après nos résultats, un âge plus élevé est un facteur protecteur par rapport à l’interruption du suivi. Cette constatation est en conformité avec les résultats de la littérature (17)(18). On peut expliquer ce résultat par le fait que les jeunes patients présentant une problématique alcoolique n’auraient pas expérimenté d’épisode dommageable secondaire à leur consommation d’alcool et n’auraient, de ce fait, pas la même conscience du caractère préjudiciable de leur consommation chronique d’alcool que les sujets plus âgés.

Ces résultats ont d’importantes conséquences pratiques. Du fait de cette particularité, les patients les plus jeunes méritent un accompagnement adapté. Les pouvoirs publics commencent à prendre, semble-t-il, la mesure de la spécificité de cette population en organisant les « **Consultation Jeunes Consommateurs** » (76) qui s’adressent depuis 2005 aux jeunes consommateurs de substances psychoactives et dont la mission est de délivrer une information adéquate et de proposer une prise en charge adaptée.

3.4. Le type d'entourage

D'après nos résultats, la présence d'un conjoint constitue un facteur protecteur par rapport à l'abandon du programme. Ceci correspond aux conclusions de plusieurs études qui suggèrent que les sujets qui vivent seuls sont plus à même d'abandonner un programme de désintoxication (22) et que les femmes ayant une vie conjugale satisfaisante adhèrent d'avantage à un suivi pour un sevrage d'alcool (23).

Notre étude révèle aussi que la situation de parent seul est fortement associée à un risque de décrochage. Ceci semble être en conformité avec ce que nous lisons dans la littérature (19) même si les publications qui évaluent cette association sont limitées.

Les parents isolés sont donc particulièrement vulnérables face au risque d'arrêt précoce de suivi. Ceci s'explique par les responsabilités auxquelles doit faire face le parent seul et qui constituent une barrière par rapport au traitement. Il paraît donc nécessaire de dédier un temps et un espace aux enfants ou d'organiser des services de garde pour les enfants au cours de la prise en charge des parents isolés.

3.5. Synthèse

Nos résultats sont en concordance avec plusieurs études qui constataient une **perte de vue initiale** particulièrement élevée au cours des trois premiers mois et un effet protecteur de l'**âge** par rapport au décrochage.

Une conclusion intéressante que traduisent nos résultats est le caractère vulnérable des **parents célibataires**. Cette constatation est cependant peu étayée au niveau bibliographique.

Notre étude ne permet pas de déterminer de façon flagrante si l'anxiété et/ou la dépression ont un impact négatif sur la rétention au programme même si nous avons observé que le **statut anxio-dépressif** selon l'HADS semble concourir au décrochage après ajustement sur plusieurs paramètres.

Plusieurs limitations sont à prendre en compte dans la perspective de la réalisation de travaux ultérieurs.

4. LIMITES DE NOTRE ETUDE

4.1. Limites méthodologiques

Notre étude souffre tout d'abord d'un manque de puissance. En effet, notre cohorte n'est constituée que de 78 patients. Ceci s'explique par le fait qu'il s'agit d'une étude pilote, dont l'un des objectifs était la recherche de faisabilité.

Dans le cas de l'analyse de survie, classiquement, l'événement étudié est la survenue de l'événement « décès » ou de toute autre variable. Dans notre étude, nous avons choisi de comparer la survenue de l'événement « perdu de vue » entre deux ou plusieurs groupes dans un but descriptif. Il existe donc un biais méthodologique important car l'événement étudié est confondu avec le statut « perdu de vue ».

Par ailleurs, nous ne sommes pas en mesure de déterminer les raisons objectives qui ont motivé l'abandon de traitement (résolution du problème d'alcool, rechute, absence de motivation, déménagement, maladie, décès...). Les « perdus de vue » requièrent une analyse attentive car il faut s'assurer que le mécanisme par lequel ils sont perdus de vue est indépendant du phénomène étudié. Cela n'est pas maîtrisé ici. Par ailleurs, une étude

australienne a montré qu'une part non négligeable des patients qui abandonnait précocement un programme de désintoxication estimait ne plus avoir besoin de l'aide du service et les patients qui avouaient un manque de motivation étaient peu nombreux (15).

Enfin, un suivi prospectif permettrait une meilleure maîtrise des critères d'inclusion, de la méthode de mesure et du critère de jugement.

4.2. Limites liées à la définition du trouble lié à l'alcool

Les patients inclus consultaient en raison d'un problème lié à la consommation d'alcool. Il pouvait s'agir indifféremment d'un usage, d'un abus ou d'une dépendance. La sévérité du trouble n'est pas prise en compte dans notre étude. A la « **Maison des Addictions de Nancy** », le patient qui s'engage dans une prise en charge pour un problème d'alcool renseigne un auto-questionnaire AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*). Ce matériel aurait pu être utilisé afin d'affiner nos résultats. On aurait pu retenir d'autres critères potentiellement exploitables tels que les antécédents de cure de sevrage, les co-addictions, la prise d'un traitement adjuvant, et les antécédents familiaux de conduite addictive.

4.3. Limites liées à la définition des comorbidités

Dans notre étude, les comorbidités anxiété et dépression étaient mesurées à l'aide d'une échelle dimensionnelle qui ne nous permet pas de classer les patients dans des groupes diagnostiques distincts selon les classifications internationales. Nous avons établi un *cut-off* à partir d'un score HAD ≥ 11 , ce qui correspond à une symptomatologie anxieuse et/ou dépressive certaine et non à un diagnostic certain de trouble anxieux et/ou d'épisode dépressif majeur. Cette approche nous donne cependant une bonne indication de la sévérité de la symptomatologie

Par ailleurs, nous avons recueilli les données concernant les troubles co-occurents de façon brute, sans chercher à savoir si le trouble psychiatrique était isolé ou secondaire à la conduite addictive à l'alcool. Il serait donc utile de renseigner un score HAD à distance de l'admission (à 1 mois, 3 mois, 6 mois...).

5. PERSPECTIVES

Cette étude pilote fournit un modèle méthodologique permettant d'explorer l'impact de diverses variables sur la rétention de personnes engagés dans un sevrage d'alcool en ambulatoire.

Nos conclusions montrent de façon claire le caractère vulnérable des patients suivis en addictologie vis à vis d'un éventuel décrochage. Plusieurs éléments sociodémographiques représentent un impact certain sur l'adhésion au suivi.

Nous ne pouvons établir de façon flagrante si l'anxiété et/ou la dépression concourent au risque d'arrêt de suivi.

Des travaux ultérieurs seront nécessaires afin d'affiner les résultats. Les biais méthodologiques, et principalement le manque de puissance, seront à corriger. Il conviendrait de prendre en compte plusieurs autres variables, tels que les critères de sévérité de l'addiction et les antécédents de pathologies liés aux substances. Enfin, la définition du trouble co-occurent nécessiterait d'être mieux précisée.

Concernant la comparaison des courbes de survie des patients anxieux et dépressif versus non anxieux et dépressif, la valeur p était égale à 0,309. Afin de confirmer notre hypothèse de départ avec une puissance statistique plus grande, nous proposons de fournir un ordre de

grandeur du nombre de sujets nécessaires pour l'obtention d'une significativité au niveau de l'analyse en bivarié :

Après calcul de la statistique Cox Equality appliquée à notre échantillon, nous déterminons qu'un échantillon de l'ordre de 550 patients serait nécessaire afin de vérifier avec significativité notre hypothèse. En extrapolant par rapport à notre cohorte pilote, ceci correspondrait à un investissement de temps d'environ 200 heures de recueil et de traitement des données. Ce qui représenterait un investissement pécuniaire pour l'investigateur de l'ordre de 7200€ sur la base de la rémunération horaire d'un Assistant de Recherche Clinique.

Il est cependant très vraisemblable que cette estimation temporelle soit à réévaluer après prise en compte de plusieurs facteurs susceptibles de ralentir un travail futur de plus grande ampleur :

- Tout d'abord, dans notre modèle, le suivi se déroulait de façon rétrospective. Afin d'améliorer notre maîtrise et de limiter les biais, un suivi prospectif est préférable car il présente un plus grand intérêt méthodologique.
- Ensuite, une évaluation psychiatrique à l'inclusion avec, notamment, détermination d'un diagnostic au moyen d'instruments d'évaluation psychopathologique standardisée selon une approche catégorielle, apporte une plus grande clarté.
- Enfin, il conviendrait de prendre contact avec les patients perdu de vue afin de déterminer si les raisons pour lesquelles ils ont quitté le programme sont indépendantes ou non du phénomène observé.

6. CONCLUSIONS

Notre étude pilote révèle la fragilité des patients engagés dans un programme de sevrage d'alcool en ambulatoire par rapport au décrochage.

Plusieurs données sociodémographiques sont à prendre en compte chez ces patients afin de prévenir l'arrêt précoce du suivi. Il s'agit de l'âge jeune et du statut parent isolé.

Des travaux ultérieurs seront nécessaires afin d'évaluer l'influence de l'anxiété et de la dépression sur la rétention au suivi.

Notre modèle méthodologique serait utilisable dans le futur afin de vérifier ou non notre hypothèse de départ.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action. 2003.
2. DiMatteo MR. Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations: A Quantitative Review of 50 Years of Research. Med Care. 1 mars 2004;42(3):200-9.
3. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient Adherence and Medical Treatment Outcomes A Meta-Analysis. Med Care. 1 sept 2002;40(9):794-811.
4. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. avr 2011;126(2):529-37.
5. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, DiMatteo MR. The challenge of patient adherence. Ther Clin Risk Manag. sept 2005;1(3):189-99.
6. DiMatteo M, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med. 24 juill 2000;160(14):2101-7.
7. Rieckmann N, Gerin W, Kronish IM, Burg MM, Chaplin WF, Kong G, et al. Course of Depressive Symptoms and Medication Adherence After Acute Coronary Syndromes: An Electronic Medication Monitoring Study. J Am Coll Cardiol. 5 déc 2006;48(11):2218-22.

8. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttorp M, Maglione M, McGlynn EA, et al. Depression and Medication Adherence in the Treatment of Chronic Diseases in the United States: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* oct 2011;26(10):1175-82.
9. Chabrier M, Bezy O, Mouret M-A, Bay J-O, Jalenques I. Impact of depressive disorders on adherence to oral anti-cancer treatment. *Bull Cancer (Paris).* oct 2013;100(10):1017-22.
10. Campos LN, Guimaraes MDC, Remien RH. Anxiety and depression symptoms as risk factors for non-adherence to antiretroviral therapy in Brazil. *AIDS Behav.* avr 2010;14(2):289-99.
11. Nel A, Kagee A. The relationship between depression, anxiety and medication adherence among patients receiving antiretroviral treatment in South Africa. *AIDS Care.* 2013;25(8):948-55.
12. Baekeland F, Lundwall L. Dropping out of treatment: A critical review. *Psychol Bull.* sept 1975;82(5):738-83.
13. Mitchell MS, M.R.C.Psych. ,Alex, Selmes MB, Ch.B. ,Thomas. A Comparative Survey of Missed Initial and Follow-Up Appointments to Psychiatric Specialties in the United Kingdom. *Psychiatr Serv.* 1 juin 2007;58(6):868-71.
14. Stark MJ. Dropping out of substance abuse treatment: A clinically oriented review. *Clin Psychol Rev.* 1992;(12):93-116.
15. Coulson C, Ng F, Geertsema M, Dodd S, Berk M. Client-reported reasons for non-engagement in drug and alcohol treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2009;28(4):372-8.

16. McLellan AT, Chalk M, Bartlett J. Outcomes, performance, and quality—What's the difference? *J Subst Abuse Treat.* juin 2007;32(4):331-40.
17. McKellar J, Kelly J, Harris A, Moos R. Pretreatment and during treatment risk factors for dropout among patients with substance use disorders. *Addict Behav.* mars 2006;31(3):450-60.
18. Siqueland L, Crits-Christoph P, Frank A, Daley D, Weiss R, Chittams J, et al. Predictors of dropout from psychosocial treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 1998;52(1):1-13.
19. Greenfield SF, Brooks AJ, Gordon SM, Green CA, Kropp F, McHugh RK, et al. Substance abuse treatment entry, retention, and outcome in women: A review of the literature. *Drug Alcohol Depend.* 5 janv 2007;86(1):1-21.
20. Elbreder MF, Silva R de S e, Pillon SC, Laranjeira R. Alcohol Dependence: Analysis of Factors Associated with Retention of Patients in Outpatient Treatment. *Alcohol Alcohol.* 1 janv 2011;46(1):74-6.
21. Mertens JR, Weisner CM. Predictors of Substance Abuse Treatment Retention Among Women and Men in an HMO. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24(10):1525-33.
22. Gainey RR, Wells EA, Hawkins JD, Catalano RF. Predicting Treatment Retention among Cocaine Users. *Subst Use Misuse.* 1 janv 1993;28(6):487-505.
23. Graff FS, Morgan TJ, Epstein EE, McCrady BS, Cook SM, Jensen NK, et al. Engagement and Retention in Outpatient Alcoholism Treatment for Women. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict.* 2009;18(4):277-88.

24. King AC, Canada SA. Client-related predictors of early treatment drop-out in a substance abuse clinic exclusively employing individual therapy. *J Subst Abuse Treat.* avr 2004;26(3):189-95.
25. Beynon CM, McMinn AM, Marr AJ. Factors predicting drop out from, and retention in, specialist drug treatment services: A case control study in the North West of England. *BMC Public Health.* 6 mai 2008;8:149.
26. Rees DW, Beech HR, Hore BD. Some Factors Associated with Compliance in the Treatment of Alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 1 janv 1984;19(4):303-7.
27. Filho C, Maria J, Baltieri DA. Psychosocial and clinical predictors of retention in outpatient alcoholism treatment. *Rev Bras Psiquiatr.* déc 2012;34(4):413-21.
28. Charney md, Dara A, Paraherakis bsc, Antonios M, Negrete md, Juan C, Gill phd, Kathryn J. The Impact of Depression on the Outcome of Addictions Treatment. *J Subst Abuse Treat.* mars 1998;15(2):123-30.
29. Hättenschwiler J, Rüesch P, Modestin J. Comparison of four groups of substance-abusing in-patients with different psychiatric comorbidity. *Acta Psychiatr Scand.* 1 juill 2001;104(1):59-65.
30. Kokkevi A, Stefanis N, Anastasopoulou E, Kostogianni C. Personality disorders in drug abusers: Prevalence and their association with axis i disorders as predictors of treatment retention. *Addict Behav.* nov 1998;23(6):841-53.

31. Araujo L, Goldberg P, Eyma J, Madhusoodanan S, Buff DD, Shamin K, et al. The effect of anxiety and depression on completion/withdrawal status in patients admitted to substance abuse detoxification program. *J Subst Abuse Treat.* janv 1996;13(1):61-6.
32. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJ. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther.* 1986;24(1):1-8.
33. Lejuez CW, Zvolensky MJ, Daughters SB, Bornovalova MA, Paulson A, Tull MT, et al. Anxiety sensitivity: A unique predictor of dropout among inner-city heroin and crack/cocaine users in residential substance use treatment. *Behav Res Ther.* juill 2008;46(7):811-8.
34. Ministère de la Santé. L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de Santé Publique. Rapport 2011. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf
35. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Mortalité attribuable à l'alcool en France en 2009. *Bull Epidémiologique Hebd.* 7 mai 2013;(16-17-18/2013):163-8.
36. Naassila M. Alcool et santé : bilan et perspectives. Alcool et santé : bilan et perspectives. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante-bilan-et-perspectives>
37. Grant BF. Prevalence and correlates of drug use and DSM-IV drug dependence in the United States: results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse.* 1996;8(2):195-210.
38. Schwan R. Usage nocif d'alcool. *Traité d'Addictologie.* Médecine-Sciences Flammarion; 2006. p. 361-5.

39. Martin P. The epidemiology of anxiety disorders: a review. *Dialogues Clin Neurosci.* sept 2003;5(3):281-98.
40. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 21 nov 1990;264(19):2511-8.
41. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcoholism and related conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 1 oct 2005;62(10):1097-106.
42. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (ncs-r). *JAMA.* 18 juin 2003;289(23):3095-105.
43. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* avr 1997;54(4):313-21.
44. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction.* mai 2011;106(5):906-14.
45. Gilman SE, Abraham HD. A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression. *Drug Alcohol Depend.* 1 août 2001;63(3):277-86.
46. Grant BF, Harford TC. Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: results of a national survey. *Drug Alcohol Depend.* oct 1995;39(3):197-206.

47. Reynaud M. Quelques éléments pour une approche commune des addictions. *Traité d'Addictologie. Médecine-Sciences Flammarion*; 2006. p. 7-9.
48. Tassin J-P. Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse. *Biochem Pharmacol.* 1 janv 2008;75(1):85-97.
49. Stahl SM. Les troubles de la récompense, abus de drogues et leurs traitements. *Psychopharmacologie essentielle. 2^e éd. Lavoisier*; 2010. p. 970-3.
50. Pickering P. Conduites d'alcoolisation et pathologie psychiatrique. *Traité d'Addictologie. Médecine-Sciences Flammarion*; 2006. p. 343-7.
51. Kushner MG, Abrams K, Borchardt C. The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: A review of major perspectives and findings. *Clin Psychol Rev.* mars 2000;20(2):149-71.
52. Quitkin FM, Rifkin A, Kaplan J, Klein DF. Phobic anxiety syndrome complicated by drug dependence and addiction. A treatable form of drug abuse. *Arch Gen Psychiatry.* août 1972;27(2):159-62.
53. Merikangas KR, Mehta RL, Molnar BE, Walters EE, Swendsen JD, Aguilar-Gaziola S, et al. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders. *Addict Behav.* nov 1998;23(6):893-907.
54. Richa S, Kazour F, Baddoura C. Comorbidité des troubles anxieux avec l'alcoolisme. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* juill 2008;166(6):427-30.

55. Driessen M, Meier S, Hill A, Wetterling T, Lange W, Junghanns K. The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol Alcohol*. 5 janv 2001;36(3):249-55.
56. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Affect Disord*. juin 2009;115(3):367-75.
57. Brook DW, Brook JS, Zhang C, Cohen P, Whiteman M. Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry*. nov 2002;59(11):1039-44.
58. Foster JH, Powell JE, Marshall EJ, Peters TJ. Quality of Life in alcohol-dependent subjects – a review. *Qual Life Res*. 1 mai 1999;8(3):255-61.
59. Sihvola E, Rose RJ, Dick DM, Pulkkinen L, Marttunen M, Kaprio J. Early-onset depressive disorders predict the use of addictive substances in adolescence : a prospective study of adolescent finnish twins. *Addict Abingdon Engl*. déc 2008;103(12):2045-53.
60. Paljärvi T, Koskenvuo M, Poikolainen K, Kauhanen J, Sillanmäki L, Mäkel P. Binge drinking and depressive symptoms: a 5-year population-based cohort study. *Addiction*. juill 2009;104(7):1168-78.
61. McEachin RC, Keller BJ, Saunders EF, McInnis MG. Modeling gene-by-environment interaction in comorbid depression with alcohol use disorders via an integrated bioinformatics approach. *BioData Min*. 17 juill 2008;1:2.

62. Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS. SEx-specific genetic influences on the comorbidity of alcoholism and major depression in a population-based sample of us twins. *Arch Gen Psychiatry*. 1 août 2000;57(8):803-11.
63. Kendler KS, Heath AC, Neale MC, Kessler RC, Eaves LJ. Alcoholism and major depression in women. A twin study of the causes of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1993;50(9):690-8.
64. Kuo P-H, Neale MC, Walsh D, Patterson DG, Riley B, Prescott CA, et al. Genome-wide linkage scans for major depression in individuals with alcohol dependence. *J Psychiatr Res*. juill 2010;44(9):616-9.
65. Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Wang S, Blumberg HP, Gelernter J. CHRM2 gene predisposes to alcohol dependence, drug dependence and affective disorders: results from an extended case-control structured association study. *Hum Mol Genet*. 15 août 2005;14(16):2421-34.
66. Wang JC, Hinrichs AL, Stock H, Budde J, Allen R, Bertelsen S, et al. Evidence of common and specific genetic effects: association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome. *Hum Mol Genet*. 9 janv 2004;13(17):1903-11.
67. Deatherage G. Effects of housing density on alcohol intake in the rat. *Physiol Behav*. juill 1972;9(1):55-7.
68. Deehan GAJ, Palmatier MI, Cain ME, Kiefer SW. Differential rearing conditions and alcohol-preferring rats: Consumption of and operant responding for ethanol. *Behav Neurosci*. avr 2011;125(2):184-93.

69. Zimmermann US, Blomeyer D, Laucht M, Mann KF. How gene–stress–behavior interactions can promote adolescent alcohol use: The roles of predrinking allostatic load and childhood behavior disorders. *Pharmacol Biochem Behav.* févr 2007;86(2):246-62.
70. Kuria MW, Ndeti DM, Obot IS, Khasakhala LI, Bagaka BM, Mbugua MN, et al. The Association between Alcohol Dependence and Depression before and after Treatment for Alcohol Dependence. *ISRN Psychiatry.* 2012;2012:482802.
71. Greenfield SF, Weiss RD, Muenz LR, et al. The effect of depression on return to drinking: A prospective study. *Arch Gen Psychiatry.* 1 mars 1998;55(3):259-65.
72. Wilcox HC, Conner KR, Caine ED. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 7 déc 2004;76, Supplement:S11-9.
73. Burns L, Teesson M, O'Neill K. The impact of comorbid anxiety and depression on alcohol treatment outcomes. *Addiction.* juin 2005;100(6):787-96.
74. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* juin 1983;67(6):361-70.
75. McPherson A, Martin CR. Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) an appropriate screening tool for use in an alcohol-dependent population? *J Clin Nurs.* 2011;20(11-12):1507-17.
76. ARS Lorraine. Les Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) en Lorraine. 2012.

ANNEXE

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

			Je me sens tendu ou énervé :
	3		la plupart du temps
	2		souvent
	1		de temps en temps
	0		jamais
			Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :
0			oui, tout autant
1			pas autant
2			un peu seulement
3			presque plus
			J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :
	3		oui, très nettement
	2		oui, mais ce n'est pas grave
	1		un peu, mais cela ne m'inquiète pas
	0		pas du tout
			Je ris facilement et vois le bon côté des choses :
0			autant que par le passé
1			plus autant qu'avant
2			vraiment moins qu'avant
3			plus du tout
			Je me fais du souci :
	3		très souvent
	2		assez souvent
	1		occasionnellement
	0		très occasionnellement
			Je suis de bonne humeur :
3			jamais
2			rarement
1			assez souvent
0			la plupart du temps

			Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :
	0		oui, quoi qu'il arrive
	1		oui, en général
	2		rarement
	3		jamais
3			J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :
2			presque toujours
1			très souvent
0			parfois
			jamais
	0		J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :
	1		jamais
	2		parfois
	3		assez souvent
			très souvent
3			Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
2			plus du tout
1			je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
0			il se peut que je n'y fasse plus autant attention
			j'y prête autant d'attention que par le passé
	3		J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :
	2		oui, c'est tout à fait le cas
	1		un peu
	0		pas tellement
			pas du tout
0			Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :
1			autant qu'auparavant
2			un peu moins qu'avant
3			bien moins qu'avant
			presque jamais
	3		J'éprouve des sensations soudaines de panique :
	2		vraiment très souvent
	1		assez souvent
	0		pas très souvent
			jamais
0			Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :
1			souvent
2			parfois
3			rarement
			très rarement
D	A		

VU

NANCY, le **16 avril 2015**
Le Président de Thèse

NANCY, le **24 avril 2015**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur R. SCHWAN

Professeur M. BRAUN

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THÈSE/6891

NANCY, le **28 avril 2015**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,
Par délégation le Vice-Président

Martial DELIGNON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'objectif principal de cette étude descriptive, longitudinale et rétrospective est de mesurer l'influence possible de la dépression et de l'anxiété sur le risque de décrochage de suivi chez des patients débutant un programme de sevrage d'alcool en ambulatoire. L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs de risque sociodémographiques d'interruption de suivi. Enfin, cette étude vise à évaluer la faisabilité du modèle méthodologique proposé, puisqu'il s'agit d'une étude pilote.

L'échantillon comporte 78 patients admis consécutivement en consultation pour la première fois à partir du 1^{er} janvier 2012 à la Maison de Addictions de Nancy pour un sevrage d'alcool. Les données sociodémographiques sont recueillies ainsi que les scores HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) pour l'anxiété et la dépression. L'analyse statistique comporte une analyse descriptive au moment de l'inclusion, la réalisation de courbes de survie selon Kaplan-Meier ainsi que leur comparaison en bivarié et enfin, l'élaboration d'un modèle multivarié à partir de variables considérées comme pertinentes.

Les résultats témoignent d'un abandon massif durant les premiers mois du suivi. L'âge constitue un facteur protecteur par rapport au décrochage alors que le statut de parent isolé est un facteur de vulnérabilité. Le statut anxieux et/ou dépressif n'a pas un impact significatif sur l'adhésion au suivi dans l'analyse en bivarié. Dans le modèle multivarié, les sujets à la fois anxieux et dépressif ont deux fois plus de risque d'interrompre le suivi que les autres patients. Les patients engagés dans un programme de sevrage d'alcool sont particulièrement vulnérables au risque de décrochage. Une attention particulière doit accompagner le traitement des patients jeunes et des parents célibataires. Des travaux ultérieurs permettront de mettre en évidence l'influence des co-occurrences que sont l'anxiété et la dépression.

TITRE EN ANGLAIS

Which are the predictive factors of stopping follow up in alcohol ? Impact of anxiety and depression. Pilot study.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLÉS

Alcoolisme – Dépression – Anxiété – Courbes de survie de Kaplan-Meier – Adhésion thérapeutique

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
