Modifications du sommeil associées à la consommation chronique et excessive d'alcool : liens avec les altérations cérébrales structurales et les troubles cognitifs

Alice Laniepce

▶ **To cite this version:**

Alice Laniepce. Modifications du sommeil associées à la consommation chronique et excessive d'alcool : liens avec les altérations cérébrales structurales et les troubles cognitifs. Psychologie. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMC039 . tel-03049731

HAL Id: tel-03049731
https://theses.hal.science/tel-03049731

Submitted on 10 Dec 2020

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

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

Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité PSYCHOLOGIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Modifications du sommeil associées à la consommation chronique et excessive d'alcool : liens avec les altérations cérébrales structurales et les troubles cognitifs

Présentée et soutenue par
Alice LANIEPCE

Thèse soutenue publiquement le 09/12/2019 devant le jury composé de		
M. HENRI-JEAN AUBIN	Professeur praticien hospitalier, Université Paris 11 Paris-Sud	Rapporteur du jury
M. PIERRE MAURAGE	Professeur, Université Catholique Louvain - Belgique	Rapporteur du jury
Mme SANDRA CHANRAUD	Maître de conférences, École pratique des hautes études	Membre du jury
M. FAUSTO VIADER	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Président du jury

Thèse dirigée par ANNE-LISE PITEL-DUBOST et GERALDINE RAUCHS, Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

ÉCOLE DOCTORALE 556 HSRT

Normandie Université

Neuropsychologie & Imagerie de la Mémoire Humaine 1077

REMERCIEMENTS :

En premier lieu, je tiens à remercier le Pr Pierre Maurage et le Pr Henri-Jean Aubin de me faire l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail de thèse. Je remercie également le Pr Fausto Viader et le Dr Sandra Chanraud pour avoir accepté d'être examinateur de ce manuscrit de thèse.

Je souhaite également remercier le Pr Francis Eustache et le Dr Béatrice Desgranges de m'avoir accueillie au sein de leur unité de recherche pour réaliser ma thèse.

Mes remerciements suivant s'adressent à mes directrices de thèse, Anne-Lise Pitel et Géraldine Rauchs. Anne-Lise, il est difficile pour moi d'exprimer la gratitude et le respect que j'ai envers toi. Merci pour ton enthousiasme communicatif, nos nombreux échanges, et l'accompagnement que tu m'as apporté à chacune des étapes de cette thèse mais également pour la suite. Merci de m'avoir accordé ta confiance et d'avoir cru en moi pour gérer ce projet, pour tes encouragements (malgré mon fichu caractère), et de m'avoir rassuré à de nombreux moments de la thèse. Géraldine, la première fois que je suis venue à Cyceron, c'était pour débuter mon stage de Master 1 avec toi sur le sommeil et la mémoire prospective. 6 ans après… je suis toujours là. Merci de m'avoir transmis l'intérêt de l'étude du sommeil, et m'avoir accordé ta confiance et ton aide précieuse dans la mise en place de l'étude du sommeil chez les patients TUAL et Korsakoff. Votre complémentarité m'a permis de réaliser cette thèse dans de très bonnes conditions et sous un œil toujours bienveillant. Merci pour votre rigueur scientifique (le mode correcteur de Word pourra en témoigner), votre grande disponibilité et votre écoute.

Merci également à Hélène Beaunieux, pour vos conseils avisés depuis mon Master.

Mes remerciements vont ensuite à l'équipe Alcool (appelée aussi famille coin-coin depuis peu…), dirigée avec brio par Maître Pitel. Les années passées à vos côtés ont été extrêmement enrichissantes pour moi, tant par la quantité de choses apprises, mais aussi par les bons moments passés ensemble au travers des soirées de noël déguisées, les apéros sur la plage en plein vent et les voyages en minibus. A l'heure où j'écris ses quelques mots, Monsieur Vabret est… au beau milieu de l'atlantique : merci pour la confiance que vous m'avez accordé et pour votre soutien lors de la mise en place et la réalisation d'Alcosleep dans le service. Merci à Coralie et à Céline pour tout ce que vous m'avez appris en clinique, vos encouragements et votre contribution immense sur les protocoles de recherche, je vous dois beaucoup. Merci à Ludivine, pour m'avoir fait confiance en me transmettant les rênes d'Alcobrain lors de ta fin de thèse. POUI, je remercie ShAil pour sa capacité à ne jamais avouer qu'il a tort, mais également ta patience lors de mes débuts avec Matlab, et bien entendu, nos challenges d'écriture des papiers ! Nico, sans toi beaucoup d'aspects d'Alcosleep ne seraient pas possibles, alors merci pour avoir assuré de nombreuses facettes du protocole, ta disponibilité et ton écoute. Angéline, alias, le petit lutin malicieux, merci pour tous les moments partagés

ensemble autour de repas bien entendu toujours diététiques pendant quelques mois. Anastasia, merci de m'avoir laissé t'accompagner voir tes petits Gérard en cours de gym, et m'aider à comprendre les basiques de la recherche chez l'animal à savoir : comment on met du fluo dans le cerveau. Najlaa, profites bien de ces belles années de thèse.

Merci aux étudiants ayant travaillé sur les données d'Alcosleep ces dernières années.

Un merci particulier à l'équipe du service d'addictologie du CHU de Caen, mais également à l'équipe de la maison Vauban de Roubaix pour votre sympathie, vos nombreux encouragements et votre expérience.

Un immense merci à l'ensemble des participants, sujets sains, patients TUAL et patientes Korsakoff pour le temps consacré aux différents examens du protocole et votre curiosité. J'ai énormément appris à vos côtés.

Merci à l'ensemble du staff IRM/TEP pour votre disponibilité. Un merci particulier à Jean-Marc, Christelle et Marie-Christine pour la réalisation des examens d'imagerie cérébrale des participants.

Je remercie également les enseignants-chercheurs en neuropsychologie de l'UFR de psychologie de Caen de m'avoir accordé votre confiance durant mon année d'ATER. Enseigner à vos côtés a été très plaisant et enrichissant. Merci également à l'équipe pédagogique du département de psychologie de Rouen de m'avoir très bien accueillie cette année, me permettant de m'ouvrir à de nouveaux horizons !

Je remercie également l'ensemble des membres de l'unité et du laboratoire avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger pendant ces dernières années, étudiants, post-docs, psychologues et chercheurs. Aux étudiants avec qui j'ai eu la chance de partager la bibliothèque ces dernières années, dans toutes les conditions : canicule, inondations et froid polaire. Merci à vous pour les moments passés ensemble, le plus souvent autour de sucre/gras/chocolat/café. Parce que c'était mieux quand c'était vous les grands, merci à Julie, Eider, Renaud, Mona, Caroline, Fanny, Greg, Baptiste, Alex, Robin, Clémence, Marie-Sonia, Harmony, et Marie pour vos précieux conseils et vos encouragements. Aux étudiants actuels et aux petits nouveaux, Valentin, Inès, Elisabeth, Edelweiss, Giovani, Charlotte, Sophie, Francesca, Cassandre, Pierre, Anaïs, Matthieu, Alexandrine, Joy, Renaud, Rémi, Céline et Prany. Merci également aux psychologues Marion et Léo. Un merci particulier à Mathilde Groussard, j'ai beaucoup aimé travaillé avec toi auprès des patientes Korsakoff.

Un merci particulier au Dr Françoise Bertran et à Alison Mary pour votre aide sur le scorage des polysomnographies. Alison, merci pour tes précieux conseils durant la thèse et ta bonne humeur constante. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés sur la consolidation mnésique, et j'espère que cela pourra se poursuivre.

Merci à Stéphane pour ta bonne humeur, les craquages du vendredi et … les bonnes résolutions de chaque lundi matin. Je te souhaite plein de bonnes choses pour la suite.

Claire, tu mérites quelques lignes. Nous avons débuté cette folle aventure ensemble et voilà qu'elle est déjà terminée. Nous avons grandi scientifiquement ensemble, en partageant bons nombre de joies et de peines. Je suis fière du chemin que nous avons parcouru en 4 ans et j'espère que ta carrière sera à la hauteur de ton talent. Nos échanges me manqueront.

Merci à mes amis de longue date, délaissés ces derniers temps. Bénée, pour ces deux années en coloc les pieds dans l'eau, Les Antoines, Charlotte et Max, DD, Gavroche, Maryse, Momo et Laurine. A mes chères amies neuropsychologues qui ont suivi (ou subi) la formidable aventure d'Alcoslip pendant ces 4 dernières années ! Merci à MB, Marion, Sarah, Paulette, Vav', Nino et Clémence. Votre soutien et vos encouragements tout au long de cette thèse m'ont beaucoup aidé à garder le cap et ne pas oublier pourquoi on fait tout cela. Merci également à vos +1 et aux petits poulets nés durant ces 4 dernières années : Titi et Elia (plus si petits), Pia, Malo, la grosse nono, Jean-Jean, Jojo, Oscar et le petit nouveau, Eliot. « Lof Zat ».

Merci aux joueuses du Roller Derby Caen d'avoir participé à mon équilibre physique et psychologique durant la thèse. Merci pour les rigoleries d'entrainement et les week-ends de matchs, constituant une réelle bouffée d'air, essentielle lors de ce travail de thèse. Un merci particulier à Juju & Nico (et guigui) pour m'avoir obligé à souffler le dimanche soir ces derniers mois, et surtout, ne pas oublier qu'il est essentiel de faire une pause gouter !

Enfin, je souhaite remercier mes parents, pour votre soutien depuis toujours. Merci de m'avoir donné l'occasion d'aller aussi loin et d'avoir toujours accepté mes choix. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.

LISTE DES ABBREVIATIONS :

ANSM : Agence National de Sécurité et du Médicament

APA : American Psychiatric Association

AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test

BEARNI : Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments

CFC : Circuit fronto cérébelleux

CIM : Classification Internationale des Maladies

CP : Le circuit de Papez

CPP : Comité de protection des personnes

DSM : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental disorders

DTI : Imagerie par tenseur de diffusion

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Eléctroencéphalogramme

EGW : Encéphalopathie de Gayet-Wernicke

EMG : Electromyogramme

EOG : Electro-oculogramme

FA : Anisotropie fractionnelle

GABA : Gamma-aminobutyric acid

GGT : Gamma-glutamyltranspeptidase

IAH : Index d'apnées-Hypopnées

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

MATTIS : Mattis Dementia Rating Scale

MMS : Mini Mental State

NMDA : N-methyl-D-aspartate

NREM : Non-Rapid Eye Movement

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PSQI : Pittsburg Sleep Quality Index

REM : Rapid Eye Movement

SB : Substance blanche

SG : Substance grise

SK : Syndrome de Korsakoff

SLP : Sommeil lent profond

SP : Sommeil paradoxal

TDP : Thiamine diphosphate

TEP : Tomographie par Emissions de Positons

TUAL : Trouble de l'usage d'alcool

VS : Volontaires sains

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Quantité d'alcool consommée par pays dans le monde. 9

Figure 2 : Unité standard correspondant à 10 grammes d'alcool pur. 10

Figure 3 : Evolution d'une approche catégorielle différenciant l'abus de la dépendance (DSM-IV-TR) vers une approche dimensionnelle du Trouble de l'Usage d'Alcool (DSM-5). 14

Figure 4 : Principales pathologies neurologiques, directement ou indirectement liées à la consommation chronique et excessive d'alcool. 17

Figure 5 : Déséquilibre neurobiologique lié à la consommation d'alcool et au sevrage. 19

Figure 6 : Portrait de Serguei Korsakoff (1857-1900) 21

Figure 7 : Atteintes cérébrales structurales de la substance grise (SG) chez les patients TUAL et SK. 28

Figure 8 : Atteintes cérébrales de la substance blanche (SB) chez les patients TUAL et SK. . 31

Figure 9 : Illustration des régions et des fibres participant à l'organisation du circuit Fronto-Cérébelleux (CFC) et du circuit de Papez (CP). 35

Figure 10 : Principales variables influençant le volume de substance grise (SG) et de l'intégrité de la substance blanche (SB) chez les patients TUAL récemment abstinents. 50

Figure 11 : Organisation temporelle d'une nuit de sommeil (A) et principales caractéristiques électrophysiologiques des états de vigilance (B). 57

Figure 12 : Modèles explicatifs du rôle du sommeil dans la consolidation mnésique. 63

Figure 13 : Liens bidirectionnels entre sommeil et consommation d'alcool. 68

Figure 14 : Modifications de l'architecture du sommeil chez les patients TUAL récemment abstinents et ses principaux corrélats cliniques. 78

Figure 15 : Déroulement du protocole de recherche ALCOBRAIN/ALCOSLEEP. 89

Figure 16 : Schéma récapitulatif des principaux résultats de ce travail de thèse. 188

Figure 17 : Hypothèse explicative de l'atteinte du SP chez les patients SK. 191

Figure 18 : Hypothèse explicative de la contribution du syndrome de sevrage et de l'altération du SLP dans l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives chez les patients TUAL. 202

Figure 19 : Prise en charge de la plainte de sommeil en addictologie. 208

Figure 20 : Apport des résultats de ces travaux de thèse dans la compréhension des liens entre les modifications du sommeil et le TUAL, et perspectives de recherche. 210

INDEX DES TABLES :

Tableau 1 : Evolution des critères diagnostiques d'abus et de dépendance. 15

Tableau 2 : critères de sélection commun à l'ensemble des participants. 88

TABLE DES MATIERES :

1 Introduction générale 1

2 Cadre théorique 7

2.1 Alcool et dépendance 9

2.1.1 Épidémiologie 9

2.1.2 Nosographie : d'une approche catégorielle à dimensionnelle 11

2.1.3 Les complications neurologiques liées au trouble de l'usage d'alcool 16

2.1.3.1 La neurotoxicité du sevrage 17

2.1.3.2 L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke 19

2.1.3.3 Le syndrome de Korsakoff 21

2.2 Neuroimagerie structurale chez les patients TUAL avec et sans SK 25

2.2.1 Atteintes structurales de la substance grise 26

2.2.2 Atteintes structurales de la substance blanche 29

2.2.3 Conséquences des atteintes structurales sur deux réseaux cérébraux fonctionnels 31

2.3 Neuropsychologie du TUAL avec ou sans SK 37

2.3.1 Fonctions attentionnelles 37

2.3.2 Fonctions exécutives 38

2.3.3 Mémoire épisodique 42

2.4 Les facteurs contribuant aux atteintes cérébrales et cognitives chez les patients TUAL 45

2.4.1 Les facteurs démographiques 46

2.4.2 L'histoire addictologique 46

2.4.1 L'histoire familiale d'alcoolisation 47

2.4.2 La répétition des sevrages 48

2.4.3 Les mesures biologiques 48
2.4.4 Les troubles du sommeil 50
2.5 Sommeil, structure cérébrale et fonctionnement cognitif 53
2.5.1 Définitions et organisation du sommeil 53
2.5.2 Évaluation du sommeil 57
2.5.3 Rôle du sommeil dans le fonctionnement cognitif et cérébral 59
2.5.3.1 Sommeil et fonctionnement cognitif chez les sujets sains 59
• Sommeil et capacités attentionnelles 60
• Sommeil et fonctions exécutives 60
• Sommeil et mémoire épisodique 61
2.5.3.2 Sommeil et structure cérébrale chez les sujets sains 63
• Sommeil et intégrité de la substance grise 63
• Sommeil et intégrité de la substance blanche 64
• Des liens bidirectionnels ? 64
2.6 Modifications du sommeil chez les patients TUAL avec et sans SK 67
2.6.1 Intérêt de l'étude du sommeil en addictologie 67
2.6.2 Modifications du sommeil liées à la consommation chronique et excessive d'alcool 69
2.6.2.1 Modifications du sommeil durant la période d'alcoolisation 69
2.6.2.2 Modifications du sommeil durant le sevrage 70
• Évaluation subjective 70
• Évaluation objective 70
2.6.2.3 Modifications du sommeil durant l'abstinence 71
• Évaluation subjective 71
• Modifications du sommeil chez les patients SK 73
2.6.3 Liens entre le sommeil et les variables cliniques chez les patients TUAL 74
2.6.3.1 Les facteurs démographiques 74

2.6.3.2 Les facteurs psycho-affectifs 75
2.6.3.3 L'histoire addictologique....75
2.6.3.4 Le rôle du sevrage....76
2.6.3.1 Les troubles du sommeil comme facteur prédictif de rechute....76
2.6.4 Liens entre le sommeil et le fonctionnement cognitif et cérébral chez les patients TUAL 78
3 Partie expérimentale....81
3.1 Problématique générale et objectifs 83
3.2 Méthodologie : protocole ALCOBRAIN/ALCOSLEEP 85
3.3 Études de thèse....93
3.3.1 **Étude 1: Modifications subjectives du sommeil et liens avec les altérations cérébrales et cognitives chez les patients TUAL et SK.**....95
3.3.2 **Étude 2: Modifications objectives du sommeil chez les patients TUAL et SK, et liens avec les déficits mnésiques.** 113
3.3.3 **Étude 3 : Effet de la sévérité du sevrage sur les modifications objectives du sommeil, et leurs liens avec les altérations cérébrales et cognitives chez les patients TUAL** 143
4 Discussion générale 185
4.1 Synthèse des résultats 187
4.2 Études menées chez les patients SK....189
4.3 Études menées chez les patients TUAL....192
4.3.1 Importance du profil neuropsychologique dans l'évaluation subjective....193
4.3.2 Prévalence des apnées du sommeil....194
4.3.3 Le rôle de la sévérité du syndrome de sevrage dans les atteintes du SLP 197

4.3.4 Contribution du sommeil à l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives chez les patients TUAL. 201

4.4 Implications cliniques 203

4.4.1 Évaluation et prise en charge du syndrome de sevrage 203

4.4.2 Évaluation et prise en charge du sommeil en addictologie : Pourquoi ? Quand ? Comment ? 205

4.5 Conclusion et perspectives de recherche 209

5 Références bibliographiques 215

6 Annexes 249

6.1. Curriculum vitae de la candidate 250

6.2. Collaborations à des études publiées dans des revues nationales et internationales 255

6.2.1. Segobin et al., 2019, Brain. 257

6.2.2. Ritz et al., 2019, ACER. 271

6.2.3. Le Berre et al., 2019, The Oxford Handbook of Adult Cognitive Disorders. 283

6.2.4. Rehel et al., 2019, Clocks and Sleep. 315

6.2.5. Cabé et al., 2016, L'encéphale 336

6.2.6. Cabé et al., 2018, La Presse Médicale 345

6.2.7. Cabé et al., 2019, La Revue du Praticien 356

1 INTRODUCTION GENERALE

Malgré une diminution de la quantité d'alcool consommée depuis cinquante ans, passée de 26 litres d'alcool pur en moyenne par habitant âgé de plus de 15 ans en 1961 à 11,7 litres en 2017, la consommation d'alcool reste ancrée dans les pratiques culturelles françaises. Elle constitue l'un des plus importants facteurs de risque de morbidité en Europe et au niveau mondial, faisant d'elle un enjeu de santé publique majeur (Richard et al., 2019).

Les dommages liés à la présence d'un trouble de l'usage d'alcool (TUAL) sont multiples, incluant des conséquences individuelles, familiales, sociales et professionnelles (Rehm et al., 2009). D'un point de vue médical, il est possible d'observer chez certains patients des complications neurologiques sévères et invalidantes. Parmi elles, la gestion du syndrome de sevrage constitue une urgence médicale pouvant mener au développement de crises convulsives et/ou d'un *délirium tremens* amenant potentiellement au décès des patients (Jesse et al., 2017). Par ailleurs, l'association entre la consommation chronique et excessive d'alcool et la présence de carences nutritionnelles peut conduire au développement d'un syndrome de Korsakoff (SK), se caractérisant principalement par une amnésie antérograde sévère et irréversible (Arts et al., 2017).

En amont du développement de complications neurologiques sévères, des atteintes cérébrales et neuropsychologiques, de nature et de sévérité variables, sont présentes chez 50 à 80% des patients TUAL (Oscar-Berman et al., 2014; Vabret et al., 2013). Les études menées en neuroimagerie et en neuropsychologie ont contribué à l'identification des atteintes cérébrales et cognitives d'une part, mais également des variables responsables de l'hétérogénéité des profils des patients TUAL d'autre part (Ritz et al., 2016a; Zahr and Sullivan, 2008). La présence de troubles cognitifs a des conséquences délétères sur la prise en charge addictologique, et nécessite une adaptation du parcours de soins pour certains patients (Cabé et al., 2016).

Ce travail de thèse s'inscrit dans la continuité de ces travaux mais en intégrant de manière novatrice l'impact des modifications du sommeil liées à la consommation chronique

et excessive d'alcool. En effet, le sommeil fait l'objet d'une plainte importante chez les patients, associée à la présence de troubles objectifs, et constitue un facteur de risque de rechute (Chakravorty et al., 2016; Koob and Colrain, 2019). Bien que la qualité de sommeil soit liée à la structure cérébrale et au fonctionnement cognitif normal (Scullin and Bliwise, 2015; Sexton et al., 2017, 2014), son rôle contributif dans l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives chez les patients TUAL reste à ce jour peu exploré (Junghanns et al., 2009).

Dans ce contexte, l'objectif général de ce travail de thèse était de préciser les modifications (à la fois subjectives et objectives) du sommeil chez les patients TUAL et SK, et leurs liens avec la structure cérébrale et le fonctionnement cognitif. Premièrement, nous poserons le cadre théorique, en décrivant les connaissances actuelles sur les atteintes cérébrales et neuropsychologiques des patients TUAL et SK. Ensuite, nous détaillerons les différentes variables impliquées dans l'hétérogénéité de ces atteintes chez les patients TUAL. Enfin, nous préciserons le rôle du sommeil dans le fonctionnement cérébral et cognitif chez les sujets sains et ses modifications liées à la consommation chronique et excessive d'alcool. Dans la partie expérimentale, nous présenterons le protocole de recherche ALCOBRAIN/ALCOSLEEP d'où sont issues les trois études présentées dans le cadre de ce travail de thèse. L'ensemble des résultats sera finalement discuté dans une dernière partie ouvrant également de nouvelles perspective de recherche.

2 CADRE THEORIQUE

2.1 ALCOOL ET DEPENDANCE

2.1.1 *Épidémiologie*

Malgré la diminution non négligeable de la consommation d'alcool, la France reste l'un des pays européens les plus consommateurs et la consommation excessive d'alcool reste un problème majeur de santé publique (**Figure 1**). Lors de l'année 2017, 86,5% des personnes âgées de 18 à 75 ans ont déclaré avoir consommé de l'alcool au cours des 12 derniers mois, 40% au moins une fois par semaine et 10% quotidiennement (15 % des hommes et 5 % des femmes ; Richard et al., 2019).

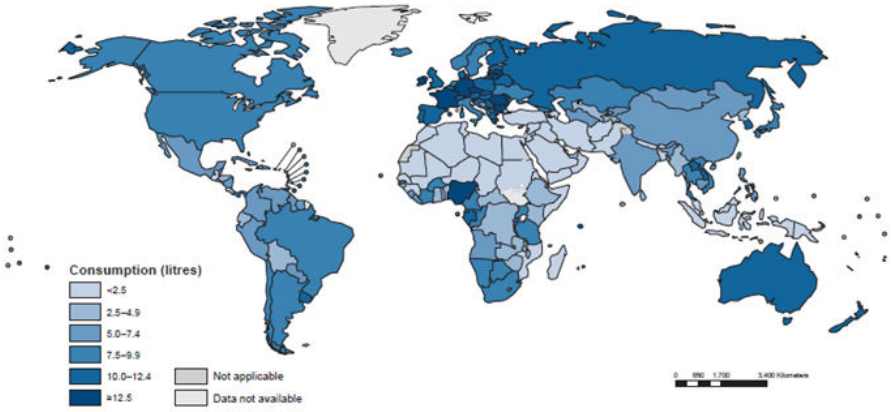


Figure 1 : Quantité d'alcool consommée par pays dans le monde.

Organisation Mondiale de la Santé, 2016

En France, un verre ou une unité standard correspond à 10 grammes d'alcool pur contenus dans les verres servis dans les débits de boissons (les bars, les restaurants etc.; **Figure 2 ;** Laqueille, 2018). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi des recommandations pour une consommation d'alcool considérée à moindre risque, très largement reprise et connue de la communauté médicale et de la population générale. Selon ces recommandations, une

consommation régulière ne doit pas dépasser 2 verres standards par jour chez une femme et 3 chez un homme, avec au moins un jour par semaine d'abstinence d'alcool. Lors d'une occasion particulière, la consommation ne doit pas dépasser 4 verres standards. Une étude récente suggère toutefois que toute consommation d'alcool entraine des risques pour la santé et que ces risques augmentent avec la quantité d'alcool consommée (Griswold et al., 2018, http://www.alcool-info-service.fr/alcool/consequences-alcool/consommation-a-risque#.XZtG3n_gpph).

Figure 2 : Unité standard correspondant à 10 grammes d'alcool pur.

La consommation d'alcool représente la deuxième cause de mortalité évitable (49 000 décès/an) après la consommation de tabac (Roerecke and Rehm, 2013). Elle est également le motif de nombreuses hospitalisations, puisque 23 % des patients hospitalisés dans des hôpitaux généraux et 25 à 50 % des patients hospitalisés dans les services de psychiatrie présentent également un mésusage d'alcool (Paille and Reynaud, 2015). Les dommages liés à la consommation chronique et excessive d'alcool sont multiples, incluant des conséquences individuelles, familiales, sociales et professionnelles (Rehm et al., 2013). L'alcool constitue la cause directe de plus de 60 maladies (dépendance, maladies hépatiques, syndrome d'alcoolisation fœtale…) et contribue indirectement au développement de nombreuses pathologies (telles que certaines pathologies du système digestif, des maladies

cardiovasculaires ou bien encore le développement d'une démence ; Connor et al., 2016; Schwarzinger et al., 2018).

Un certain nombre de caractéristiques cliniques sont à prendre en considération afin d'identifier la présence d'un usage d'alcool pouvant avoir des conséquences médicales chez un individu, faisant l'objet de critères diagnostiques dans les classifications internationales des troubles mentaux.

2.1.2 *Nosographie : d'une approche catégorielle à dimensionnelle*

Il existe à l'heure actuelle deux grandes classifications internationales des troubles mentaux. La première correspond à la Classification Internationale des Maladies (CIM), publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et dont la dernière version a été adoptée en mai 2019 et entrera en vigueur en 2020 (11ème version, CIM-11). La seconde classification est le DSM, proposée par *l' « American Psychiatric Association »* (APA), dont la 5ème et dernière version a été proposée en 2013 (DSM-5 ; American Psychiatric Association, 2013) et s'accompagne d'une refonte importante des critères diagnostiques en comparaison au DSM-IV-TR.

La CIM, que cela soit dans sa 10ème ou 11ème version s'appuie sur une approche catégorielle de la consommation problématique d'alcool. A l'heure actuelle, aucune traduction française officielle n'a été proposée concernant les critères de la CIM-11, c'est pourquoi nous détaillerons ici les critères de la CIM-10. La CIM-10 distingue l'abus nocif (équivalent à l'abus du DSM-IV-TR), correspondant à la survenue de complications médicales ou psychologiques dues à l'alcool en l'absence de critères de dépendance, et l'alcoolo-dépendance.

Les critères d'usage nocif de la CIM-10 sont les suivants :

L'utilisation nocive pour la santé correspond à un mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques ou psychiques.

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques, et souvent des conséquences sociales négatives.

La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives. L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.

Les critères de dépendance de la CIM-10 sont les suivants :

Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques, dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit). Au cours des rechutes, c'est-à-dire après une période d'abstinence, le syndrome de dépendance peut se réinstaller beaucoup plus rapidement qu'initialement.

Directives pour le diagnostic

Pour un diagnostic de certitude, **au moins trois des manifestations suivantes** doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année.

1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.

2. Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (le début de sa consommation, l'interruption de la consommation ou les niveaux d'utilisation).

3. Syndrome de sevrage physiologique : quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive survient un syndrome de sevrage caractéristique de la substance, ou alors il sent la nécessité d'utiliser la même substance (ou une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré (certains sujets dépendants de l'alcool ou des opiacés peuvent consommer des doses quotidiennes qui seraient létales ou incapacitantes chez des sujets non dépendants).

5. Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.

6. Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives (par exemple atteinte hépatique due aux excès alcooliques, épisode dépressif après une période de consommation importante ou altération du fonctionnement cognitif liée à la consommation d'une substance). On doit s'efforcer de préciser que le sujet était au courant ou qu'il aurait dû être au courant de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

Concernant le DSM, l'approche catégorielle qui prévalait dans le DSM-IV-TR en distinguant l'usage, le mésusage/abus et la dépendance a laissé sa place en 2013 à une approche dimensionnelle avec la publication du DSM-5. Dans ce dernier, l'abus/mésusage et la dépendance (DSM-IV-TR) ont été regroupés au sein d'un continuum dimensionnel appelé « *Trouble de l'usage d'alcool* » (TUAL *ou « Alcohol Use Disorder » ;* **Figure 3**). Cette refonte des critères a été réalisée suite à des études épidémiologiques ayant suggéré que les critères d'abus avaient une faible validité, que l'abus ne pouvait pas être défini comme un stade prodromal puisqu'il pouvait apparaitre après le stade de dépendance et que la dépendance pouvait survenir sans que soient réunis les critères d'abus (Hasin et al., 2013). De plus, d'autres études ont suggéré la nécessité de proposer d'autres critères afin de considérer les patients présentant une dépendance légère à modérée (Saha et al., 2006).

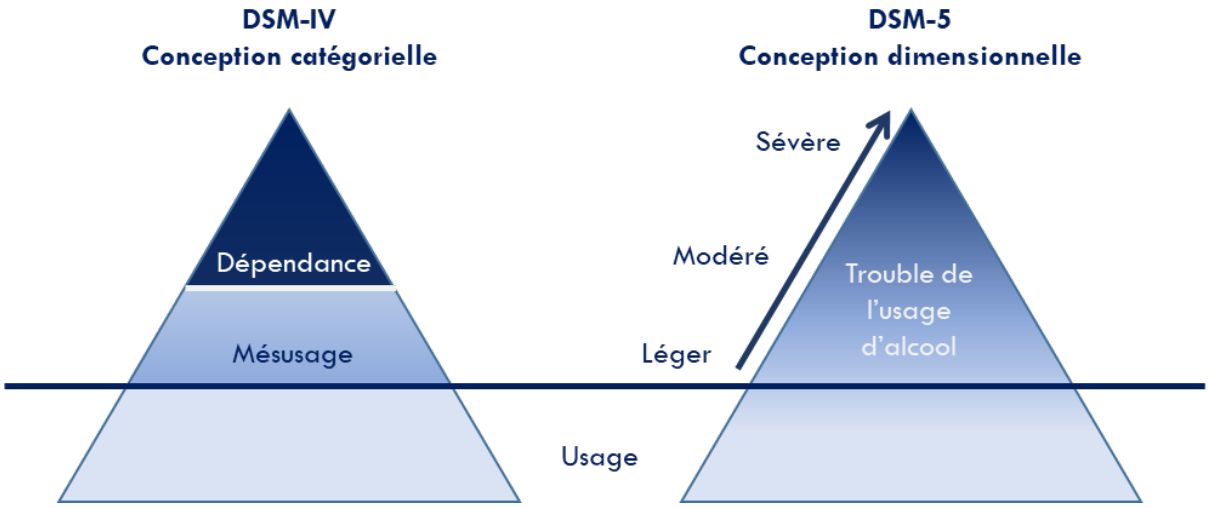


Figure 3 : Évolution d'une approche catégorielle différenciant l'abus de la dépendance (DSM-IV-TR) vers une approche dimensionnelle du Trouble de l'Usage d'Alcool (DSM-5).

Adaptée de Le Berre et al., 2019

Le terme de « TUAL » a pour objectif de désigner la catégorie de troubles mentaux relatifs à une utilisation de l'alcool pouvant avoir des conséquences médicales. La sévérité du TUAL est évaluée sur la base du nombre de critères présentés par le patient sur une période d'au moins un an. Le TUAL sera défini comme « *léger* » si 2 ou 3 critères sont présents, « *modéré* » si 4 ou 5 critères sont présents, et « *sévère* » si 6 critères ou plus sont présents, sur une période consécutive de 12 mois (**Table 1**). Comparé au DSM-IV-TR, des changements au niveau des critères diagnostiques ont également été proposés. En effet, le critère « *problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance* » (notamment la conduite en état d'alcoolisation) a été abandonné et remplacé par le critère « *craving* » (correspondant au besoin impérieux de consommer de l'alcool) qui est présent dans la CIM-11.

Tableau 1 : Evolution des critères diagnostiques d'abus et de dépendance.

Extrait de Cabé et al., 2016.

	Abus (DSM-IV)	Dépendance (DSM-IV)	Trouble de l'usage d'alcool (DSM-5)
Utilisation répétée malgré le danger physique	X		X
Utilisation malgré des problèmes interpersonnelles et sociaux	X		X
Incapacité à remplir les obligations majeures	X		X
Problèmes judiciaires	X		
Syndrome de sevrage		X	X
Tolérance		X	X
Perte de contrôle de l'utilisation		X	X
Désir persistant		X	X
Temps consacré		X	X
Poursuite de l'utilisation malgré les conséquences physiques		X	X
Abandon des activités socio-professionnelles		X	X
Craving			X

L'intérêt du DSM-5 est de permettre un repérage précoce des consommations d'alcool problématiques, dès les premiers critères de TUAL. L'approche dimensionnelle apportée par le DSM-5 permet une évaluation fine et personnalisée du sujet, et la possibilité de proposer un programme de prise en charge spécifiquement adapté aux répercussions identifiées de son usage d'alcool.

Le DSM-5 propose également le concept de troubles induits par l'alcool « *alcohol-related disorders* », qui fait référence aux troubles secondaires, consécutifs aux consommations d'alcool, incluant entre autres les troubles anxieux, les troubles neurocognitifs, les troubles amnésiques persistants, les troubles du sommeil (particulièrement l'insomnie) ou encore le syndrome de sevrage (American Psychiatric Association, 2013).

2.1.3 *Les complications neurologiques liées au trouble de l'usage d'alcool*

La consommation chronique et excessive d'alcool a des conséquences sur le fonctionnement de plusieurs organes périphériques et sur le système nerveux central (Zahr, 2014). De nombreuses complications neurologiques sévères sont associées à la consommation d'alcool, parfois en association avec des atteintes hépatiques ou des carences nutritionnelles (Zahr et al., 2011 ; **Figure 4**). La démence alcoolique est une entité nosographique dont l'existence est aujourd'hui remise en question.

Dans le cadre de cette thèse, seules certaines complications neurologiques seront développées. Nous détaillerons dans les parties suivantes les complications neurologiques liées au sevrage d'alcool, puis les complications liées à la présence de carences nutritionnelles à travers la description de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke et du syndrome de Korsakoff.

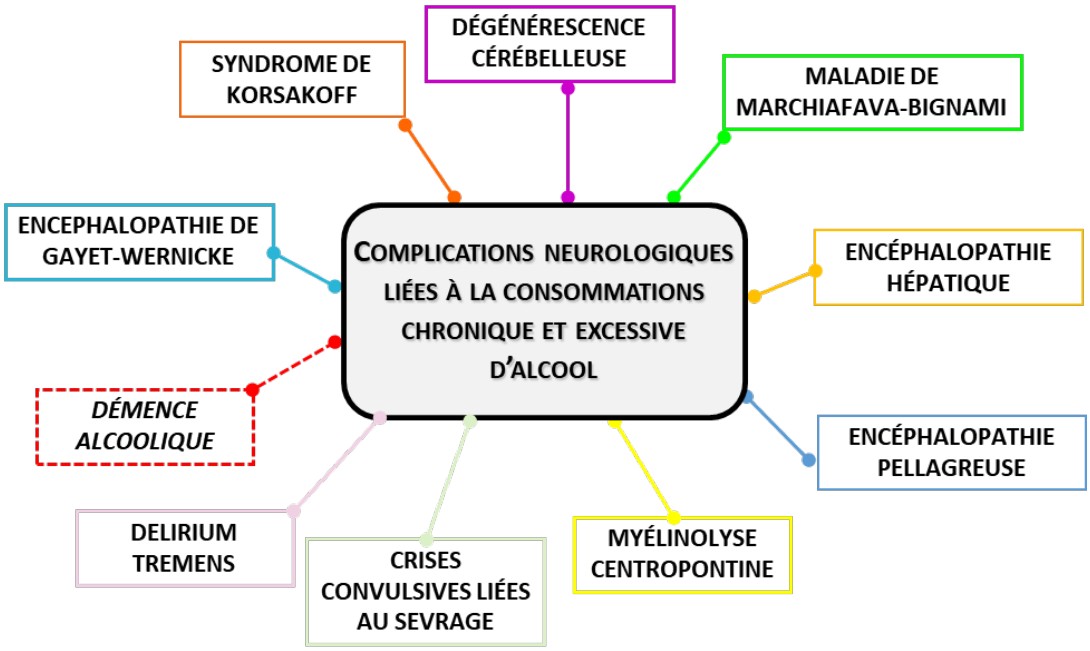


Figure 4 : Principales pathologies neurologiques, directement ou indirectement liées à la consommation chronique et excessive d'alcool.

2.1.3.1 La neurotoxicité du sevrage

En condition normale, l'activité cérébrale est caractérisée par un équilibre entre des inhibitions et des excitations. La consommation d'alcool modifie cet équilibre en agissant comme un agoniste du système inhibiteur GABAergique (gamma-aminobutyric acid) et limite l'expression du système excitateur glutamatergique. La consommation chronique d'alcool entraîne des changements cérébraux fonctionnels compensatoires afin de garantir l'homéostasie (c'est-à-dire l'équilibre) cérébrale via l'augmentation de l'expression des récepteurs N-methyl-D-aspartate (NMDA) conduisant à une augmentation du nombre de récepteurs glutamatergique. Ces neuro-adaptations sont responsables des effets de tolérance : il est alors nécessaire pour l'individu de consommer davantage d'alcool afin d'obtenir des effets similaires (Mirijello et al., 2015; Perry, 2014).

L'arrêt des consommations d'alcool entraîne une diminution drastique de la stimulation du système GABAergique. Parallèlement, le nombre de récepteurs NMDA reste élevé se traduisant par une hyperexcitabilité cérébrale liée à un déséquilibre de la balance GABA/glutamate **(Figure 5**). L'hyperglutamatergie déclenche une entrée massive de calcium dans les neurones conduisant à une excitotoxicité et à la mort neuronale (Tsai and Coyle, 1998). Bien que les neurones glutamatergiques soient distribués dans tout le cerveau, les lobes frontaux contiennent de nombreuses voies glutamatergiques (Kril et al., 1997) et pourraient donc être potentiellement plus affectés que d'autres régions cérébrales par la neurotoxicité liée au sevrage. Les mécanismes du sevrage ne sont pas encore pleinement élucidés et d'autres systèmes de neurotransmission semblent également avoir un rôle dans ce phénomène, tels que les systèmes dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique (De Witte et al., 2003). Du fait de leur action sur les récepteurs $GABA_a$, les benzodiazépines sont à l'heure actuelle le traitement médicamenteux de première intention pour la prise en charge du syndrome de sevrage lié à l'arrêt de l'alcool, associée à une hydratation et une vitaminothérapie chez les patients TUAL sans mésusage d'autres substances psychoactives (Amato et al., 2010; Société Française D'Alcoologie, 2017). Les benzodiazépines permettent en effet de réduire l'incidence, la sévérité et les complications liées au syndrome de sevrage grâce à leur action inhibitrice sur le système glutamatergique.

Sur le plan comportemental, les changements neuronaux suivant l'arrêt des consommations d'alcool se manifestent par l'apparition d'un syndrome de sevrage chez plus de la moitié des patients TUAL (Wood et al., 2018). Le syndrome de sevrage correspond à un ensemble de manifestations cliniques comprenant des symptômes dysautonomiques (nausées, tachycardie…), moteurs (tremblements généralisés, crises convulsives…), d'hypervigilance (insomnie, irritabilité…) et psychiatriques (anxiété, désinhibition…). Ce syndrome de sevrage apparait le plus fréquemment dans les 24 heures suivant l'arrêt des consommations d'alcool.

La sévérité du syndrome du sevrage varie en fonction des patients selon un continuum allant d'un sevrage léger, modéré à sévère via l'apparition de complications neurologiques telles que des crises convulsives et/ou un *delirium tremens* (Jesse et al., 2017). Le *delirium tremens* correspond à un syndrome confusionnel avec onirisme (hallucinations visuelles et auditives et un délire à thème fréquemment zoopsique), la présence d'une agitation, des tremblements, des signes autonomiques, de la fièvre et une déshydratation (Goodson et al., 2014). L'apparition de ces complications sont potentiellement létales, faisant du sevrage en alcool une urgence médicale (Muncie et al., 2013).

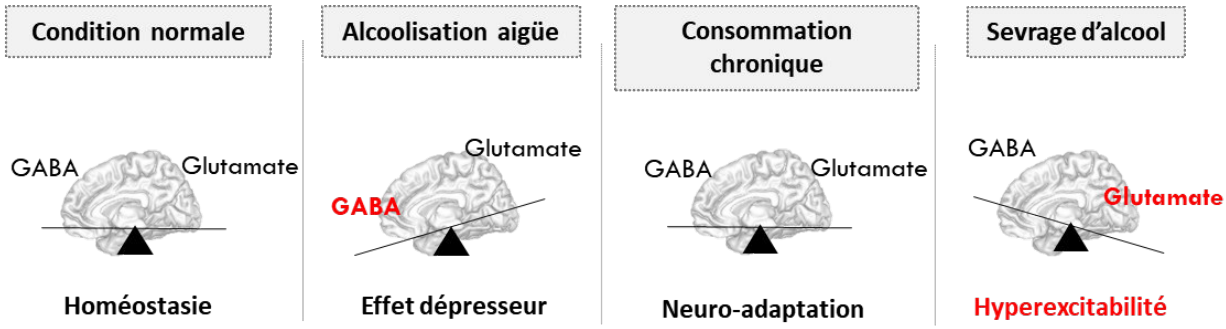


Figure 5 : Déséquilibre neurobiologique lié à la consommation d'alcool et au sevrage.

2.1.3.2 L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (EGW) serait liée à une carence ou une altération du métabolisme de la vitamine B1 (thiamine) présente chez 30 à 80 % des patients TUAL (Thomson et al., 2009). Les études rapportent que 90% des cas d'EGW seraient associés à l'alcool, mais qu'elle peut également apparaître chez des patients souffrant de maladies gastro-intestinales ou bien encore après des chirurgies bariatriques (Chamorro et al., 2017; Scalzo et al., 2015). Le déficit thiaminique résulterait d'une malnutrition incluant à la fois une ingestion insuffisante de vitamines et des troubles de l'absorption dus à une atteinte de la muqueuse

intestinale. L'EGW est caractérisée par une triade de symptômes : 1) des troubles psychiques (somnolence, ralentissement intellectuel, confusion, troubles mnésiques), 2) des troubles de l'équilibre (cérébelleux et vestibulaires) et 3) des troubles oculomoteurs (nystagmus, paralysie psychique du regard). L'EGW est largement sous-diagnostiquée *in vivo* chez les patients TUAL comme en témoignent les atteintes neuropathologiques fréquemment retrouvées post-mortem (Harper, 2006). En opérationnalisant les critères diagnostiques proposés par Caine et al., (1997), Pitel et al. (2011) ont montré que seuls 27% des patients TUAL ne présentaient pas de signes d'EGW, alors que 57% seraient à risque et 16% présenteraient des signes d'EGW. Ces manifestations infra-cliniques d'EGW, présentes chez de nombreux patients TUAL, participaient à la sévérité du tableau neuropsychologique et pourraient permettre la détection des patients à risque de développer des complications neurologiques sévères.

Lorsque l'EGW est diagnostiquée à temps, le traitement par vitaminothérapie B1 en perfusion durant 2 à 3 semaines permet une récupération totale. Si elle n'est pas traitée, l'EGW est associée au décès dans 20% des cas (Kopelman et al., 2009), ou bien à une récupération seulement partielle, le plus souvent avec l'apparition de complications neurologiques irréversibles dont la plus classique est le syndrome de Korsakoff.

2.1.3.3 Le syndrome de Korsakoff

Figure 6 : Portrait de Serguei Korsakoff (1857-1900)

Historiquement, le syndrome de Korsakoff (SK) représente l'une des premières descriptions cliniques d'encéphalopathie liée à l'usage d'alcool. Cette description fut réalisée par Sergueï Korsakoff (**Figure 6)** lors d'une conférence à Paris en 1889 (Korsakoff, 1889). Ce psychiatre russe exposa le cas d'un malade âgé de 37 ans, consommateur chronique et excessif d'alcool, dont les amis avaient noté l'apparition de troubles de la mémoire et de la marche. Par la suite, les troubles mnésiques s'aggravèrent parallèlement à l'émergence d'une agitation et d'un syndrome confusionnel. Le patient présentait alors un oubli à mesure ayant des répercussions importantes dans sa vie quotidienne. Ce tableau clinique dominé par un syndrome amnésique, fut appelé par Korsakoff la « névrite multiple » qui prendra ensuite le nom de SK. Concernant le mode d'entrée dans la maladie, il pourrait être insidieux ou bien précédé d'une EGW. Pour Jauhar et Montaldi, (2000), les patients SK présenteraient des anomalies cérébrales et des atteintes cognitives d'intensité équivalente qu'ils aient ou non présenté une encéphalopathie de Gayet-Wernicke, suggérant que le SK serait probablement toujours précédé par une EGW, mais que cette dernière pourrait potentiellement passée inaperçue (Kopelman et al., 2009).

La prévalence du SK serait de 1 à 2 % dans la population générale et de 12 à 14% chez les patients TUAL (Harper et al., 1998). Son origine est attribuée à l'association d'une consommation chronique et excessive d'alcool et d'une carence en thiamine (vitamine B1). Ce syndrome est donc souvent qualifié d'« *alcoolo-carentiel* » même s'il a été rapporté chez des patients présentant une déficience thiaminique sans la présence d'un TUAL (pathologies gastro-

intestinales, carences alimentaires ou vomissements répétés, maladies infectieuses et dans certains pathologies psychiatriques (anorexie et schizophrénie) ; Beatty et al., 1989; Gasquoine, 2017; Nikolakaros et al., 2018, 2016; Parkin et al., 1991). Pour certains auteurs, ces étiologies différentes suggèrent le rôle prépondérant de la carence en thiamine dans le développement de cette pathologie (Savage et al., 2012; Scalzo et al., 2015).

Le profil neuropsychologique des patients SK sera détaillé ultérieurement mais globalement, cette pathologie correspond à un syndrome amnésique sévère, marqué principalement par une amnésie antérograde massive (ou « *oubli à mesure* ») et une amnésie rétrograde d'amplitude variable. Au second plan, on observe également des troubles des fonctions exécutives et de la mémoire de travail (Pitel et al., 2008; Squire et al., 1990; Van Oort and Kessels, 2009). Le syndrome amnésique caractéristique du SK est considéré comme irréversible même avec le maintien prolongé d'une abstinence d'alcool. Si l'anosognosie est quasi constante (Egger et al., 2002), les confabulations et les fausses reconnaissances, surtout présentes au début de la maladie pendant ou juste après l'épisode d'encéphalopathie aigüe, tendent à disparaître avec le temps (Arts et al., 2017).

Ces dernières années, les études réalisées en neuropsychologie et en neuroimagerie ont offert une meilleure compréhension des conséquences de la consommation chronique et excessive d'alcool sur le fonctionnement cérébral et cognitif. Souvent initialement explorés sous le prisme du SK en incluant des patients TUAL sans SK comme sujets contrôles, les études ont montré la présence de troubles cognitifs en amont du développement d'un SK. Pour certains auteurs, il existerait un continuum de sévérité de ces atteintes allant d'altérations légères à modérées chez les patients TUAL à des troubles sévères chez les patients SK (Ryback, 1971). Selon Ryback, la sévérité des atteintes cognitives et cérébrales liées à l'alcool serait directement liée à la quantité d'alcool consommée. Ainsi, les patients SK présenteraient systématiquement

des altérations cérébrales et des déficits cognitifs plus sévères que les patients TUAL sans SK. En accord avec ce postulat, le DSM-5 reconnait désormais l'existence de « troubles neurocognitifs induits par une substance », notamment l'alcool, et met en avant l'approche dimensionnelle de ces atteintes en dissociant les atteintes neurocognitives « légères à modérées » *versus* « sévères », de type non-amnésique (TUAL) ou de type amnésie confabulatoire (SK). Un certain nombre d'études visent ainsi une meilleure précision des spécificités des anomalies cérébrales et cognitives du SK comparativement au TUAL. D'un point de vue clinique, ces recherches permettent l'identification des patients à risque de développer des complications neurologiques telles qu'un SK afin de leur proposer des prises en charge plus adaptées.

L'objectif de la partie suivante est de présenter le profil d'atteintes cérébrales structurales et de troubles cognitifs mis en évidence chez les patients TUAL et SK, ainsi que les variables identifiées comme favorisant ces atteintes.

2.2 NEUROIMAGERIE STRUCTURALE CHEZ LES PATIENTS TUAL AVEC ET SANS SK

Les premières études visant à observer la structure cérébrale chez les patients TUAL et SK ont été menées *post-mortem* (Harper, 2009). A la fin du XX^{ème} siècle, l'avènement des techniques de neuroimagerie *in vivo* a permis l'analyse de la structure et du fonctionnement cérébral. Ceci a tout d'abord été possible à l'aide du CT-scan et plus récemment de l'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM), technique d'imagerie non invasive permettant l'analyse de la densité ou des volumes cérébraux.

Les études menées chez les patients TUAL et SK ont confirmé la présence d'anomalies cérébrales (Pfefferbaum et al., 1992; Yang et al., 2016; Zahr, 2014), responsables de l'atteinte de circuits cérébraux fonctionnels sous-tendant les troubles cognitifs présents chez les patients. D'un point de vue fondamental, la comparaison des patients TUAL et SK apportent depuis plusieurs années une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'amnésie chez les patients SK. De plus, ces études permettent d'identifier certains patients TUAL « *à risque* » de développer des complications neurologiques sévères, contribuant à une meilleure identification de ces patients en pratique clinique.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous détaillerons les atteintes cérébrales structurales de la substance grise (SG) et de la substance blanche (SB) chez les patients TUAL et SK.

2.2.1 *Atteintes structurales de la substance grise*

- **Travaux menés chez les patients TUAL**

La consommation chronique et excessive d'alcool a été associée à la présence d'une diminution de volume de SG, un élargissement ventriculaire ainsi qu'un élargissement des sillons chez des patients abstinents, confirmant les études réalisées *post-mortem* (Harper and Kril, 1990; Kril and Harper, 2012; Pfefferbaum et al., 1992).

Le cortex frontal semble particulièrement vulnérable aux effets de l'alcool (Fama et al., 2019; Mackey et al., 2019; Xiao et al., 2015). Le cortex dorso-latéral serait particulièrement concerné, avec une atrophie pouvant atteindre 20% de son volume (Chanraud et al., 2007; Durazzo and Meyerhoff, 2019; Ritz et al., 2016c; Rolland et al., 2019; Yang et al., 2016; Zou et al., 2018). Les études rapportent également une atteinte du cortex frontal ventro-latéral (Durazzo and Meyerhoff, 2019; Mackey et al., 2019; Wiers et al., 2015), orbito-frontal (Durazzo and Meyerhoff, 2019; Mackey et al., 2019; Wang et al., 2016; Zois et al., 2017; Zou et al., 2018) et médian (Le Berre et al., 2013).

Les atteintes volumétriques concernent également le cortex temporal (Fama et al., 2019; Mackey et al., 2019; Rolland et al., 2019; Yang et al., 2016), pariéto-occipital (Mackey et al., 2019; Rando et al., 2011) et insulaire (Durazzo and Meyerhoff, 2019; Fama et al., 2019; Mackey et al., 2019; Yang et al., 2016; Zois et al., 2017; Zou et al., 2018), le cervelet (particulièrement le vermis ; Chanraud et al., 2010; Le Berre et al., 2013; Nakamura-Palacios et al., 2014; Ritz et al., 2016) et les structures limbiques. Une méta-analyse récente suggère une diminution du volume hippocampique (Wilson et al., 2017), et un effet de l'âge plus marqué concernant les sous-champs CA2 et CA3 (Zahr et al., 2019). Le volume des corps mamillaires (Pitel et al., 2012; Sullivan et al., 1999), du gyrus cingulaire (Klaming et al., 2019; Pitel et al., 2012) ainsi

que des thalami (Pitel et al., 2012; Segobin et al., 2019) est également réduit (**Figure 7 partie A)**.

De manière intéressante, une récupération du volume cérébral peut être observée suite à l'arrêt des consommations d'alcool aussi bien après quelques semaines, mois ou années (Cardenas et al., 2007a; Demirakca et al., 2011; Durazzo and Meyerhoff, 2019; Segobin et al., 2014; Sullivan et al., 2000a). Néanmoins, les mécanismes sous-tendant cette récupération restent encore mal compris.

- **Travaux menés chez les patients SK**

Les études réalisées *post-mortem* chez les patients SK ont mis en évidence la présence d'une perte neuronale au sein du lobe temporal interne, des corps mamillaires et des noyaux antérieurs et dorso-médians des thalami (Harding, 2000; Kril and Harper, 2012). Les travaux menés *in vivo* ont confirmé la présence d'atteintes corticales et sous-corticales chez les patients SK (Jung et al., 2012). En effet, les études rapportent une diminution de volume de SG au sein du cortex frontal, temporal, pariétal et du précuneus, ainsi qu'au sein du gyrus cingulaire, de l'insula et du cervelet (Jung et al., 2012; Pitel et al., 2012; Sullivan and Pfefferbaum, 2009 ; **Figure 7 partie B)**.

- **Comparaison entre les patients TUAL et SK**

Comparés aux patients TUAL, les patients SK présentent des altérations de la SG plus sévères au sein de l'insula (Pitel et al., 2012), des corps mamillaires (Pitel et al., 2012; Sullivan et al., 1999; Sullivan and Pfefferbaum, 2009; Visser et al., 1999), de l'hippocampe (Sullivan, 2003; Sullivan and Pfefferbaum, 2009; Visser et al., 1999 ; mais non retrouvé dans l'étude de

(Colchester et al., 2001; Squire et al., 1990) et des thalami (Colchester et al., 2001; Pitel et al., 2012; Segobin et al., 2019; Sullivan and Pfefferbaum, 2009; Visser et al., 1999). L'atteinte thalamique affecte à la fois le noyau dorso-médian et le noyau antérieur. L'atteinte de ce dernier serait spécifique aux patients SK (Segobin et al., 2019; **Figure 7 partie C)**.

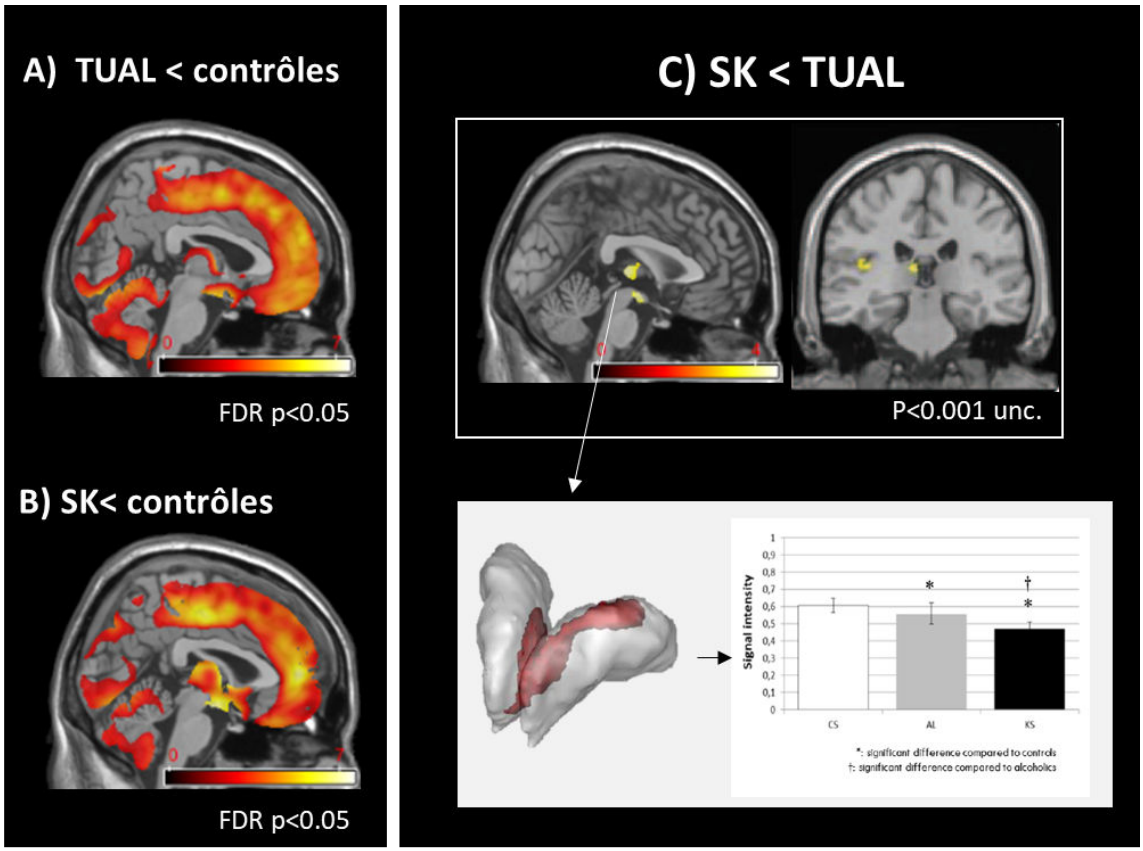


Figure 7 : Atteintes cérébrales structurales de la substance grise (SG) chez les patients TUAL et SK.

*Profil d'atteinte de la SG chez les patients TUAL (**A**) et SK (**B**) comparés à des sujets contrôles. Sévérité des atteintes de SG chez les patients SK comparés aux patients TUAL (**C**). Adaptée de Pitel et al., 2012*

2.2.2 *Atteintes structurales de la substance blanche*

L'IRM permet également d'étudier les modifications structurales de la SB en étudiant soit la densité ou le volume de SB (macrostructure) ou bien l'intégrité des faisceaux de SB (microstructure) à l'aide l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI). La DTI est une technique issue de l'IRM fournissant des informations sur la distribution et la mobilité des molécules d'eau dans le cerveau. Son intérêt réside dans la possibilité de mesurer des anomalies de la microstructure cérébrale, en amont de changements macrostructuraux observables (Pfefferbaum et al., 2006). La mesure la plus utilisée est l'anisotropie fractionnelle (FA), valeur qui tend vers 1 dans la substance blanche lorsqu'il y a une orientation prédominante des fibres (par exemple dans le corps calleux). Une valeur de FA faible chez une population clinique témoigne d'une altération de l'intégrité des fibres de SB, consécutive à la présence d'une démyélinisation et d'une altération de l'intégrité axonale (Pfefferbaum et al., 2006).

- **Travaux menés chez les patients TUAL**

Les patients TUAL abstinents présentent une diminution du volume global de SB (Demirakca et al., 2011; Pfefferbaum et al., 2001b). Certaines régions seraient plus spécifiquement altérées comme le pont (Mechtcheriakov et al., 2007), le cervelet (Mechtcheriakov et al., 2007; Pitel et al., 2012), la partie antérieure du corps calleux (Pitel et al., 2012) ainsi que le gyrus para-hippocampiques (Jang et al., 2007). Par ailleurs, des modifications de la microstructure de la SB sont rapportées dans le corps calleux (Pfefferbaum and Sullivan, 2005), le forceps frontal, la capsule interne et externe, la corona radiata, le fornix, le cingulum (Harris et al., 2008), le faisceau longitudinal et le cervelet (Chanraud et al., 2009; De Santis et al., 2019; Fritz et al., 2019; Monnig et al., 2013; Segobin et al., 2015 ; **Figure 8 partie A)**. L'ensemble de ces altérations participe à une diminution de la connectivité

structurale entre le diencéphale et le pont (Chanraud et al., 2009b), mais également fronto-limbiques (Yeh et al., 2009).

Les études longitudinales suggèrent qu'une récupération des atteintes de la microstructure de la SB semble possible dans l'année suivant l'arrêt des consommations d'alcool (De Santis et al., 2019; Durazzo et al., 2017; Pfefferbaum et al., 2014).

- **Travaux menés chez les patients SK**

Chez les patients SK, une diminution de la densité de SB est observée dans le pont, la partie antérieure du vermis cérébelleux, le corps calleux, le cingulum, le fornix et les pédoncules cérébelleux est observée comparés à des sujets contrôles (Pfefferbaum et al., 2000; Pitel et al., 2012, 2009; Sullivan and Pfefferbaum, 2009). Les études sont plus rares concernant la microstructure de la SB (Nahum et al., 2015; Segobin et al., 2015). Une étude menée dans notre laboratoire a mis en évidence que les patients SK présenteraient des anomalies au sein du noyau antérieur de la capsule interne, du cingulum, du fornix, des pédoncules cérébelleux en comparaison aux sujets contrôles (Segobin et al., 2015 ; **Figure 8 partie B)**.

Seule l'atteinte des fibres du corps calleux et de la partie antérieure de la corona radiata était plus sévère chez les patients SK comparés aux patients TUAL (Segobin et al., 2015 ; **Figure 8 partie C)**.

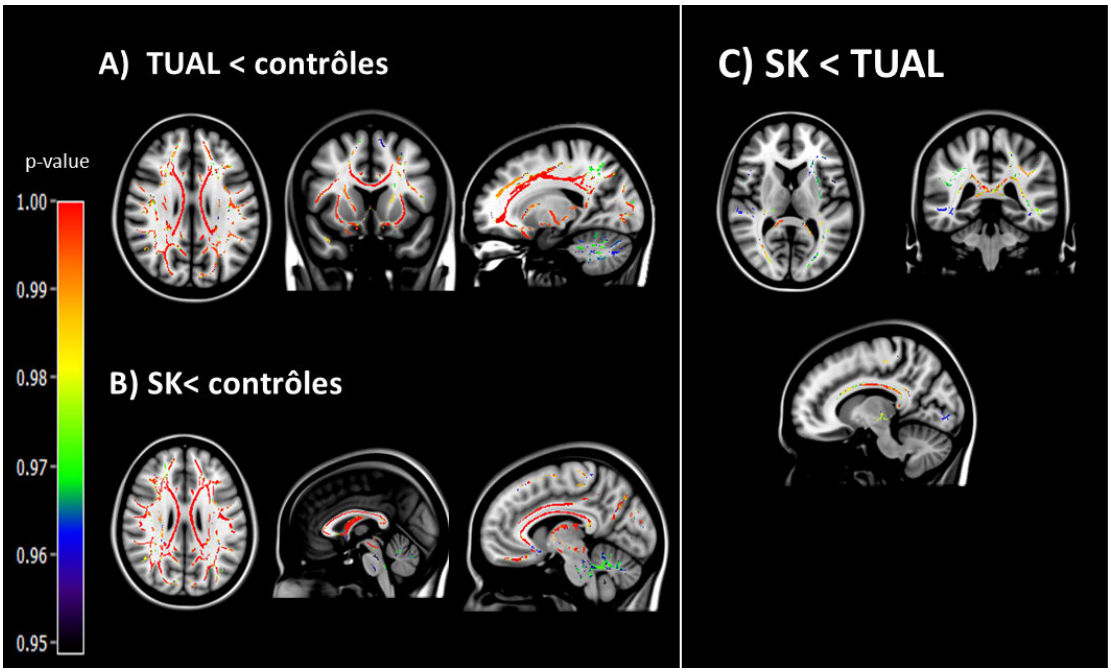


Figure 8 : Atteintes cérébrales de la substance blanche (SB) chez les patients TUAL et SK.

*Profil d'atteinte de la SB chez les patients TUAL (**A**) et SK (**B**) comparés aux sujets contrôles. Sévérité des atteintes de SB chez les patients SK comparés aux patients TUAL (**C**). Adaptée de Segobin et al., 2015*

2.2.3 *Conséquences des atteintes structurales sur deux réseaux cérébraux fonctionnels*

Les atteintes cérébrales structurales précédemment décrites entraînent le dysfonctionnement de différents circuits cérébraux, dont le circuit fronto cérébelleux (CFC) et le circuit de Papez (CP). Cette section a pour objectif de décrire ces deux circuits d'un point de vue anatomique, leur implication dans le fonctionnement cognitif et leurs altérations respectives chez les patients TUAL et SK.

- *Le circuit fronto-cérébelleux*

Le circuit fronto-cérébelleux (CFC ; **Figure 9, partie A**) comprend principalement le cortex frontal, le thalamus, le cervelet et le pont (Kelly and Strick, 2003). Il est constitué de deux boucles parallèles et indépendantes. La première est la boucle motrice, impliquant le cervelet antérieur (vermis IV, V et VI) et les régions frontales motrices (Biswal et al., 1995). La seconde boucle constitue la boucle exécutive impliquant le cervelet postérieur (lobules VII, VIII, Crus I et Crus II) et le cortex préfrontal (aires de Broadmann 9 et 46). Le pont et le thalamus constituent des relais pour ces deux boucles du CFC. Concernant la connectivité structurale, les pédoncules cérébelleux supérieurs permettraient le transfert des informations entre le cervelet et le thalamus. Ce dernier est connecté au cortex frontal par la partie antérieure de la capsule interne et de la corona radiata. Les fibres corticopontines interviendraient dans la relation entre le cortex frontal et le pont. Enfin, ce dernier serait connecté au cervelet via les pédoncules cérébelleux moyens. Sur le plan neuropsychologique, la boucle motrice serait impliquée dans le contrôle de la marche et de l'équilibre (Sullivan et al., 2010, 2006; Sullivan, 2003). La boucle exécutive participerait quant à elle au fonctionnement exécutif et à la mémoire de travail (Marvel and Desmond, 2010; Pfefferbaum et al., 2001a; Salmi et al., 2010).

Des études ont montré que les altérations cérébrales structurales observées au sein du CFC seraient les meilleurs prédicteurs de l'atteinte exécutive chez les patients TUAL (Chanraud et al., 2007; Nakamura-Palacios et al., 2014; Sullivan, 2003; Zahr et al., 2017). Plus précisément, l'atteinte thalamique et cérébelleuse (Chanraud et al., 2007), ainsi qu'une diminution de 18% des fibres du mésencéphale (Chanraud et al., 2009b) ont été associées à l'atteinte exécutive et de la mémoire de travail chez les patients TUAL.

- *Le circuit de Papez*

Le circuit de Papez (CP ; **Figure 9, partie B ;** Papez, 1937) est constitué de l'hippocampe, du thalamus, des corps mamillaires et du gyrus cingulaire. Les corps mamillaires sont connectés à la partie antérieure du thalamus via le faisceau mamillo-thalamique. Les informations transitent ensuite du thalamus vers le gyrus cingulaire via la capsule interne. Le cingulum connecte le gyrus cingulaire au cortex entorhinal et à l'hippocampe, qui transmettent l'information aux corps mamillaires via le fornix. Le CP est majoritairement impliqué dans les fonctions mnésiques et notamment la mémoire épisodique (Aggleton et al., 2016).

Les nœuds et les connexions de ce réseau sont altérés par la consommation chronique et excessive d'alcool (Pitel et al., 2012; Segobin et al., 2019, 2015). Chez les patients TUAL, l'atteinte de la microstructure cérébrale serait davantage responsable de la diminution des performances en mémoire épisodique (Chanraud et al., 2009b) que la diminution de volume dans les différentes régions formant le CP. Par ailleurs, certaines études révèlent que les performances de mémoire épisodique seraient corrélées à l'intégrité du cingulum et du fornix, conduisant à une interruption de la propagation des informations au sein du CP (Pfefferbaum et al., 2009; Schulte et al., 2010; Trivedi et al., 2013).

- *Le rôle particulier du thalamus au sein de ces deux réseaux*

Le thalamus est donc une région clé à la fois du CFC et du CP. Bien que cette région cérébrale soit plus sévèrement altérée chez les patients SK comparé aux patients TUAL (Pitel et al., 2012), les répercussions fonctionnelles sur ces deux réseaux semblent différentes. En effet, l'atteinte thalamique entraine un dysfonctionnement sévère du CP, responsable de

l'amnésie du SK, alors qu'elle ne résulte qu'en un dysfonctionnement léger à modéré du CFC associé à des troubles moteurs et exécutifs similaires chez les patients SK et TUAL.

Deux explications complémentaires peuvent être proposées. La première correspond au fait que d'autres régions contribueraient au développement de l'amnésie chez les patients SK, notamment l'atteinte des corps mamillaires (Harding, 2000; Harper et al., 1998; Kril and Harper, 2012). La seconde serait que les noyaux composant le thalamus seraient impliqués et atteints différentiellement suivant le réseau et la forme clinique. Une étude récente à laquelle j'ai participé dans le laboratoire a mis en évidence que l'atteinte de ces noyaux serait différente selon les patients TUAL ou SK. Plus précisément, l'atteinte structurale du noyau médiodorsal serait présente à la fois chez les patients TUAL et SK, conduisant à la présence d'anomalies similaires au sein du CFC. La déconnexion entre le thalamus et l'hippocampe, observée chez les TUAL et les SK, était associée une atrophie du noyau antérieur uniquement chez les patients SK, suggérant un rôle clé du noyau antérieur dans l'amnésie du SK (Segobin et al., 2019 ; **voir Annexe 1.2.1)**.

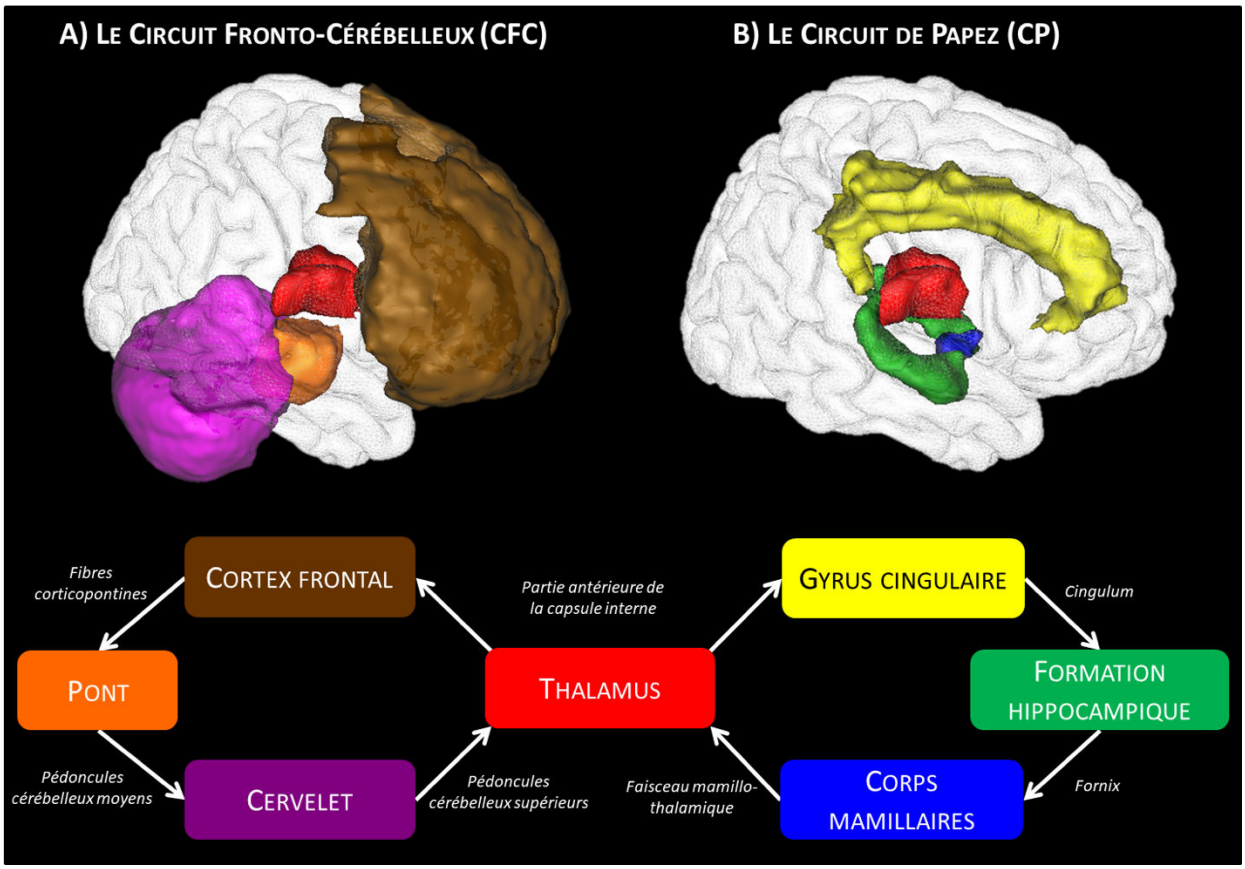


Figure 9 : Illustration des régions et des fibres participant à l'organisation du circuit Fronto-Cérébelleux (CFC) et du circuit de Papez (CP).

Adaptée de Pitel et al., 2015.

Grâce aux différents travaux ayant comparé les patients TUAL et SK, les études menées ces dernières années en neuroimagerie structurale contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques responsables de l'amnésie des patients SK (Pitel et al., 2012; Segobin et al., 2019, 2015). Par ailleurs, ces travaux ont mis en évidence l'existence d'un sous-groupe de patients TUAL présentant des anomalies cérébrales similaires aux patients SK, représentant donc des patients « *à risque* » de développer des complications neurologiques. En utilisant une méthode de classification, Pitel et al., 2012 ont ainsi mis en évidence que les patients TUAL présentant un volume thalamique inférieur à 2 écart-type de celui des sujets

contrôles étaient catégorisés par l'algorithme dans le même groupe que les patients SK. En utilisant le même type d'analyse de classification, Segobin et al., 2015 ont mis en évidence que le cingulum et le fornix représenteraient deux faisceaux de substance blanche dont l'altération pourrait être similaire entre certains patients TUAL et les patients SK. Ces patients pourraient être identifiés sur la base de la présence de certains signes cliniques, tels que la présence de signes d'EGW (Pitel et al., 2011; Zahr and Sullivan, 2008) mais également neuropsychologiques sur la base de performances particulièrement déficitaires en mémoire épisodique (Pitel et al., 2008).

Des études sont encore nécessaires afin de mieux préciser les variables cliniques, neuropsychologiques et cérébrales contribuant au développant d'un SK, afin d'adopter des prises en charge spécifiques pour ces patients et limiter le développement de complications neurologiques sévères.

2.3 NEUROPSYCHOLOGIE DU TUAL AVEC OU SANS SK

Les études menées depuis plus de deux siècles ont contribué à une meilleure description des atteintes neuropsychologiques liées à la consommation chronique et excessive d'alcool. Les travaux réalisés chez les patients SK ont précisé les spécificités cognitives de ce syndrome comparativement au TUAL sans SK. Par ailleurs, la présence de troubles cognitifs chez les patients TUAL est à ce jour bien documentée, suggérant la présence d'un continuum vers les formes neurologiques sévères comme le SK. Après la période aigüe de sevrage, 50 à 80% des patients TUAL présenteraient des troubles cognitifs, qualifiés de légers à modérés (Oscar-Berman and Marinković, 2007; Sullivan et al., 2000b; Vabret et al., 2013) car se situant à environ un écart-type en dessous de la moyenne des sujets contrôles, quel que soit le domaine neuropsychologique considéré (Goldstein et al., 2004). Différentes sphères cognitives peuvent être altérées chez les patients, à savoir les fonctions attentionnelles, exécutives, mnésiques mais également les capacités de cognition sociale. Une hétérogénéité importante existe entre les patients TUAL, se traduisant par des troubles de nature et de sévérité différentes.

Dans cette partie, nous présenterons les atteintes cognitives chez les patients TUAL et SK, en nous focalisant sur les fonctions attentionnelles, exécutives, la mémoire de travail ainsi que sur les capacités de mémoire épisodique.

2.3.1 *Fonctions attentionnelles*

Les fonctions attentionnelles ont été peu explorées chez les patients TUAL (Stavro et al., 2013). Des résultats divergents sont observés concernant la vitesse de traitement. En effet, certaines études rapportent une préservation de la vitesse de traitement chez les patients TUAL

quand elle est évaluée à l'aide la planche A du *Trail Making Test*, la planche de dénomination du test de Stroop, le temps de latence à la tour de Londres et la planche A du Hayling Test (Noël et al., 2001) ou bien encore à l'aide d'épreuves offrant l'évaluation du temps de réaction (Brion et al., 2017a). Toutefois, ce résultat n'est pas toujours retrouvé (Nowakowska-Domagała et al., 2017).

Des résultats divergents sont également rapportés concernant les capacités d'attention divisée et d'attention sélective, pouvant être liés à des différences à la fois conceptuelles et méthodologiques entre les études (Maurage et al., 2014; Tedstone and Coyle, 2004). En effet, en se basant sur le modèle attentionnel de Petersen et Posner (2012), les travaux de Maurage et al. (2014) suggèrent que les troubles attentionnels retrouvés dans le TUAL seraient consécutifs à une altération du contrôle exécutif de l'attention. En d'autres termes, les patients seraient dans l'incapacité de détecter le conflit cognitif et de le surpasser. Enfin, la présence d'un biais attentionnel a été observé chez les patients TUAL, se manifestant par la tendance à avoir une attention dirigée vers les items liés à l'alcool (Noël et al., 2005).

2.3.2 *Fonctions exécutives*

- **Travaux menés chez les patients TUAL**

Les fonctions exécutives correspondent à des fonctions cognitives de haut niveau permettant de diriger nos actions vers un but et de s'adapter à des situations nouvelles ou non routinières, en particulier quand les habiletés cognitives sur-apprises ne suffisent plus (Godefroy, 2003). L'atteinte des fonctions exécutives est la plus fréquemment retrouvée chez les patients TUAL, avec environ 2/3 des patients qui présentent des performances altérées (Brion et al., 2017a; Ihara et al., 2000).

Les patients TUAL présentent des résultats inférieurs aux sujets contrôles au *Trail Making Test*, évaluant les capacités de flexibilité mentale réactive et de *shifting* (Loeber et al., 2010; Moriyama et al., 2002; Noël et al., 2012, 2001; Oscar-berman et al., 2009; Zinn et al., 2004). De plus, des difficultés de flexibilité mentale sont retrouvées lors d'épreuves telles que le *Wisconsin Card Sorting Test* où les patients présentent des persévérations, des difficultés de conceptualisation et d'inhibition des réponses automatiques (Chanraud et al., 2007; Fama et al., 2004; Oscar-berman et al., 2009; Ratti et al., 2002; Sullivan et al., 1993). Une altération des capacités de flexibilité mentale spontanée et de génération de stratégies de recherche est également rapportée à l'aide des tâches de fluences verbales et visuelles (Fama et al., 2004; Oscar-berman et al., 2009; Pitel et al., 2007). Des difficultés d'inhibition sont apparentes tant lors de la passation d'épreuves verbales que visuelles, comme en témoignent des temps de réponses supérieurs aux sujets contrôles lors du *Hayling Test* (inhibition verbale ; (Noël et al., 2012, 2001)) ou au test de Stroop (inhibition visuelle, (Noël et al., 2012, 2001; Pitel et al., 2007; Ratti et al., 2002; Schulte et al., 2012; Tedstone and Coyle, 2004)). Par ailleurs, une altération des capacités d'anticipation et de planification à l'épreuve de la tour de Londres est également décrite (Noël et al., 2001). Des difficultés de prise de décision sont rapportées chez les patients TUAL lors d'une épreuve de *Gambling*, se traduisant par une tendance à adopter un comportement à risque en ne tenant pas compte des conséquences futures de leurs actions (Le Berre et al., 2014). Ces déficits exécutives sont apparentes lors de l'utilisation d'épreuves informatisées évaluant précisément les capacités de mise à jour, de shifting et d'inhibition selon le modèle de Miyake (Brion et al., 2017a; Miyake and Friedman, 2012) ou bien lors de l'utilisation de batteries écologiques d'évaluation des fonctions exécutives (Moriyama et al., 2002).

Les fonctions exécutives sont impliquées dans certaines composantes de la mémoire de travail. Cette dernière correspond à une mémoire à court terme permettant le stockage

temporaire et la manipulation d'information (Baddeley and Hitch, 1974). La mémoire de travail participe à la réalisation de tâche cognitives complexes telles que le raisonnement ou bien les apprentissages. Selon Baddeley, la mémoire de travail est composée de l'administrateur central (équivalent aux fonctions exécutives) et de trois systèmes esclaves (Baddeley & Hitch 1974) : la boucle phonologique (évaluée à l'aide des empans endroits), le calepin visuo-spatial (évalué à l'aide des empans visuo-spatiaux) et le buffer épisodique (évalué à l'aide de tâches d'empan multimodal). Au-delà de l'altération de l'administrateur central, les patients TUAL présenteraient également une altération du fonctionnement des système esclaves (Beatty, 1995; Kopera et al., 2012; Pitel et al., 2007; Sullivan et al., 2000b).

Les études longitudinales ont mis en évidence qu'il existerait une récupération partielle ou totale des fonctions exécutives et de la mémoire de travail au cours de la première année d'arrêt des consommations d'alcool (Petit et al., 2017; Stavro et al., 2013).

- **Travaux menés chez les patients SK**

Bien que le SK soit classiquement identifié comme un syndrome affectant principalement les capacités mnésiques, l'atteinte exécutive fait partie du tableau neuropsychologique, au second plan après l'amnésie (Brion et al., 2014; Moerman-van den Brink et al., 2019; Van Oort and Kessels, 2009).

Les patients SK présenteraient une altération de la flexibilité mentale, évaluée à l'aide de tâches de fluences verbales (Pitel et al., 2008), du Trail Making Test (Maharasingam et al., 2013; Oscar-Berman et al., 2004), ou lors d'épreuves de catégorisation (Kessels et al., 2008; Moerman-van den Brink et al., 2019). Concernant l'inhibition, les résultats divergent. En effet, les patients SK présenteraient des performances déficitaires lors du test de Stroop (El Haj and

Nandrino, 2018) mais ne différeraient pas des sujets contrôles lors d'épreuves informatisées (*Anti-saccade Task* and *Stop Signal task* ; Moerman-Van Den Brink et al., 2019). Ces divergences peuvent s'expliquer par des aspects méthodologiques et par des différences cliniques entre les patients, notamment le délai d'abstinence, connu pour influencer les performances cognitives (Ritz et al., 2016b). Les capacités de mise à jour sont également altérées à l'épreuve du *N-Back* (Moerman-van den Brink et al., 2019; Pitel et al., 2008). Enfin, les patients SK présenteraient une altération des capacités de planification (Beaunieux et al., 1998). Ces déficits sont également observables lors de l'utilisation de la batterie globale d'évaluation écologique des FE (Kessels et al., 2008; Maharasingam et al., 2013; Van Oort and Kessels, 2009) et sont en accord avec certains signes cliniques des patients SK, à savoir l'apathie, la désinhibition, et la présence de persévérations (Oscar-Berman et al., 2004).

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'évolution du fonctionnement exécutif avec le maintien de l'abstinence chez un groupe de patients SK suivi en longitudinal.

- **Comparaison entre les patients TUAL et SK**

Les études ayant directement comparé les patients TUAL et SK concernant les fonctions exécutives sont peu nombreuses. Si certaines rapportent une altération exécutive globale plus sévère chez les patients SK que chez les patients TUAL (Maharasingam et al., 2013), d'autres suggèrent des différences selon le type de fonction exécutive (Brion et al., 2014). Ainsi, une atteinte plus sévère chez les patients SK a été rapportée lors d'épreuves évaluant la flexibilité mentale (Maharasingam et al., 2013 ; Brokate et al., 2003) et la mise à jour (Pitel et al., 2008)). Toutefois, les études ayant évalué les capacités d'inhibition (Pitel et al., 2008) et de stratégies de recherche en mémoire (Brokate et al., 2003) rapportent des atteintes comparables entre les TUAL et le SK, confirmées par une analyse des profils individuels (Pitel et al., 2008). Il ne

semble donc pas pertinent de distinguer un patient TUAL d'un patient SK sur la base des performances exécutives.

2.3.3 *Mémoire épisodique*

La mémoire épisodique est définie comme le système en charge de l'encodage, du stockage et de la récupération des évènements personnellement vécus, situés dans un contexte spatio-temporel d'acquisition précis. La mémoire épisodique offre la capacité de revivre les expériences passées et de se projeter dans le futur. Elle est associée à un état de conscience bien particulier, nommé conscience autonoétique qui est l'impression de revivre les événements vécus et de voyager mentalement dans le temps (Tulving, 2001; Wheeler et al., 1997).

- **Travaux menés chez les patients TUAL**

Bien que l'atteinte exécutive soit prépondérante chez les patients TUAL, une atteinte conjointe de la mémoire épisodique est observée chez un tiers des patients (Ihara et al., 2000). Les études se sont majoritairement intéressées aux capacités d'apprentissage en mémoire à long terme à la fois à l'aide d'épreuves verbales (apprentissage d'une liste de mots) et non verbales (association nom/visage, rappel de la figure complexe de Rey ; Beatty et al., 1995; Fama et al., 2004; Nixon and Bowlby, 1996; Noël et al., 2012; Pitel et al., 2007; Zinn et al., 2004).

Les difficultés observées seraient la conséquence d'une atteinte des capacités de récupération en mémoire épisodique, expliquée par la présence de difficultés de mise en place de stratégies efficaces lors de l'encodage et de la récupération des informations (Noël et al., 2012). Toutefois, les études rapportent également la présence de déficits de rappel du contexte spatio-temporel d'acquisition des souvenirs (Pitel et al., 2008, 2007), accompagné d'un altération de l'état de conscience associé à la récupération du souvenir (Pitel et al., 2008, 2007).

L'ensemble de ces données suggère que l'atteinte de la mémoire épisodique chez les patients TUAL serait non seulement liée à un défaut de récupération des informations, mais également à la présence de troubles authentiques liés à un défaut d'encodage des souvenirs.

- **Travaux menés chez les patients SK**

Le SK est classiquement décrit comme un déficit disproportionné de la mémoire épisodique comparé aux autres sphères cognitives (Kopelman et al., 2009). Cette pathologie est caractérisée au premier plan par la présence d'une amnésie antérograde également appelée oubli à mesure (Korsakoff, 1889). Pour certains auteurs, l'amnésie antérograde des patients SK serait liée à un défaut d'encodage du contexte spatio-temporel d'acquisition des souvenirs (Arts et al., 2017; Kessels and Kopelman, 2012; Kopelman et al., 1997), ayant pour conséquences des difficultés de mémoire de la source (Brion et al., 2017b; Kessels and Kopelman, 2012). Cette dernière correspondrait à un élément central du rappel des souvenirs épisodiques, permettant de reconstituer les aspects contextuels des expériences passées. Les différentes composantes de la mémoire épisodique seraient affectées dans le SK : les capacités d'encodage, de récupération, de mémoire contextuelle et de conscience autonoétique (Pitel et al., 2008).

La présence d'une amnésie rétrograde de sévérité variable est également rapportée chez les patients SK, affectant à la fois les connaissances sémantiques et autobiographiques de ces patients (Kopelman et al., 1997). L'amnésie rétrograde des patients SK peut s'étendre à plusieurs années, et suivrait le gradient temporel de Ribot. En effet, les souvenirs encodés durant l'enfance sont la plupart du temps conservés au détriment des souvenirs des plus récents.

- **Comparaison entre les patients TUAL et SK**

Peu d'études ont directement comparé les atteintes de la mémoire épisodique chez les patients TUAL et SK. Comparés aux patients TUAL, les patients SK présentent systématiquement des difficultés plus sévères pour chacune des composantes de la mémoire épisodique. Toutefois, le profil de performance entre les deux formes cliniques est qualitativement assez proche (Pitel et al., 2008) avec pour principale spécificité des patients SK un déficit disproportionné des capacités d'encodage (Pitel et al., 2008). A l'aide d'une analyse des performances individuelles de chaque patient, les auteurs ont mis en évidence que certains patients TUAL présenteraient des performances proches de celles des patients SK.

Ces données confirment l'hypothèse d'un continuum de sévérité au sein des atteintes de mémoire épisodique allant de troubles légers à modérés dans le TUAL, jusqu'à des atteintes sévères chez les patients SK. Les spécificités de l'amnésie des patients SK reposeraient sur la sévérité des atteintes et le déficit disproportionné des processus d'encodage (Pitel et al., 2008).

2.4 LES FACTEURS CONTRIBUANT AUX ATTEINTES CEREBRALES ET COGNITIVES CHEZ LES PATIENTS TUAL.

Les atteintes cérébrales et les troubles cognitifs sont particulièrement hétérogènes chez les patients TUAL. Selon l'étude d'Ihara et al. (2000), il y aurait quatre profils d'atteintes, en fonction de l'altération des capacités intellectuelles, exécutives et mnésiques. Le profil le plus courant (deux tiers des patients) serait caractérisé par des patients présentant au premier plan un syndrome dysexécutif. Le second profil consisterait en l'altération conjointe du fonctionnement exécutif et mnésique. Le troisième profil serait caractérisé par une altération cognitive globale. Enfin, 20% des patients ne présenteraient pas d'atteinte cognitive selon cette étude. L'existence de ces différents profils a été confirmée lors d'une étude plus récente montrant que 78% des patients TUAL présentaient l'altération d'au minimum une fonction cognitive et seuls 22% ne présentaient pas de déficit (Vabret et al., 2013). A l'heure actuelle, un champ de recherche vise à identifier les facteurs pouvant influencer la topographie et la nature des lésions cérébrales ainsi que la sémiologie des troubles cognitifs associés au TUAL.

L'intérêt clinique d'une telle approche serait de prévenir le développement d'atteintes cérébrales et cognitives à l'aide d'une vigilance et d'une prise en charge accrue de certains facteurs (par exemple les anomalies biologiques ou bien la présence d'une dépendance tabagique). Par ailleurs, la prise en compte de l'existence de certaines variables cliniques chez les patients permettrait de personnaliser les prises en charge proposées aux patients et de les orienter vers des filières de soins adaptées si nécessaire. La partie suivante aura pour objectif de détailler les facteurs explicatifs de la présence et de la sévérité des atteintes cérébrales (**Figure 10**) et cognitives chez les patients TUAL.

2.4.1 *Les facteurs démographiques*

A durée de dépendance et à quantité totale d'alcool consommée sur la vie entière identiques, les patients TUAL les plus âgés auraient des altérations cérébrales plus sévères dans le cortex frontal et la région hippocampique (Bjork et al., 2003; Zou et al., 2018), ainsi qu'une atteinte plus importante de la SB (Monnig et al., 2015; Pfefferbaum et al., 2009). Les femmes seraient également plus sensibles aux effets neurotoxiques de l'alcool que les hommes, notamment concernant la microstructure du corps calleux et des régions fronto-temporales (Hommer, 2003; Mann et al., 2005; Monnig et al., 2015; Pfefferbaum et al., 2006; Ruiz et al., 2013).

Même si ces résultats ne sont pas systématiquement retrouvés (Demirakca et al., 2011), ces travaux sont en accord avec les études neuropsychologiques témoignant de l'effet de l'âge (Oscar-Berman et al., 2004, 1997; Zinn et al., 2003), du sexe (Nolen-Hoeksema, 2004) et du niveau socio-culturel (Bates et al., 2002) sur les performances cognitives chez les patients TUAL.

2.4.2 *L'histoire addictologique*

Chez les patients TUAL, la quantité d'alcool consommée aurait un effet délétère sur l'atrophie cérébrale globale, l'atteinte du cortex frontal (gyrus frontal moyen et orbito-frontal), du gyrus fusiforme et des structures limbiques (le thalamus, l'hippocampe et le gyrus parahippocampique, l'amygdale, le noyau accumbens, le globus pallidus), ainsi que sur la diminution de SB (Mackey et al., 2019; Rolland et al., 2019; Yang et al., 2016; Zou et al., 2018). L'ancienneté des consommations aurait un impact négatif sur les volumes de SG et de SB (Bjork et al., 2003), notamment sur le cortex frontal supérieur et moyen (Bae et al., 2016; Fortier et al., 2014), le cortex temporal supérieur (Rolland et al., 2019) et le striatum (Yang et al., 2016). Par ailleurs, l'âge de la première consommation d'alcool serait lié à l'atrophie du

cervelet, du pont et des régions frontales (Chanraud et al., 2007) et l'âge de début du TUAL serait corrélé à l'atteinte hippocampique (De Bellis et al., 2000). Cette structure cérébrale serait particulièrement sensible aux effets neurotoxiques de l'alcool notamment durant l'adolescence.

Selon certaines études, l'histoire addictologique contribuerait aux atteintes exécutives et mnésiques (Maurage et al., 2014; Ryback, 1971; Sullivan et al., 2000b; Zinn et al., 2004). Toutefois, ces résultats ne sont pas retrouvés dans l'ensemble des études (Cardenas et al., 2007b; Chanraud et al., 2009a; Demirakca et al., 2011; Durazzo et al., 2011).

La consommation chronique de tabac, associée à la consommation d'alcool, résulterait en une diminution de volume de SG et de SB dans les régions pariéto-temporales (Gazdzinski et al., 2008) ainsi qu'à des déficits attentionnels et mnésiques (Gazdzinski et al., 2008).

2.4.1 *L'histoire familiale d'alcoolisation*

Des anomalies cérébrales structurales ont été rapportées chez les adultes présentant une histoire familiale d'alcoolisation positive, c'est-à-dire lorsque ces personnes ont au moins un parent au premier degré (père, mère, frère ou sœur) souffrant d'un TUAL. En comparaison à des adultes présentant une histoire familiale d'alcoolisation négative, des volumes cérébraux inférieurs ont été identifiés dans le cortex frontal, le gyrus cingulaire, l'insula, les noyaux accumbens (Filippi et al., 2019) mais également au sein de l'amygdale (Dager et al., 2015) et du gyrus parahippocampique (Sjoerds et al., 2013), chez les adultes présentant une histoire familiale d'alcoolisation positive. Sur le plan neuropsychologique, des performances inférieures lors d'épreuves évaluant les fonctions exécutives (Acheson et al., 2009; Gierski et al., 2013; Lovallo et al., 2006) ont été rapportées.

2.4.2 *La répétition des sevrages*

Comme précédemment décrit (**section 2.1.4.1**), le sevrage d'alcool est neurotoxique du fait de l'hyperglutamatergie (De Witte et al., 2003). En dehors des complications sévères du sevrage (crises convulsives et *delirium tremens*), les effets du sevrage ont été évalués via la répétition du nombre d'épisodes de sevrage. Les études suggèrent que les patients TUAL ayant réalisé de multiples sevrages (> 2 sevrages au cours de leur vie) présenteraient une atteinte frontale plus importante et des troubles exécutifs (flexibilité mentale et des capacités de prise de décision) plus sévères que ceux ayant réalisé un seul sevrage; Duka et al., 2011; Loeber et al., 2010).

A l'heure actuelle, aucune étude ne s'est intéressée, en dehors de tout contexte de complications sévères de sevrage, à l'effet de la sévérité du sevrage sur les atteintes cérébrales et cognitives observées en début d'abstinence.

2.4.3 *Les mesures biologiques*

- **La carence en thiamine (vitamine B1)**

La présence d'une carence en thiamine (vitamine B1), associé à la consommation chronique d'alcool, correspond à l'étiologie la plus fréquente de l'EGW (Harper, 2009), pouvant conduire au développement d'un SK (Arts et al., 2017; Kopelman et al., 2009). Une carence en thiamine est fréquemment observée chez les patients TUAL (30-80%, (ThomsonBSC et al., 2009), liée à la fois à une modification qualitative et quantitative de l'alimentation des patients mais aussi aux interactions entre la consommation d'alcool et le métabolisme des nutriments. Plusieurs formes de thiamine sont présentes dans les tissus humains, dont la thiamine diphosphate (TDP). Cette dernière correspond à une forme physiologique active et représente 80% de la concentration totale en thiamine dans les tissus et le sang. La concentration de TDP peut être mesurée à partir d'un dosage sanguin.

Les liens entre la carence en thiamine et le fonctionnement cognitif ont été étudiés surtout au travers du syndrome de Korsakoff, suggérant qu'une carence en thiamine et/ou un défaut de métabolisme de la thiamine pourraient être responsables du développement d'un syndrome de Korsakoff et donc d'une amnésie (Arts et al., 2017; Kopelman et al., 2009). Chez les patients TUAL, une carence en thiamine a été associée à une réduction du volume cérébelleux (Maschke et al., 2005), des corps mamillaires et du thalamus (Harper, 2009; Martin et al., 2003). Par ailleurs, l'altération des marqueurs thiaminiques seraient liées à la sévérité des déficits neuropsychologiques (Coulbault et al., 2019; Pitel et al., 2011; Ritz et al., 2016a; Zahr and Sullivan, 2008).

- **<u>Les complications hépatiques</u>**

La présence d'une encéphalopathie hépatique chez certains patients constituant une complication neuropsychiatrique sévère de l'insuffisance hépatique et de la cirrhose. Elle est caractérisée par des symptômes neurologiques et psychiatriques incluant une altération des fonctions motrices et cognitives (exécutifs et mnésiques), une inversion du rythme veille-sommeil, et des troubles de la vigilance (Butterworth, 2014). En amont du développement de cette complication sévère, des modifications du fonctionnement hépatique constitueraient également un facteur contribuant aux atteintes neuropsychologiques chez les patients TUAL. Plus précisément, un niveau élevé de gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) contribuerait à la présence d'une atrophie corticale (Junghanns et al., 2004), à la diminution du volume global de SG et de SB (Chen et al., 2012) et à la présence de troubles exécutifs (Ritz et al., 2016a; Zahr and Sullivan, 2008). Ces données suggèrent donc le rôle d'une interaction foie-cerveau dans la physiopathologie des atteintes cérébrales et des troubles cognitifs liés à l'alcool.

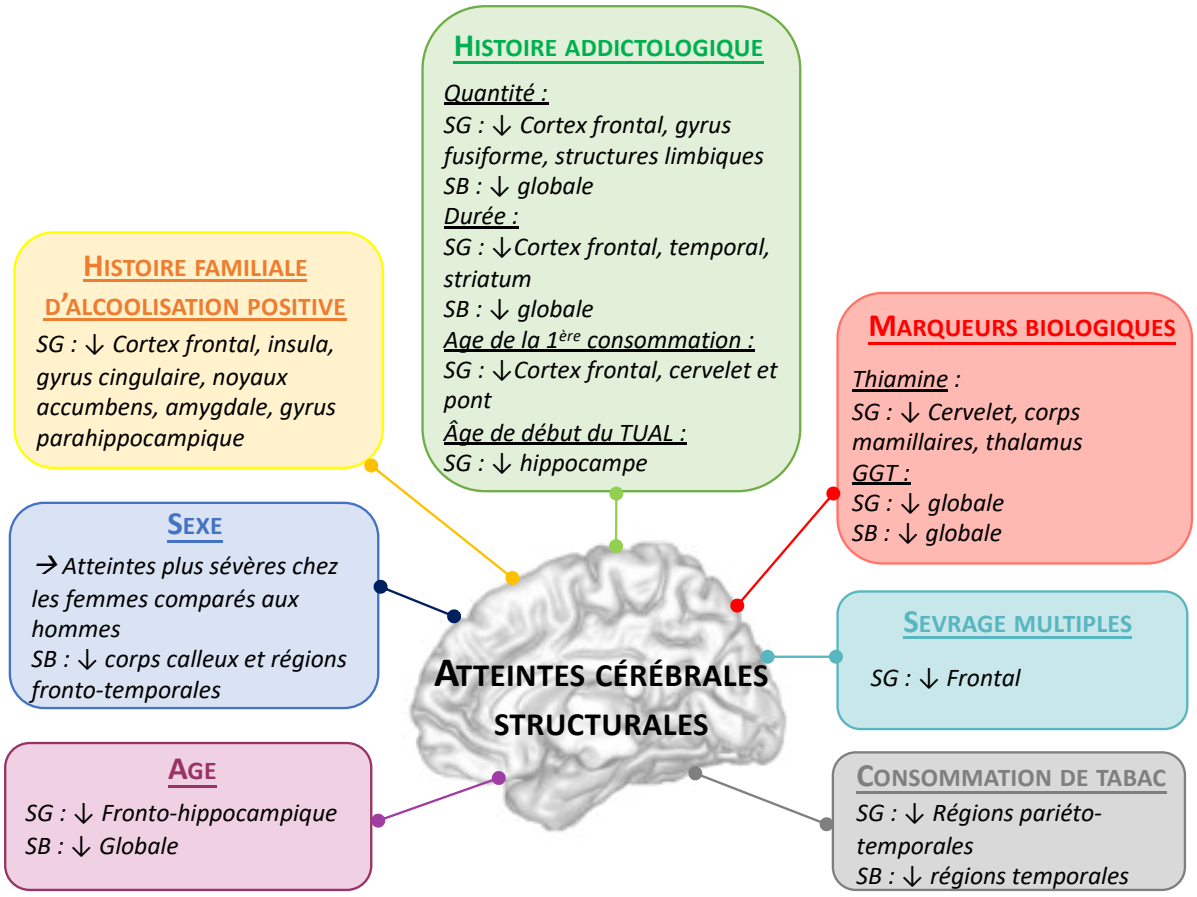


Figure 10 : Principales variables influençant le volume de substance grise (SG) et de l'intégrité de la substance blanche (SB) chez les patients TUAL récemment abstinents. *↓ : diminution de volume/perte d'intégrité comparés à des sujets contrôles. SG : substance grise ; SB : substance blanche.*

2.4.4 *Les troubles du sommeil*

Dans ce contexte d'identification des facteurs impliqués dans l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives chez les patients TUAL, nous apportons un intérêt particulier à une compréhension des effets des modifications sommeil. En effet, comme nous le décrirons dans la partie suivante (**section 2.6**), le sommeil est altéré chez les patients TUAL et SK alors même que nous savons désormais qu'il joue un rôle crucial dans la structure et le fonctionnement

cérébral. Toutefois, son implication dans la modulation des atteintes cérébrales et des troubles cognitifs chez les patients TUAL reste à ce jour peu documentée.

La partie suivante aura pour objectif de décrire l'organisation du sommeil et son rôle dans le fonctionnement cognitif et cérébral chez les individus.

2.5 SOMMEIL, STRUCTURE CEREBRALE ET FONCTIONNEMENT COGNITIF

2.5.1 *Définitions et organisation du sommeil*

Le sommeil est défini comme « un état physiologique se caractérisant par une perte de conscience temporaire et une diminution de la réactivité´ aux stimuli extérieurs » (Siegel, 2009). Il n'est pas un état unitaire, mais est constitué de deux grands stades caractérisés par des activités physiologiques spécifiques et des substrats cérébraux distincts (Maquet, 2000a). Chez l'Homme, on distingue principalement le sommeil lent (*Non-Rapid Eye Movement ;* NREM) et le sommeil paradoxal (*Rapid Eye Movement ;* REM). Le sommeil NREM est lui-même subdivisé en trois stades de profondeur croissante : le stade N1 (correspondant à la phase d'endormissement), le stade N2, et le stade N3 (appelé également sommeil lent profond). L'éveil se différencie des différentes phases de sommeil par des caractéristiques électrophysiologiques et des substrats cérébraux distincts.

- L'éveil

L'éveil, avec les yeux ouverts, se caractérise par une activité éléctroencéphalographique (EEG) rapide et désynchronisée. Les ondes sont diffuses et leur fréquence est comprise entre 12,5 et 30 Hz. Le tonus musculaire est soutenu à l'électromyogramme (EMG). Lorsque la personne est calme et ferme les yeux, la présence d'une activité´ oscillatoire *alpha* (8 à 12 Hz) est observée, surtout dans les régions postérieures.

- Le sommeil lent

Le sommeil lent se définit par des ondes de grande amplitude mais avec une moindre fréquence qu'à l'éveil ou lors du sommeil paradoxal. De manière générale, le tonus musculaire est relâché et la respiration régulière, reflétant la synchronisation progressive des populations neuronales. Comparé à l'éveil, l'activité cérébrale (mesurée en Tomographie par Emissions de Positons (TEP) ou en IRM fonctionnelle) est diminuée dans le pont, le thalamus, les ganglions de la base, le cervelet, le cortex préfrontal, le gyrus cingulaire antérieur et le précuneus (Maquet, 2000b; Maquet et al., 1990) et une augmentation est présente dans l'hippocampe (Nofzinger et al., 2002).

Le stade N1 est décrit comme un « état de somnolence », correspondant à une phase d'endormissement et constituant une transition entre l'éveil calme yeux fermés et le sommeil lent. Le stade N1 est caractérisé de manière prédominante par de l'activité thêta (4-7 Hz). Ce stade est également caractérisé par l'apparition de déflexions négatives et maximales au sommet du scalp appelées « *pointes vertex* ». Les mouvements oculaires sont amples et lents et le tonus musculaire est diminué.

Le stade N2 est constitué d'une activité « thêta » de fond et l'apparition épisodique de deux signatures électrophysiologiques reflétant une augmentation transitoire de l'activité de certaines régions cortico-sous-corticales: les fuseaux de sommeil (également appelés « *spindles* », correspondant à des courtes oscillations synchronisées entre 11-16 Hz d'une durée ≥ 0,5 secondes) et les complexes-K (correspondant à des décharges biphasiques de grande amplitude d'une durée ≥ 0,5 secondes). Les mouvements oculaires sont abolis et une baisse de la température corporelle et du rythme cardiaque est observée.

Durant le stade N2, l'apparition des fuseaux de sommeil reflèterait une activité transitoire des thalami, du cortex cingulaire antérieur, de l'insula, et du gyrus temporal supérieur (Schabus et al., 2007). Les complexes K correspondraient quant à eux à une activation au niveau des thalami, des régions frontales et temporales et insulaires (Caporro et al., 2012).

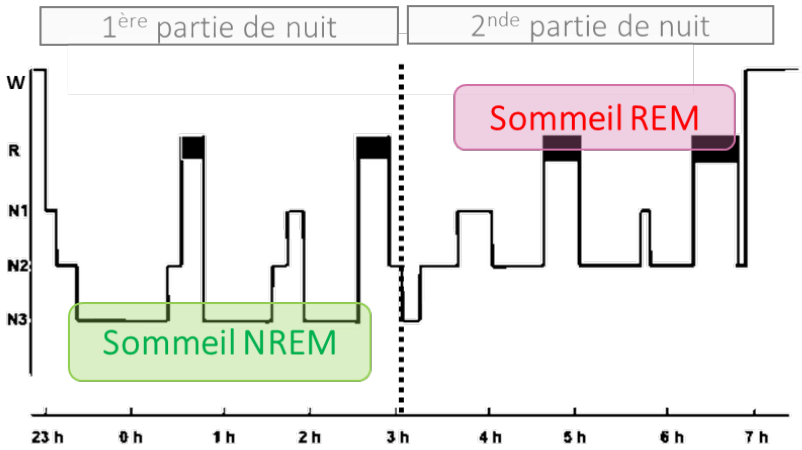
Le stade N3, également appelé sommeil lent profond (SLP ; « *slow waves sleep* »), est caractérisée par une activité corticale synchronisée constituée d'ondes lentes (activité « delta », 0,5-4 Hz) de grande amplitude (> 75μV). Les ondes lentes prennent leur origine au niveau de l'insula, du cortex préfrontal et cingulaire, puis se propagent vers les régions cérébrales postérieures incluant le gyrus parahippocampique, le cortex cingulaire postérieur et le précuneus (Dang-vu et al., 2008; Massimini et al., 2004; Murphy et al., 2009a). Une activité cérébrale plus importante a également été rapportée dans le pont et le cervelet (Dang-vu et al., 2008).

- Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal (SP) est défini par une activité EEG désynchronisée avec des fréquences mixtes (15-30 Hz) de faible amplitude (< 50 μV), la présence de mouvements oculaires rapides et une atonie musculaire. L'activité cérébrale diffère peu de l'éveil. Toutefois, des activités plus importantes ont été montrées dans le tegmentum mésopontin, le thalamus, le pont, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur, les régions temporo-occipitales contrastant avec la désactivation du cortex préfrontal dorsolatéral, de la partie postérieure du cortex cingulaire, du cortex pariétal inférieur et du précuneus (Maquet, 2000a; Maquet et al., 2005, 1996; Nofzinger et al., 2002).

Les phases de sommeil NREM et sommeil REM se succèdent durant la nuit selon des cycles ultradiens d'environ 90 minutes, comportant la succession de sommeil lent léger (stades N1 et N2), puis de sommeil lent profond, et enfin de sommeil paradoxal. Ces cycles de sommeil se répètent 4 à 6 fois au cours de la nuit. La première partie de nuit est majoritairement dominée par la présence de stade N3, alors que la deuxième partie de nuit est caractérisée par une augmentation de sommeil paradoxal, alternant avec des épisodes de stade N2 (Hartmann et al., 1966). Chez l'adulte ne présentant pas de pathologies du sommeil, le sommeil REM occupe 20 à 25% du temps total de sommeil, le SLP environ 15 à 20% et le stade N1 moins de 5%. Le reste de la nuit est occupé par du stade N2 (50-60% ; Berry et al., 2017 ; **Figure 11)**.

A



B

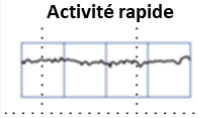
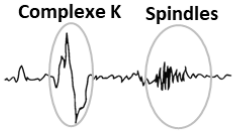
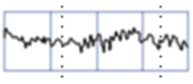
Caractéristiques	Eveil	Sommeil NREM		Sommeil REM
Activité cérébrale	Activité rapide 	Stade N2 : Complexe K Spindles 	Stade N3 : Ondes lentes	Activité rapide 
Mouvements oculaires	Yeux ouverts, mouvements oculaires rapides	Yeux fermés, absence de mouvement oculaire		Yeux fermés, mouvements oculaires rapides
Tonus musculaire	++	+		Aboli

Figure 11 : Organisation temporelle d'une nuit de sommeil (A) et principales caractéristiques électrophysiologiques des états de vigilance (B).

*La figure **A** est adaptée de Diekelmann et Born (2010) et la figure **B** est adaptée de Rauchs et al. (2010).*

2.5.2 *Évaluation du sommeil*

En pratique clinique, l'évaluation de la qualité du sommeil chez un patient débute par un interrogatoire clinique et l'utilisation de mesures subjectives, afin d'apprécier la nature (difficultés d'endormissement, réveil précoce, sommeil non récupérateur…) et l'importance de la plainte de sommeil. L'intérêt des mesures subjectives est de proposer une évaluation rapide de la quantité et de la qualité de sommeil ressentie par les individus. Les outils les plus communément utilisés comprennent les agendas de sommeil (proposés durant plusieurs nuits

afin d'apprécier la qualité et la quantité de sommeil perçue chaque nuit) et l' « *échelle de somnolence d'Epworth* » (correspondant à une échelle validée évaluant le risque de somnolence dans différentes situations de la vie quotidienne ; Johns, 1991). Des questionnaires validés et standardisés ont également été développés, dont le plus utilisé est le « *Pittsburg Sleep Quality Index* » (PSQI ; Buysse et al., 1989). Ce questionnaire permet d'identifier la plainte de sommeil des individus sur la base d'un cut-off validé où un score total supérieur à 5 révèle la présence d'une plainte de sommeil.

Les mesures subjectives peuvent être complétées par un examen objectif de sommeil afin de détecter la présence d'une pathologie du sommeil. La polysomnographie représente le gold-standard de l'évaluation objective du sommeil, et est recommandée pour la détection de certaines pathologies du sommeil (troubles respiratoires du sommeil, syndrome de mouvements périodiques des membres, troubles du comportement en sommeil paradoxal… ; Berry et al., 2017; Rundo and Downey, 2019). Cet examen doit être conduit par des professionnels formés à sa réalisation et à son interprétation, rendant son application difficile dans l'ensemble des services hospitaliers. La polysomnographie consiste à l'enregistrement continu d'un électroencéphalogramme (EEG), d'un électro-oculogramme (EOG), d'un électromyogramme (EMG) réalisé au niveau des muscles mentonniers, et d'un électrocardiogramme (ECG). L'activité EEG est enregistrée à l'aide d'électrodes disposées à la surface du scalp. Cette technique permet d'obtenir des données précises concernant le temps de sommeil, la latence d'endormissement (i.e. le temps que le sujet met à s'endormir), l'efficacité du sommeil (i.e. proportion de temps passé à dormir par rapport au temps passé au lit), le nombre et la durée des réveils nocturnes, ainsi que la durée passée dans chaque stade de sommeil. D'autres capteurs peuvent également être ajoutés : des sangles abdominale et thoracique pour mesurer la respiration, un capteur de pression nasale et un capteur de saturation en oxygène, permettant d'analyser les paramètres respiratoires durant le sommeil. Ces informations contribuent à la

détection d'un syndrome d'apnées du sommeil. En recherche, il est assez classique de procéder à des analyses plus fines des tracés EEG, analyses dites spectrales, réalisées au sein de chaque bande de fréquence.

Une seconde mesure objective du sommeil correspond à un enregistrement continu en actimétrie. Ce dispositif, existant souvent sous la forme d'une montre, est constitué d'un accéléromètre permettant de quantifier les mouvements corporels des individus pendant plusieurs jours. L'actimétrie permet d'analyser l'activité veille-sommeil, et permet l'identification de la présence de troubles du rythme circadien (notamment une avance ou un retard de phase). Bien que moins détaillé que la polysomnographie, ce dispositif offre la possibilité de réaliser des analyses spécifiques sur les périodes de sommeil à l'aide d'informations sur la latence d'endormissement, la durée de sommeil, l'efficacité de sommeil ou bien encore la fragmentation de sommeil.

L'utilisation de ces différentes techniques d'évaluation en recherche a contribué en une meilleure compréhension des fonctions physiologiques du sommeil. Les études ont montré le rôle particulier du sommeil dans la restauration des tissus (Adam and Oswald, 1977; Scullin and Bliwise, 2015), l'élimination des métabolites toxiques (Xie et al., 2013) mais également sur le fonctionnement cognitif et l'intégrité cérébrale, faisant l'objet des parties suivantes.

2.5.3 *Rôle du sommeil dans le fonctionnement cognitif et cérébral*

2.5.3.1 Sommeil et fonctionnement cognitif chez les sujets sains

Il est maintenant admis que le sommeil joue un rôle crucial dans le fonctionnement cognitif, notamment les fonctions attentionnelles, exécutives et mnésiques (Diekelmann and Born, 2010; Scullin and Bliwise, 2015). La description de ces liens a été possible grâce à des études

comparant des bons dormeurs et des mauvais dormeurs, des études corrélationnelles entre certains paramètres de sommeil et les performances cognitives, ou des études de privation de sommeil.

- Sommeil et capacités attentionnelles

L'effet du manque du sommeil sur l'attention a majoritairement été évalué à l'aide d'épreuves mesurant les capacités d'attention soutenue. Ces études ont révélé que le manque de sommeil (évalué au moyen d'une privation partielle de sommeil) participerait à une augmentation du temps de réaction, la présence de fluctuations attentionnelles, des difficultés de détection des erreurs et une augmentation des omissions (Lowe et al., 2017; Tsai et al., 2005; Waters and Bucks, 2011). Les altérations attentionnelles sont décrites comme « *dose-dépendantes* », c'est-à-dire qu'elles s'accentuent à mesure que le temps passé éveillé s'allonge (Lowe et al., 2017; Van Dongen et al., 2003) et sont réversibles après une période de sommeil (Drummond et al., 2006). Ces résultats sont en accord avec les études menées en IRM fonctionnelle d'activation montrant des anomalies fronto-pariétales et du thalamus chez les individus privés de sommeil (Tomasi et al., 2009), régions impliquées au sein des modèles cérébraux de l'attention (Fan et al., 2005).

- Sommeil et fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont sensibles à la privation de sommeil (Lowe et al., 2017). Plus précisément, les études ont montré une atteinte de la flexibilité mentale à l'aide du *Trail Making Test* (Lim and Dinges, 2010) et du nombre de persévérations à l'épreuve des fluences verbales (Harrison and Horne, 1998) chez les personnes présentant une privation partielle de sommeil.

Les capacités d'inhibition sont également altérées lors d'épreuves telles que le Go-No Go ou le *Hayling Test* (Lowe et al., 2017; Schmidt et al., 2010; Stenuit and Kerkhofs, 2008), se traduisant par un nombre plus important d'erreurs ou d'omissions et par une forte sensibilité à l'interférence (Harrison and Espelid, 2004; Harrison and Horne, 1998). De plus, une méta-analyse récente propose que l'inhibition serait la fonction cognitive la plus sévèrement altérée par la privation de sommeil (Lowe et al., 2017). Les capacités de mise à jour et le fonctionnement de la mémoire de travail seraient aussi sensibles à la privation ou à la restriction de sommeil, mais également lors d'une diminution de sommeil de stade N3 (Ferrarelli et al., 2019; Lowe et al., 2017; Zinke et al., 2018). Enfin, le manque de sommeil aurait un effet délétère sur les capacités de planification et les capacités de prise de décision, participant à une augmentation de la prise de risque (Alkozei et al., 2018; Killgore et al., 2006).

Ces troubles exécutifs sont en accord avec les études d'imagerie cérébrale ayant montré une sensibilité importante du lobe frontal et du cortex cingulaire antérieur à la privation de sommeil (Krause et al., 2017).

- Sommeil et mémoire épisodique

De nombreuses études ont mis en évidence l'effet bénéfique du sommeil sur la consolidation mnésique, se définissant comme un processus lent, dépendant du temps, permettant de transformer une trace mnésique encore labile en une forme plus durable, résistante aux interférences et éventuellement améliorée (Peigneux et al., 2001). Tout comme les autres fonctions cognitives, la privation de sommeil aurait un effet délétère ce processus (Lowe et al., 2017).

La consolidation mnésique est sous-tendue à la fois par le sommeil lent et le sommeil paradoxal. En effet, le SLP est crucial dans la consolidation des aspects temporels des souvenirs

en mémoire épisodique (Plihal and Born, 1999, 1997), mais d'autres travaux souligne également l'importance des fuseaux de sommeil du stade N2 (Gais et al., 2002; Schabus et al., 2004). Le SP jouerait lui aussi un rôle, favorisant la consolidation des aspects spatiaux des souvenirs (Rauchs et al., 2004) ou du matériel à valence émotionnelle (Wagner, 2001).

Deux modèles explicatifs concernant le rôle du sommeil dans la consolidation mnésique ont été proposés dans la littérature. Selon le modèle du « *dialogue hippocampo-néocortical* » proposé par Buzsaki et al. (1996), les traces mnésiques apprises durant l'éveil seraient encodées de façon parallèle dans les réseaux hippocampiques et néocorticaux (**Figure 12, partie A**). Durant la période de sommeil post-apprentissage, et notamment le SLP, les traces mnésiques acquises durant l'éveil seraient réactivées au sein de l'hippocampe. Ces réactivations surviendraient de manière synchrone avec les « *sharp-waves ripples* », les ondes lentes et les fuseaux de sommeil. La répétition de ces réactivations favoriserait la réorganisation des représentations mnésiques au sein des réseaux cérébraux et contribuerait à une augmentation de la résistance de ces traces mnésiques face au phénomène d'oubli ou d'interférence.

Le second modèle explicatif appelé « *théorie du recalibrage synaptique* » (Tononi and Cirelli, 2006) postule que durant l'éveil, l'encodage de nouvelles informations se traduit par une augmentation de la potentialisation de certaines connexions synaptiques (**Figure 12, partie B).** Durant le SLP post-apprentissage, les ondes lentes permettraient de réduire l'efficacité synaptique jusqu'à un niveau de base tout en conservant une différence significative entre les synapses potentialisées lors de l'éveil et celles qui ne le furent pas (Huber et al., 2004).

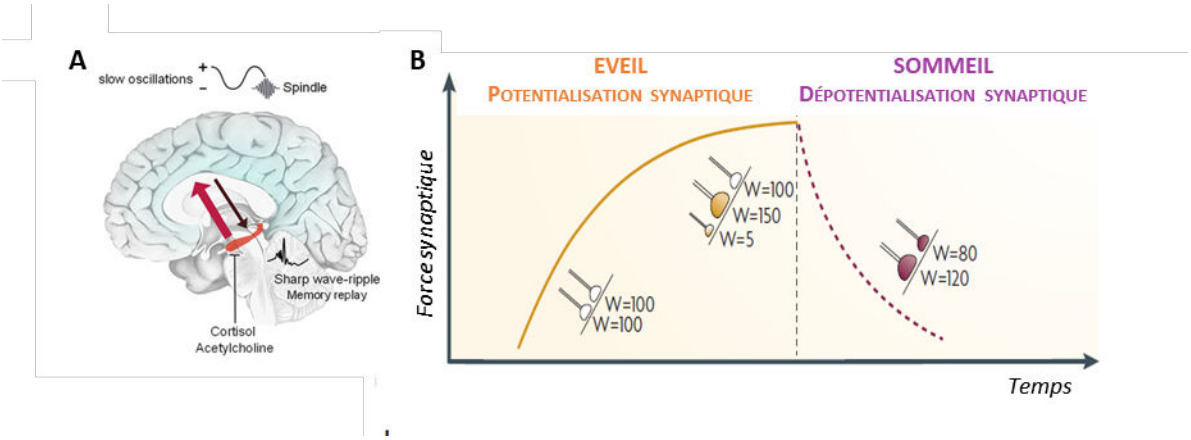


Figure 12 : Modèles explicatifs du rôle du sommeil dans la consolidation mnésique.
*La figure **A** représente le modèle du « dialogue hippocampo-néocortical » proposé par Buzsaki et al. (1996) et est adaptée de Harand et al. (2012). La figure **B** représente la « théorie du recalibrage synaptique » proposée par Tononi et Cirelli (2006) et est adaptée de Diekelmann et Born (2010).*

2.5.3.2 Sommeil et structure cérébrale chez les sujets sains

Les modifications du sommeil ont été associées à la présence de changements cérébraux structuraux concernant aussi bien la SG que la SB.

- Sommeil et intégrité de la substance grise

Les études transversales menées chez les adultes (< 65 ans) suggèrent que la diminution de SG dans le cortex frontal observée avec l'avancée en âge serait corrélée à une diminution de la qualité de sommeil évaluée à l'aide de l'index de sommeil de Pittsburgh (PSQI ; Sexton et al., 2014), à l'augmentation des réveils matinaux précoces (Stoffers et al., 2012) et à la présence d'une somnolence diurne excessive (Killgore et al., 2012). La diminution auto-rapportée de la durée de sommeil serait quant à elle liée à la présence d'une atrophie globale (Lo et al., 2014), mais aussi du thalamus (Liu et al., 2013).

- Sommeil et intégrité de la substance blanche

Chez les sujets jeunes, l'altération de la SB dans le cortex frontal, le gyrus cingulaire antérieur, les régions limbiques et l'insula a été rapportée lors de la présence d'une plainte de sommeil (Khalsa et al., 2017). Toutefois, ces liens ne sont pas retrouvés dans une étude récente (Kocevska et al., 2019). Suite à une privation de sommeil, une altération des faisceaux de SB dans le corps calleux, le pont, le thalamus et les régions fronto-temporales peut être observée (Elvsåshagen et al., 2015). Une durée de sommeil inférieure à six heures est corrélée à une diminution de l'intégrité des faisceaux de SB dans le cortex frontal, la corona radiata supérieure, et le faisceau longitudinal inférieur (Khalsa et al., 2017). Par ailleurs, à long-terme, un sommeil de mauvaise qualité a été mis en relation avec la présence d'atteintes de la SB (Kocevska et al., 2019; Yaffe et al., 2016).

- Des liens bidirectionnels ?

A l'heure actuelle, les chercheurs postulent que les liens entre le sommeil et la structure cérébrale pourraient être bidirectionnels, c'est-à-dire que les troubles du sommeil pourraient être à la fois une cause et une conséquence des modifications du cerveau. Cette hypothèse est à ce jour majoritairement explorée dans le contexte du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer (Ju et al., 2014; Lucey and Bateman, 2014). En effet, l'altération de régions sous-tendant la génération et le maintien des rythmes du sommeil pourrait être à l'origine de troubles du sommeil (régions fronto-pariétales et insulaires ; Dube et al., 2015; Latreille et al., 2019; Mander et al., 2013). Parallèlement, des travaux menés chez l'animal suggèrent que le sommeil participerait à l'élimination des métabolites toxiques accumulés à (Xie et al., 2013). Ainsi, la

perturbation du sommeil pourrait contribuer à l'accumulation de métabolites toxiques et mener à des dysfonctionnements et des altérations cérébrales. La question de la causalité des liens entre le sommeil et l'intégrité cérébrale n'est pas clairement tranchée, et reste un champ de recherche prometteur pouvant s'appliquer à d'autres pathologies où des modifications de la qualité de sommeil sont présentes, notamment le TUAL.

2.6 MODIFICATIONS DU SOMMEIL CHEZ LES PATIENTS TUAL AVEC ET SANS SK

2.6.1 *Intérêt de l'étude du sommeil en addictologie*

La question du sommeil en addictologie est particulièrement pertinente, étant donné que les troubles du sommeil sont très fréquents chez les patients TUAL (Chakravorty et al., 2016). Les liens entre le sommeil et la consommation d'alcool s'articulent autour d'un cercle vicieux, représenté par Brower (2001a) (**Figure 13**). En effet, la présence de troubles du sommeil favoriserait la consommation d'alcool. La consommation d'alcool dans un but d'automédication à visée hypnotique a été rapportée chez 6 à 19% des personnes dans la population générale et chez 15 à 28% des patients présentant une insomnie (Brower, 2001). Des études menées chez les jeunes adultes suggèrent que la présence de troubles du sommeil favoriserait une consommation excessive d'alcool et au *binge drinking* (Chung and Joung, 2019; Popovici and French, 2013). La consommation d'alcool étant elle-même susceptible d'entrainer ou d'augmenter les troubles du sommeil via sa neurotoxicité, les troubles du sommeil constitueraient donc un facteur de vulnérabilité au développement d'un TUAL. Ainsi, la présence d'un TUAL est plus fréquemment retrouvé chez les patients présentant des troubles du sommeil comparé aux personnes rapportant un sommeil de bonne qualité (Ford, 1989; Weissman et al., 1997). Chez les patients présentant un TUAL, si l'arrêt durable des consommations lors de la prise en charge du TUAL s'accompagne le plus souvent d'une amélioration des troubles du sommeil (Koob and Colrain, 2019), leur persistance pourrait également constituer un facteur de rechute des consommations et par la même occasion, un facteur d'aggravation des troubles du sommeil.

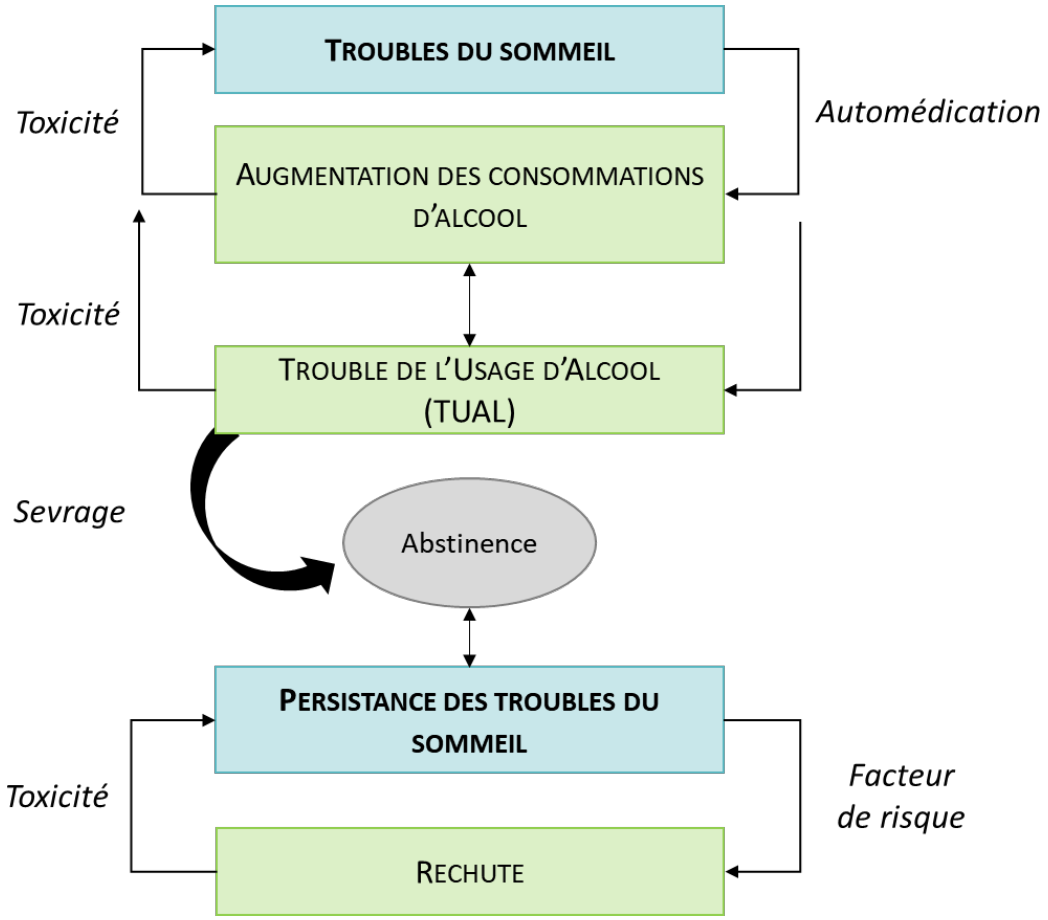


Figure 13 : Liens bidirectionnels entre sommeil et consommation d'alcool.

Adaptée de Brower et al., 2001

Compte tenu de la présence de ce cercle vicieux, il semble nécessaire de mieux comprendre les modifications du sommeil chez les patients TUAL, leurs liens avec certaines variables cliniques et leurs conséquences lors de la prise en charge addictologique. Dans la partie suivante, nous détaillerons les modifications subjectives et objectives du sommeil liées à l'alcool au travers la description des effets de l'alcool sur le sommeil pendant la période l'alcoolisation aigue, le servage, et durant l'abstinence.

2.6.2 *Modifications du sommeil liées à la consommation chronique et excessive d'alcool*

Les études suggèrent la présence de modifications du sommeil que cela soit lors de la période d'alcoolisation, la période de sevrage (1 à 2 semaines à partir de l'arrêt des consommations d'alcool), mais également la période d'abstinence récente (entre 2 et 8 semaines d'abstinence) et à long terme (à partir de 8 semaines ; Brower, 2001).

2.6.2.1 Modifications du sommeil durant la période d'alcoolisation

La consommation aigüe d'alcool à des effets variables sur le sommeil selon les individus, en fonction du taux d'alcool dans le sang au moment du coucher, du temps entre la dernière prise d'alcool et le coucher, du temps pour métaboliser l'alcool et l'éliminer, l'âge, le sexe et le poids des individus. Chez les individus sans TUAL, l'effet de la consommation aigüe d'alcool sur le sommeil est « *dose-dépendant* ». Une consommation légère (1-2 verres standards) conduirait à une diminution du sommeil lent profond, une augmentation de la proportion de sommeil paradoxal et une fragmentation du sommeil. Une consommation modérée (2-4 verres standards) ou sévère (>4 verres standards) entrainerait une diminution importante de la proportion de sommeil paradoxal, ainsi qu'une augmentation de la fatigue diurne (Chakravorty et al., 2016; Ebrahim et al., 2013; Koob and Colrain, 2019).

Chez les patients TUAL, un sommeil de mauvaise qualité constitue une plainte importante durant la période d'alcoolisation (96% des patients TUAL, (Hodges et al., 2018), liée à des répercussions négatives sur le fonctionnement diurne, notamment la présence d'une somnolence diurne excessive (38% des patients ; Hodges et al., 2018). La perception d'un sommeil de mauvaise qualité favoriserait le comportement d'alcoolisation à visée hypnotique chez les patients TUAL (Brower, 2003; Smith et al., 2014; Zhabenko et al., 2012).

Paradoxalement à cet effet hypnotique recherché, les études menées en polysomnographie ont montré que les patients TUAL présenteraient une augmentation de la latence d'endormissement, une diminution de la durée totale de sommeil, une augmentation de la proportion de sommeil lent profond ainsi qu'une diminution du temps passé en sommeil paradoxal (Gross et al., 1973; Gross and Hastey, 1975; Wagman and Allen, 1975).

2.6.2.2 Modifications du sommeil durant le sevrage

• Évaluation subjective

Une plainte de sommeil est majoritairement observée à l'arrêt des consommations d'alcool chez les patients TUAL sans complications neurologiques sévères de sevrage (crises convulsives ou *delirium tremens*). Cette plainte est majoritairement présente lors de la première semaine d'arrêt des consommations d'alcool et contribue à la sévérité du syndrome de sevrage (Caetano et al., 1998; Steinig et al., 2011).

• Évaluation objective

Cette plainte a été objectivée par les études menées en polysomnographie, révélant la présence d'une diminution de sommeil lent profond et une augmentation de la fragmentation de sommeil. La proportion de sommeil paradoxal, qui était fortement diminuée lors de la période d'alcoolisation aigüe, augmente lors de la période de sevrage, phénomène nommé « *rebond de sommeil paradoxal* » (*REM sleep rebound* ; (Allen et al., 1971; Johnson et al., 1970; Mello and Mendelson, 1970; Smith et al., 1971). La sévérité des troubles du sommeil durant cette période varie en fonction des caractéristiques cliniques des patients : la sévérité des symptômes de sevrage (Lahti et al., 2011), la présence d'antécédents de complications sévères

de sevrage (en particulier *delirium tremens*) ou bien encore l'état de santé général et le statut nutritionnel (Landolt and Gillin, 2001).

2.6.2.3 Modifications du sommeil durant l'abstinence

A la disparition des signes aigus de sevrage, les patients TUAL peuvent être désignés dans la littérature comme récemment abstinents jusqu'à 8 semaines d'abstinence. Associés au *craving* et aux modifications de l'humeur (Alling et al., 1982), les troubles du sommeil constitueraient un ensemble de symptômes résiduels du sevrage secondaires à un état d'hyperexcitabilité du système nerveux central (Begleiter and Porjesz, 1979; Heilig et al., 2010).

- Évaluation subjective

L'ensemble des études menées chez les patients TUAL récemment abstinents révèle la présence d'une plainte de sommeil (Brower et al., 1998; Chakravorty et al., 2010; Cohn et al., 2003; Colrain et al., 2009; Currie et al., 2003; de Zambotti et al., 2014; Feige et al., 2007; Foster and Peters, 1999; Gann et al., 2001; Irwin et al., 2016a; Junghanns et al., 2009; Kolla et al., 2014; Neu et al., 2018; Perney and Lehert, 2018; Steinig et al., 2011; Wallen et al., 2014). Cette dernière est caractérisée par des difficultés d'endormissement, des réveils fréquents durant la nuit, une diminution de la durée de sommeil ainsi que la présence d'une somnolence diurne (Chakravorty et al., 2010; Wallen et al., 2014). Certains auteurs estiment que cette plainte de sommeil indiquerait la présence d'un insomnie chez 36 à 72% des patients (Brower, 2001). Cette variabilité peut être expliquée par les caractéristiques cliniques des patients qui diffèrent selon les études (les critères cliniques pour diagnostiquer un trouble de l'usage d'alcool ou la durée d'abstinence des patients au moment de l'évaluation de sommeil), le type de mesure de

sommeil utilisée ou encore le contexte de l'évaluation (patients hospitalisés ou en ambulatoire) (Stein and Friedmann, 2005).

Les études longitudinales montrent une amélioration significative du sommeil durant le premier mois d'abstinence, notamment concernant la latence d'endormissement et la durée totale de sommeil. Malgré cette amélioration de la perception du sommeil des patients, le sommeil reste significativement perturbé comparé à des sujets contrôles suite à 1 mois d'abstinence (Kolla et al., 2014; Wallen et al., 2014) 3 mois (Cohn et al., 2003; Foster and Peters, 1999; Junghanns et al., 2009) 6 mois (Gann et al., 2001; Perney and Lehert, 2018) et 1 an (Currie et al., 2003). L'amélioration significative de l'insomnie durant les six premiers mois s'expliquerait en grande partie par l'arrêt des consommations d'alcool (55% de la variance expliquée ; Perney and Lehert, 2018) mais également par la réduction significative des consommations d'alcool (Brower et al., 2011).

- Évaluation objective

La plainte décrite par les patients est confirmée par les études en polysomnographie. Les patients TUAL récemment abstinents présentent en effet une augmentation de la latence d'endormissement, ainsi qu'une diminution de la durée et de l'efficacité du sommeil (Drummond et al., 1998; Feige et al., 2007; Gann et al., 2001, 2004; Gillin et al., 1990; Irwin et al., 2000; Le Bon et al., 1997; Singh et al., 2018; Snyder and Karacan, 1985). Toutefois, ces résultats ne sont pas retrouvés dans l'ensemble des études (Aldrich et al., 1999; Brower et al., 2011; de Zambotti et al., 2014; Irwin et al., 2002, 2016a).

La majorité des travaux rapportent une altération du sommeil NREM (Koob and Colrain, 2019), incluant une diminution de la proportion de stade de sommeil N2 (Brower et al., 2011; Irwin et al., 2000, 2002; Snyder and Karacan, 1985) et N3 ainsi qu'une augmentation du stade

N1 (de Zambotti et al., 2014; Drummond et al., 1998; Feige et al., 2007; Gann et al., 2001, 2004; Gillin et al., 1990; Irwin et al., 2000, 2002, 2016a; Singh et al., 2018).

Concernant le sommeil paradoxal, les études rapportent la présence d'une augmentation de la proportion de SP jusqu'à 9% comparé à des sujets contrôles (Brower et al., 2011; de Zambotti et al., 2014; Drummond et al., 1998; Feige et al., 2007; Gann et al., 2001, 2004; Gillin et al., 1990; Irwin et al., 2000, 2002, 2016b; Johnson et al., 1970; Koob and Colrain, 2019; Snyder and Karacan, 1985), caractérisé à la fois par une réduction de la latence d'apparition de ce stade de sommeil, une augmentation du nombre d'épisodes (contribuant à une augmentation de la proportion de SP), et une diminution de l'intervalle entre deux épisodes (Feige et al., 2007; Gann et al., 2004).

Une fragmentation du sommeil est également observée, expliquée par une augmentation des réveils nocturnes, du temps passé éveillé après l'endormissement et de nombreuses transitions entre les stades de sommeil (Angarita et al., 2016).

Les anomalies de l'architecture du sommeil persistent plusieurs mois après l'arrêt des consommations d'alcool (Colrain et al., 2009; Drummond et al., 1998). Une étude a cependant mis en évidence une normalisation de la proportion de stade N3 après 9 mois d'abstinence (Wagman and Allen, 1975).

- <u>Modifications du sommeil chez les patients SK</u>

Les travaux sur les modifications du sommeil chez les patients SK sont plus rares. Deux études ont mis en évidence la présence d'une augmentation du temps d'éveil durant le sommeil comparativement à des sujets contrôles (Lairie and Pottier, 1979) ou à des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer (Martin et al., 1986). Ces études suggèrent donc que le sommeil des

patients SK est fragmenté. Une augmentation de la latence d'endormissement et un raccourcissement de la latence d'apparition du sommeil paradoxal ont également été rapportés (Cathala et al., 1988). A l'heure actuelle, aucune étude ne s'est intéressée aux modifications du sommeil chez les patients SK comparé aux patients TUAL.

2.6.3 *Liens entre le sommeil et les variables cliniques chez les patients TUAL*

Chez les patients TUAL, les modifications du sommeil, à la fois subjectives et objectives, sont modulées par la présence de certains facteurs démographiques, psycho-affectifs et addictologiques **(Figure 14).**

2.6.3.1 Les facteurs démographiques

Chez les patients TUAL, la plainte de sommeil ne serait pas dépendante de l'âge (Brower et al., 2011; Brower and Hall, 2001; He et al., 2019). Toutefois, les études en polysomnographie ont montré que les patients TUAL les plus âgés présenteraient une réduction de la durée de sommeil, de l'efficacité de sommeil, de la proportion de sommeil NREM et une augmentation de la fragmentation de sommeil (Irwin et al., 2016a). Selon ces auteurs, les patients TUAL d'âge moyen présenteraient un sommeil comparable à celui des sujets âgés sains, particulièrement concernant la diminution de la durée de sommeil, de l'efficacité de sommeil, l'augmentation du stade N1 et la diminution du stade N3. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse du vieillissement prématuré chez les patients TUAL (Brower and Hall, 2001; Irwin et al., 2016a). Les études ne rapportent pas d'effet du genre sur les modifications du sommeil (Colrain et al., 2009) bien que la sévérité de l'insomnie ait été rapportée comme plus importante chez les femmes présentant un TUAL (Brower et al., 2011; mais non retrouvé dans les études de Brower and Hall, 2001; Neu et al., 2018).

2.6.3.2 Les facteurs psycho-affectifs

La présence d'une plainte de sommeil et l'augmentation de la proportion de sommeil paradoxal sont liées à la présence d'une comorbidité dépressive (Brower et al., 2011; Currie et al., 2003; Irwin et al., 2016a; Perney and Lehert, 2018). La plainte de sommeil est liée à une forte impulsivité (Chaudhary et al., 2015), des idées suicidaires et des difficultés interpersonnelles (Chaudhary et al., 2013, 2015). Cependant, ces liens ne sont pas retrouvés dans l'ensemble des études (Cohn et al., 2003).

2.6.3.3 L'histoire addictologique

Les liens entre l'histoire addictologique et la sévérité des troubles du sommeil post-sevrage sont inconsistants. La quantité d'alcool consommée, la sévérité de la dépendance à l'alcool (évaluée à l'aide d'auto-questionnaires) et l'utilisation de l'alcool comme automédication durant la période d'alcoolisation participeraient à la sévérité de la plainte de sommeil (Brower et al., 2001; Kolla et al., 2014; Perney and Lehert, 2018) et à l'augmentation du sommeil paradoxal (Gillin et al., 1990). L'augmentation de la latence d'endormissement reflèterait quant à elle l'arrêt récent des consommations d'alcool (Gillin et al., 1990), et par conséquent, pourrait être le reflet de symptômes résiduels de sevrage.

Enfin, une étude récente rapporte que la présence d'une histoire familiale d'alcoolisation positive (déterminée par la présence d'un TUAL au 1er degré et/ou au 2nd degré) contribuerait à une plainte de sommeil (Chakravorty et al., 2018).

Bien que certaines études aient identifié une association entre la quantité d'alcool consommé et les modifications du sommeil post-sevrage, ces résultats ne sont pas retrouvés dans l'ensemble des études (Chaudhary et al., 2015; Cohn et al., 2003; Currie et al., 2003; Foster and Peters, 1999) et aucun lien n'a été mis en évidence avec l'ancienneté de la dépendance.

Plusieurs éléments peuvent être proposés pour expliquer ces divergences. Premièrement, les variables recueillies concernant la quantité et la durée des consommations d'alcool sont subjectives et peuvent ne pas refléter la réalité de l'histoire addictologique. Deuxièmement, les troubles du sommeil observés chez les patients TUAL post-sevrage pourraient être pré-morbides au développement de la pathologie, ce qui expliquerait la persistance à long terme des troubles du sommeil chez certains patients (Brower et al., 2011). Enfin, les modifications du sommeil chez les patients TUAL pourraient non seulement être liées à la consommation d'alcool mais aussi refléter l'implication d'autres variables telles que la sévérité du sevrage (Gillin et al., 1990).

2.6.3.4 Le rôle du sevrage

Certains auteurs proposent que les modifications du sommeil observées chez les patients TUAL récemment abstinents seraient le reflet de symptômes résiduels de sevrage. En outre, la diminution de la proportion de stade N3 serait corrélée au nombre de symptômes de sevrage au cours de la vie, reflétant l'importance de la dépendance physique des patients (Gillin et al., 1990).

2.6.3.1 Les troubles du sommeil comme facteur prédictif de rechute

Les études longitudinales ayant comparé le sommeil post-sevrage des patients selon le maintien ultérieur du projet addictologique ont montré qu'un sommeil perçu de mauvaise qualité après le sevrage serait prédicteur de la reprise des consommations d'alcool le premier mois (Brower et al., 2011; Conroy et al., 2006). Ces liens ont été confirmés à l'aide de mesures objectives de sommeil (Brower et al., 1998; Conroy et al., 2006; Drummond et al., 1998; Gann et al., 2001). Plus précisément, à l'issue du sevrage, une longue latence d'endormissement

(Brower et al., 1998; Drummond et al., 1998; He et al., 2019), de nombreux réveils nocturnes (Conroy et al., 2006), et une forte « *pression du sommeil paradoxal* [1]» (Gann et al., 2001; Gillin, 1994) contribueraient à la reprise des consommations d'alcool. Des études retrouvent également un lien entre reprise des consommations et la proportion de sommeil NREM mais pas de manière systématique (Clark et al., 1998; Drummond et al., 1998; Gillin, 1994).

Les mécanismes sous-tendant les liens entre sommeil et rechute ne sont pas parfaitement élucidés. Des travaux récents (Chakravorty et al., 2010; He et al., 2019) suggèrent la contribution du *craving* comme potentiel médiateur des liens entre latence d'endormissement et rechute. He et al. (2019) proposent que la consommation d'alcool est initialement utilisée par les individus comme automédication afin de favoriser le maintien de l'éveil ou favoriser l'endormissement (Brower et al., 2001; Kolla et al., 2014). La poursuite des consommations d'alcool participe au développement du phénomène de tolérance des effets hypnotiques de l'alcool sur le sommeil. Parallèlement, les modifications du sommeil induites par la consommation d'alcool contribuent au développement d'une fatigue diurne et d'une dégradation de l'état psychique. Ces symptômes, couplés à une réponse comportementale de prise de consommation d'alcool face aux troubles du sommeil, favoriseraient la reprise des consommations d'alcool.

Au-delà du *craving*, d'autres mécanismes pourraient intervenir, tels qu'une altération du fonctionnement exécutif (difficultés de jugement et de prise de décision) ou bien encore une augmentation des affects négatifs et de l'impulsivité (Brower, 2015; Koob and Colrain, 2019).

[1] La pression de sommeil paradoxal (*REM sleep pressure*) correspond à un score composite associant la latence d'apparition du sommeil paradoxal, la proportion de sommeil paradoxal durant la nuit et la densité de REM proposé par Gillin et al., 1994.

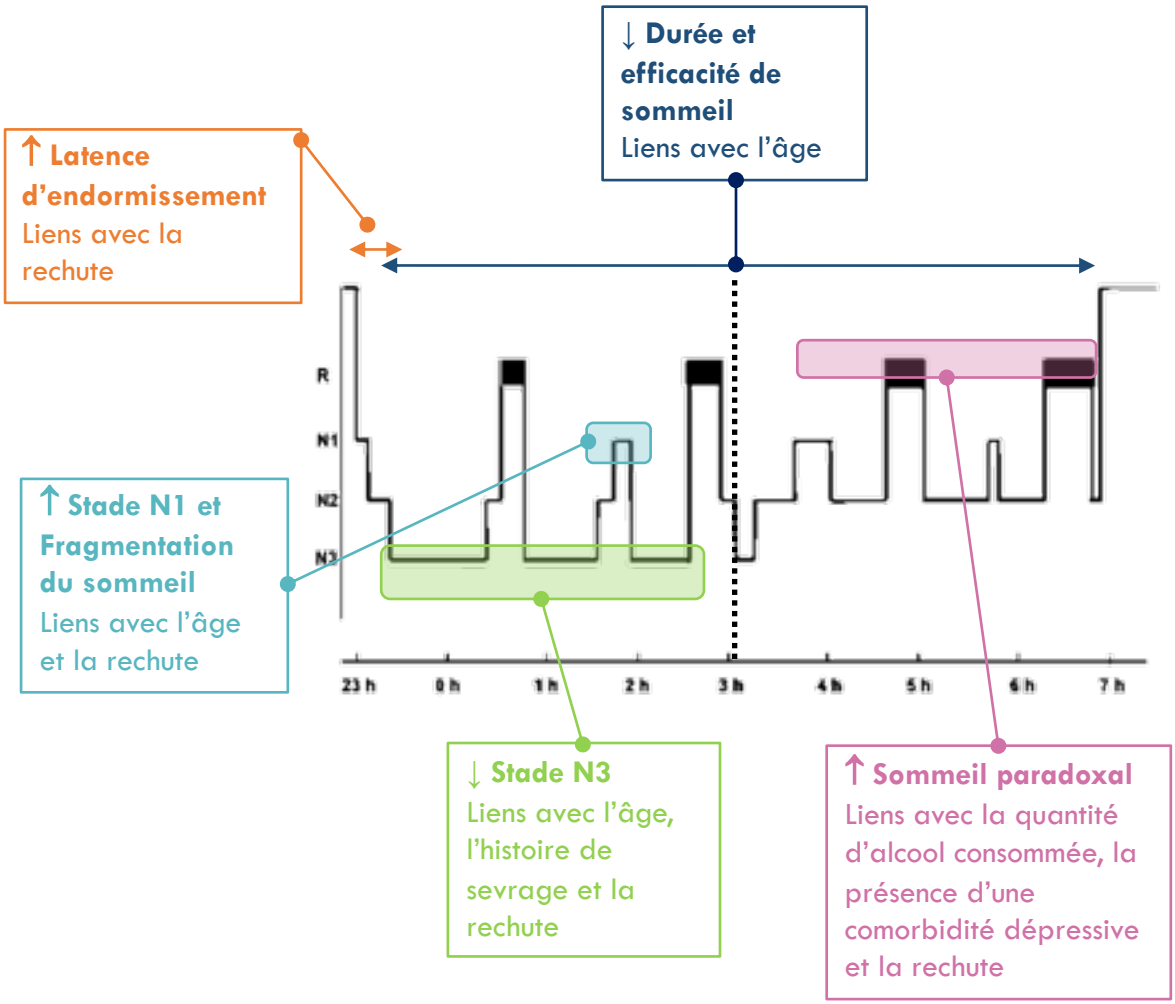


Figure 14 : Modifications de l'architecture du sommeil chez les patients TUAL récemment abstinents et ses principaux corrélats cliniques.

↑ : augmentation par rapport aux sujets contrôles, ↓ : diminution par rapport aux sujets contrôles.

2.6.4 *Liens entre le sommeil et le fonctionnement cognitif et cérébral chez les patients TUAL*

L'association entre les modifications du sommeil et les altérations cérébrales et cognitives a été peu étudiée chez les patients TUAL. Toutefois, compte tenu des liens précédemment décrits chez les sujets sains dans **la section 2.4.**, cette question est pertinente afin de comprendre

si le sommeil contribue à l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives dans cette pathologie.

A notre connaissance, les liens entre le sommeil et la structure cérébrale ont été étudié seulement au travers une étude, suggérant une corrélation entre le déficit de SLP et l'atrophie corticale globale détectée au scanner chez les patients TUAL (Ishibashi et al., 1987). Concernant le fonctionnement cognitif, seuls Junghanns et al. (2009) ont exploré les liens entre le sommeil et le rappel de souvenirs en mémoire épisodique chez les patients TUAL. L'objectif de leur étude était de déterminer si les modifications du sommeil chez les patients TUAL pouvaient influencer les capacités de consolidation en mémoire épisodique. Pour cela, les auteurs ont utilisé des épreuves de consolidation mnésique chez deux groupes de patients TUAL se différant par leur période d'abstinence (i.e. courte *versus* longue). Les résultats de cette étude suggèrent que la consommation chronique d'alcool aurait un impact négatif sur le sommeil (particulièrement sur le sommeil de première partie de nuit, riche en stade N3) et sur la consolidation en mémoire déclarative (qui opère principalement durant le stade N3) indépendamment de la durée de la période d'abstinence.

3 PARTIE EXPERIMENTALE

3.1 PROBLEMATIQUE GENERALE ET OBJECTIFS

Comme nous avons pu le voir dans le cadre théorique de ce travail de thèse, la consommation chronique et excessive d'alcool est associée à des altérations cérébrales structurales, pouvant être représentées le long d'un continuum allant de celles observées chez les patients TUAL sans complications neurologiques sévères à celles des patients SK. Ces atteintes cérébrales concernent majoritairement le fonctionnement de deux réseaux : le circuit fronto-cérébelleux et le circuit de Papez, impliqués respectivement dans le fonctionnement moteur et exécutif, ainsi que dans le fonctionnement de la mémoire épisodique. Les travaux menés chez les patients TUAL soulignent également l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives. Alors que certains patients ne présentent aucune atteinte, d'autres présentent, pour une consommation d'alcool équivalente, des atteintes légères, modérées voire sévères, comparables aux patients SK. Depuis plusieurs années, les recherches se sont efforcées d'identifier des variables explicatives de cette hétérogénéité, afin de mieux repérer les patients à risque et de proposer des prises en charge adaptées. Plusieurs variables ont été identifiées comme pouvant contribuer à ces atteintes, comme les facteurs démographiques, l'histoire addictologique et la répétition des sevrages, mais également des marqueurs biologiques du métabolisme thiaminique et du fonctionnement hépatique. Des modifications du sommeil, à la fois subjectives et objectives, sont également fréquemment observées chez les patients TUAL et SK. Ces troubles du sommeil ont des conséquences sur la sphère médicale, psycho-sociale et addictologique, augmentant notamment le risque de rechute. Bien que le sommeil soit connu pour jouer un rôle crucial dans la structure et le fonctionnement cérébral chez les sujets sains, son implication dans la modulation des atteintes cérébrales et cognitives liées à la consommation chronique et excessive d'alcool reste à ce jour peu documentée.

Dans ce contexte, l'objectif général de ce travail de thèse était de préciser les modifications (à la fois subjectives et objectives) du sommeil des patients TUAL et SK, et leurs liens avec la structure cérébrale et le fonctionnement cognitif. Pour cela, trois études originales ont été réalisées :

Dans une première étude, nous nous sommes focalisés sur les modifications subjectives de sommeil en comparant le profil d'atteintes cérébrales structurales et les troubles cognitifs selon la présence ou l'absence d'une plainte de sommeil chez les patients TUAL récemment abstinents et chez les patients SK.

La seconde étude visait à préciser les similarités et les différences concernant les modifications objectives de sommeil chez les patients TUAL avec ou sans SK et leurs liens avec la sévérité des atteintes cognitives.

Enfin, **lors d'une troisième étude**, nous nous sommes concentrés sur l'impact de la sévérité du syndrome du sevrage sur les modifications du sommeil observées post-sevrage chez les patients TUAL, et sur les liens avec les altérations cérébrales et cognitives.

3.2 METHODOLOGIE : PROTOCOLE ALCOBRAIN/ALCOSLEEP

Les études réalisées dans ce travail de thèse sont issues de données recueillies dans le cadre du protocole de recherche ALCOBRAIN « *De l'alcoolisme chronique sans complications neurologiques au syndrome de Korsakoff : dépistage des troubles cognitifs, identifications des sources cliniques de variabilité et des facteurs à risque de rechute* », dirigé par le Pr. François Vabret, le Dr. Nicolas Cabé, le Pr Hélène Beaunieux et le Dr. Anne-Lise Pitel. Ce protocole de recherche est mené depuis 2012 au sein de l'unité INSERM-EPHE-Unicaen 1077 et du service d'addictologie du CHU de Caen. De plus, une collaboration récente a été mise en place à Roubaix avec la maison Vauban, correspondant à un lieu de vie pour des patientes présentant un SK. Une étude ancillaire visant à évaluer le sommeil chez l'ensemble des participants (nommée ALCOSLEEP) a été intégrée en juin 2016 suite à l'obtention des accords du comité de protection des personnes (CPP Nord-Ouest III) et de l'Agence National de Sécurité et du Médicament (ANSM).

Le protocole de recherche ALCOBRAIN/ALCOSLEEP vise à répondre à plusieurs objectifs, dont certains ont déjà été atteints dans le cadre du travail de thèse de Ludivine Ritz associé à plusieurs publications (Coulbault et al., 2019; Ritz et al., 2019, 2016a, 2016c, 2015; Segobin et al., 2019, 2015). Les principaux objectifs de ce projet de recherche visent à **1)** Étudier les sources cliniques, biologiques, génétiques et de sommeil pouvant expliquer l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et neuropsychologiques observées chez les patients TUAL **2)** Valider un outil clinique franco-américain d'évaluation rapide et spécifique des troubles observés dans le TUAL à destination du personnel soignant (« *Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments* » (BEARNI), publié par Ritz et al., 2015), **3)** Étudier la récupération cérébrale, neuropsychologique et des troubles du sommeil avec

l'abstinence et l'éventuelle aggravation des troubles avec la rechute, et **4)** Étudier les variables cliniques, biologiques, génétiques, neuropsychologiques, de neuroimagerie et de sommeil qui pourraient être prédictives des résultats de la prise en charge, en termes de maintien de l'abstinence ou de rechute.

Ce protocole de recherche nécessite l'inclusion de trois groupes de participants : des sujets volontaires sains (donc les dernières inclusions sont toujours en cours), des patients TUAL sans complications neurologiques et des patients TUAL atteints du syndrome de Korsakoff (SK). L'inclusion dans le protocole de recherche est réalisée après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion concernant l'ensemble des participants, détaillés dans la **Table 2**, mais aussi de critères spécifiques à chaque groupe de participants.

- Les sujets volontaires sains (VS) ont été recrutés dans la population générale par le biais d'annonces et de connaissances. Les critères d'inclusion spécifiques aux sujets volontaires sains comprennent une absence de détérioration cognitive globale (évaluée à l'aide d'un score au « *Mini Mental State* » > 26 (MMS ; Folstein et al., 1975) ou d'un score à la « *Mattis Dementia Rating Scale* » > 129 (MATTIS ; Mattis, 1976) et l'absence de consommation d'alcool problématique (évalué à l'aide de l' « *Alcohol Use Disorders Identification Test* » (AUDIT ; Gache et al., 2005) <6 pour les femmes et <7 pour les hommes). De plus, les sujets sains recrutés dans le cadre de l'étude ancillaire ALCOSLEEP ne devaient pas présenter d'antécédents de pathologie du sommeil (syndrome des jambes sans repos, apnées du sommeil, narcolepsie-cataplexie, hypersomnie) ni de plainte de sommeil (attestée par un score total au PSQI > 5 (Buysse et al., 1989).

- Les patients TUAL sans complications neurologiques ont été recrutés au cours de leur hospitalisation au sein du service d'addictologie du CHU de Caen, à l'issue de leur première semaine d'abstinence. Ils répondaient aux critères de dépendance du DSM-IV-TR et aux critères « *trouble de l'usage d'alcool* » du DSM-5 et étaient abstinents depuis 7 à 21 jours au moment de l'inclusion.
- Des patients TUAL atteints du syndrome de Korsakoff (SK) remplissant les critères de « trouble amnésique persistant induit par une substance » selon le DSM-IV-TR et « trouble neurocognitif sévère, type amnésie confabulatoire » du DSM-5 ont été recrutés. Les patients SK ont été inclus durant leur hospitalisation au sein du service d'addictologie du CHU de Caen et au sein de la Maison Vauban située à Roubaix. Les critères spécifiques d'inclusion comprenaient un MMS > 20, une altération significative de la mémoire épisodique accompagné d'une altération du fonctionnement social et professionnel, survenant en dehors de la présence d'un épisode d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, d'un delirium ou d'une démence. L'amnésie devait être liée à une histoire d'alcoolisation et non expliquée par une autre étiologie.

Tableau 2 : Critères de sélection commun à l'ensemble des participants.

Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
• Age compris entre 18 et 70 ans • Au moins 8 ans de scolarité normale, sait lire et écrire • Langue maternelle : français • Absence de comorbidité psychiatrique • Absence de traumatisme crânien sévère (perte de connaissance > 30 min.), encéphalite • Absence d'affection chronique neurologique, endocrinienne ou infectieuse • Absence de prise de psychotrope susceptible d'interférer sur le fonctionnement cérébral	• Perte de conscience supérieure à 30 minutes ou antécédents de traumatisme crânien sévère. • Antécédents de maladie neurologique ou traumatique pouvant avoir eu des répercussions sur le système nerveux central (accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques, épilepsie, coma insulinique) • Tuberculose active ou pathologie maligne nécessitant une chimiothérapie • Antécédents de schizophrénie ou de troubles bipolaires • Avoir répondu aux critères d'abus du DSM-IV-TR pour une autre substance lors des trois derniers mois • Avoir répondu aux critères de dépendance du DSM-IV-TR pour une autre substance • Avoir consommé une autre substance plus de 5 fois au cours du dernier mois

Lors de l'inclusion au sein du protocole de recherche **(T1)**, l'ensemble des participants a bénéficié d'un examen clinique, biologique, génétique, neuropsychologique et d'imagerie cérébrale (comprenant une IRM anatomique et un examen TEP-FDG ; **Figure 15**). Les participants ayant été inclus dans l'étude ancillaire ALCOSLEEP ont également réalisé une polysomnographie, un enregistrement continu du cycle veille-repos par actimétrie durant une semaine et plusieurs évaluations subjectives de sommeil (agendas de sommeil et questionnaires). Un suivi longitudinal a été proposé aux patients TUAL, comportant un entretien téléphonique à 6 mois (**T2**) et la réalisation des mêmes examens qu'à l'inclusion à 1 an (**T3**), à l'exception de la polysomnographie. Un suivi longitudinal à 1 an a également été

proposé aux VS inclus dans le protocole ALCOBRAIN composé des mêmes examens qu'à l'inclusion.

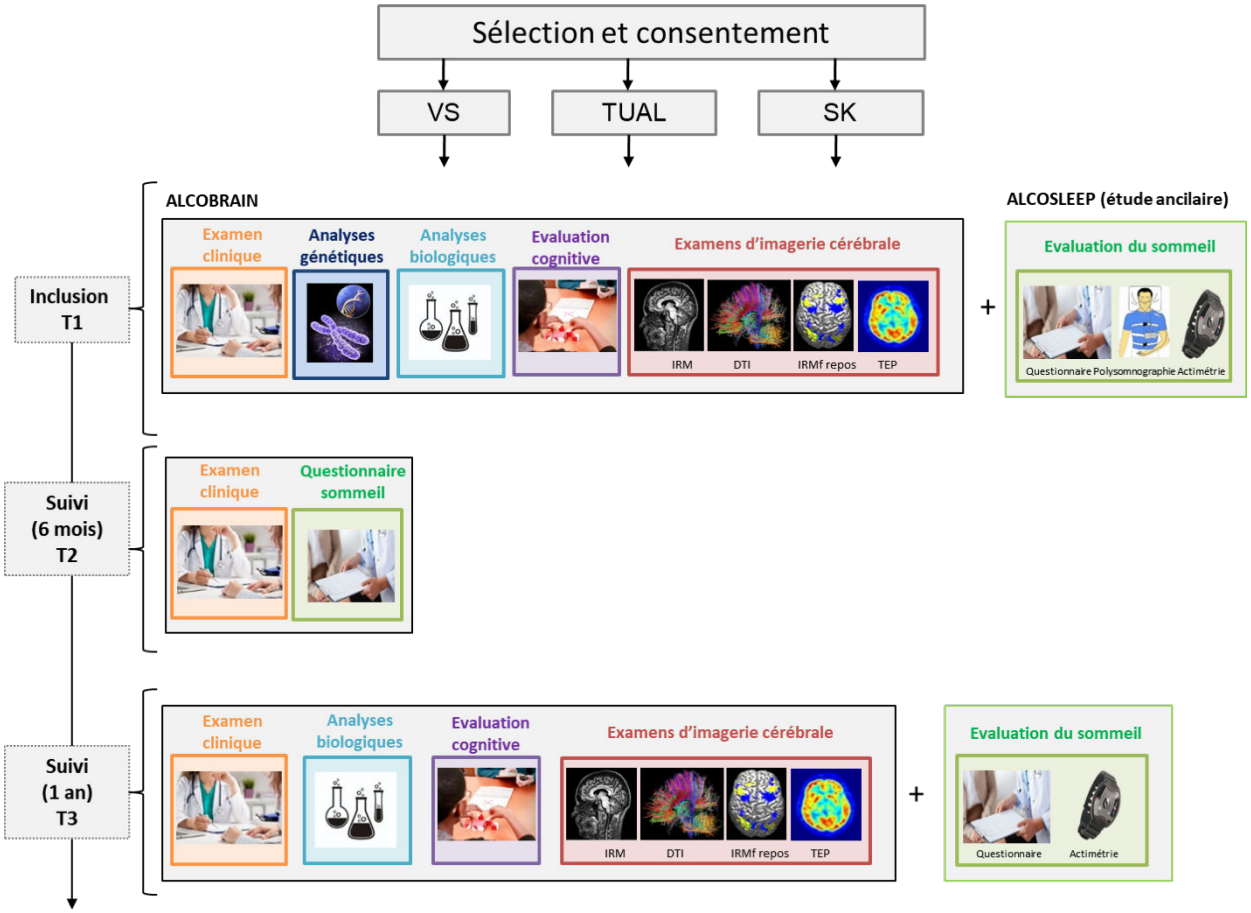


Figure 15 : Déroulement du protocole de recherche ALCOBRAIN/ALCOSLEEP.

L'examen clinique comprend l'évaluation de l'état physique général du participant et son histoire médicale, des habitudes de consommation d'alcool (entretien semi-structuré et AUDIT ; Gache et al., 2005), de la dépendance au tabac (*Fagerstrom* ; Heatherton et al., 1991) des symptômes anxieux (STAI ; Spielberger et al., 1983) et dépressifs (BDI ; Beck et al., 1961) ainsi que de l'impulsivité (BIS-11 ; Patton et al., 1995).

Les **examens biologiques** comprennent une évaluation du statut hématologiques, nutritionnel et hépatique.

L'évaluation neuropsychologique comprend une évaluation du fonctionnement cognitif global à l'aide du MMSE (Folstein et al., 1975), l'échelle de démence de MATTIS (Mattis, 1976) et de la MOCA (Nasreddine et al., 2005). De plus, une évaluation du fonctionnement attentionnel, exécutif (inhibition, flexibilité, planification, prise de décision), de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique (en modalité verbale et visuelle), des capacités de cognition sociale, des capacités de traitement visuo-spatial ainsi que de la motricité fine des membres supérieurs est également réalisée.

Les **examens d'imagerie cérébrale** comprennent une IRM anatomique permettant d'analyser la densité de SG et de SB, l'intégrité des fibres de SB avec une séquence DTI, une séquence hippocampique et une séquence en IRM fonctionnelle au repos. Un examen par Tomographie par Émission de Positons TEP-FDG ^{18}fluorodeoxyglucose est également réalisé afin d'analyser le métabolisme du glucose au repos.

L'évaluation du sommeil comprend à la fois des mesures subjectives et objectives. Les mesures subjectives comprennent plusieurs questionnaires de sommeil dont le PSQI (Buysse et al., 1989) visant à évaluer la qualité subjective du sommeil. Ce questionnaire a été proposé sous sa version originale (évaluant la qualité du sommeil au cours du dernier mois) et, avec l'accord des auteurs, sous une version modifiée (portant sur la semaine écoulée), permettant d'évaluer rétrospectivement la qualité de sommeil perçue durant la période d'alcoolisation, la période de sevrage et l'abstinence chez les patients TUAL. Des agendas de sommeil ont été proposés aux participants durant 7 nuits en parallèle d'un enregistrement continu en actimétrie à partir de l'inclusion dans le protocole de recherche. L'évaluation objective du sommeil a également été réalisée à l'aide d'une nuit d'enregistrement en polysomnographie réalisée au moment de l'évaluation neuropsychologique.

Dans le cadre de ce protocole de recherche, j'ai participé à la mise en place éthique et pratique de l'étude ancillaire ALCOSLEEP au sein du service d'addictologie du CHU de Caen et de la maison Vauban située à Roubaix. Par ailleurs, j'ai réalisé l'inclusion, les examens cliniques, neuropsychologiques, d'imagerie cérébrale et de sommeil des participants (VS, TUAL et SK), ainsi que leur suivi. J'ai également réalisé le prétraitement des données de neuroimagerie et de sommeil. Dans le cadre de ce travail de thèse, seules les données cliniques, neuropsychologiques, d'imagerie cérébrale structurale et de sommeil recueillies lors de l'inclusion (T1) ont été analysées.

3.3 ÉTUDES DE THESE

3.3.1 **<u>Étude 1:</u> Modifications subjectives du sommeil et liens avec les altérations cérébrales et cognitives chez les patients TUAL et SK.**

La consommation chronique et excessive d'alcool est associée à des altérations cérébrales structurales, pouvant être représentées le long d'un continuum allant de celles observées chez les patients TUAL sans complications neurologiques sévères à celles des patients SK (Zahr and Sullivan, 2008). Des troubles objectifs du sommeil sont fréquemment observés chez les patients TUAL, faisant l'objet d'une plainte de sommeil chez 36-72% des patients (Angarita et al., 2016; Chakravorty et al., 2016). Cette variabilité dans la plainte peut être expliquée par des différences concernant les variables cliniques et les évaluations du sommeil utilisées selon les études (Brower, 2001). Chez les patients SK, des modifications objectives du sommeil ont été rapportées, malgré une absence de plainte (Lairie and Pottier, 1979; Martin et al., 1986). Cette dernière pourrait potentiellement refléter l'anosognosie présente chez les patients SK (Arts et al., 2017). Des difficultés d'auto-évaluation ont également été rapportées chez les patients TUAL, liés à la sévérité de leurs déficits cognitifs (Le Berre et al., 2010; Rinn et al., 2002; Walvoort et al., 2016). Ces difficultés d'auto-évaluation pourraient également expliquer la variabilité de la plainte de sommeil chez les patients TUAL.

Cette première étude visait donc à proposer une évaluation standardisée de la qualité subjective de sommeil chez les patients TUAL et SK et à comparer le profil d'atteintes cérébrales structurales et les troubles cognitifs selon la présence ou l'absence d'une plainte de sommeil chez les patients.

Méthodologie :

Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon de 20 sujets contrôles, 37 patients TUAL et 17 patients SK inclus dans le protocole de recherche ALCOBRAIN. L'ensemble des participant a complété l'Index de qualité de sommeil de Pittsburg (PSQI ; Buysse et al., 1989), permettant d'apprécier la qualité subjective du sommeil au cours du dernier mois, et a bénéficié d'une évaluation neuropsychologique (portant notamment sur fonctions exécutives et la mémoire épisodique) ainsi que d'examens d'imagerie cérébrale (IRM anatomique et DTI). Dans un premier temps, les patients ont été regroupés et classés en deux groupes selon la présence ou l'absence d'une plainte de sommeil en accord avec le cut-off proposé dans le PSQI :

- *No-complaint^{AUD+KS} :* patients (TUAL et SK) sans plainte de sommeil (PSQI ≤ 5)
- *Complaint^{AUD+KS} :* patients (TUAL et SK) avec plainte de sommeil (PSQI > 5)

Des comparaisons de groupes ont ensuite été réalisées entre les sujets contrôles et les deux sous-groupes de patients sur les performances cognitives, la densité de substance grise et l'intégrité des faisceaux de substance blanche. Afin d'identifier si les résultats n'étaient pas orientés par la présence d'un groupe clinique spécifique, les mêmes analyses ont été réalisées en dissociant les sujets contrôles, les patients TUAL avec une plainte de sommeil (complaint^{AUD}), les patients TUAL sans plainte de sommeil (no-complaint^{AUD}) et les patients SK sans plainte de sommeil (no-complaint^{KS}).

Synthèse des principaux résultats :

Les résultats ont mis en évidence l'existence d'une plainte de sommeil chez 70% des patients TUAL et 18% des patients SK. Comparé aux sujets contrôles, les deux sous-groupes de patients (no-complaint^{AUD+KS} et complaint^{AUD+KS}) présentaient des altérations cérébrales de

la substance grise et de la substance blanche, ainsi que des troubles de la mémoire épisodique. Les patients sans plainte de sommeil (no-complaint^{AUD+KS}) présentaient des anomalies cérébrales plus sévères dans les régions et les connections fronto-temporales et thalamiques comparés aux patients avec une plainte de sommeil (complaint^{AUD+KS}) et étaient les seuls à présenter des troubles exécutifs comparés aux sujets contrôles. Enfin, les altérations fronto-temporales et les troubles exécutifs étaient de sévérité comparable entre les patients sans plainte de sommeil, qu'ils présentent un TUAL et un SK.

Conclusion :

Cette étude confirme, à l'aide d'un questionnaire de sommeil largement validé, la forte prévalence de la plainte de sommeil chez les patients TUAL, contrastant avec une plainte bien moins fréquente chez les patients SK. L'originalité de cette étude a été de montrer que les patients ne rapportant pas de plainte de sommeil présentent des d'altérations cérébrales structurales plus sévères dans les régions et les connexions fronto-temporales ainsi que des troubles exécutifs plus importants que les patients se plaignant de leur sommeil. Cette étude suggère qu'il existerait des difficultés d'évaluation du sommeil chez les patients TUAL, renforçant la nécessité d'interpréter les questionnaires de sommeil au regard du profil neuropsychologique en addictologie.

Valorisation :

Cette étude a fait l'objet d'une communication orale, et de 4 communications affichées (2 dans des congrès nationaux et 2 dans des congrès internationaux). De plus, cette étude a été publiée en mars 2019 dans la revue internationale « *Alcoholism : Clinical and Exprimental Research* » (ACER).

ALCOHOLISM CLINICAL & EXPERIMENTAL RESEARCH

Neuropsychological and Neuroimaging Examinations of Self-Reported Sleep Quality in Alcohol Use Disorder With and Without Korsakoff's Syndrome

Alice Laniepce, Shailendra Segobin, Coralie Lannuzel, Céline Boudehent, Ludivine Ritz, Laurent Urso, François Vabret, Francis Eustache, Hélène Beaunieux, Géraldine Rauchs*, and Anne-Lise Pitel*

Background: Alcohol use disorder (AUD) patients without Korsakoff's syndrome (KS) report a variable self-rated sleep quality. Their ability to accurately judge their sleep quality may be related to their alcohol-related cognitive deficits and brain damage. KS patients, who present severe brain dysfunction, may be cognitively unable to judge their sleep quality. The aim of the present study is to examine, in AUD and KS patients, whether the absence of sleep complaint is associated with altered brain structure and impaired cognitive abilities within specific cerebral networks.

Methods: An assessment of subjective sleep quality was conducted in 20 healthy controls, 37 AUD patients, and 17 KS patients. Patients were first pooled together and then classified into 2 groups (no-complaint$^{AUD + KS}$ and complaint$^{AUD + KS}$) according to the total Pittsburg Sleep Quality Index score. Cognitive scores, gray matter (GM) volume, and white matter (WM) integrity were compared between these 2 groups, and then in AUD and KS patients separately.

Results: Poor sleep quality was reported by 70% of AUD and 18% of KS patients. Compared to controls, both no-complaint$^{AUD + KS}$ and complaint$^{AUD + KS}$ presented cortical and subcortical alterations as well as episodic memory deficits, which were more severe in patients without sleep complaint. Only no-complaint$^{AUD + KS}$ presented executive deficits. Then, considering the clinical diagnosis, GM volume in frontotemporal regions, WM integrity, and executive functions were affected to the same extent in AUD and KS patients without sleep complaint.

Conclusions: Our results confirm the high prevalence of sleep complaint in AUD patients and the rare complaint in KS patients. In AUD and KS patients, the absence of sleep complaint may not indicate good sleep quality but rather reflect executive deficits and frontothalamic damage. Alcohol-related cognitive deficits may indeed alter the ability to self-evaluate sleep quality, suggesting that the use of sleep questionnaire should be considered with caution in patients with executive deficits.

Key Words: Alcohol Use Disorder, Korsakoff's Syndrome, Neuropsychology, Neuroimaging, Subjective Sleep Assessment.

ALCOHOL-RELATED NEUROLOGICAL DISORDERS exist principally in 2 clinical forms that can be distinguished based on the severity of brain dysfunction (Zahr, 2014) and cognitive deficits (Oscar-Berman et al., 2014). The more severe clinical form is Korsakoff's syndrome (KS), which is a neurological complication related to the combination of chronic and excessive alcohol consumption and thiamine deficiency. KS is described as a severe and profound amnesia potentially associated with executive dysfunction. Alcohol use disorder (AUD) without KS is also characterized by episodic memory deficits and executive dysfunction, from mild to moderate in most cases up to severe in some patients at risk of KS (Pitel et al., 2008).

Chronic and heavy alcohol consumption is not only associated with neuropsychological impairments but also associated with major sleep disorders. Sleep disturbances are frequently present in recently detoxified AUD patients (Angarita et al., 2016) with a variable sleep complaint reported by 36 to 72% of the population. Such variability can be explained by the AUD patients' clinical features (the criteria used to diagnose AUD or alcohol abuse, the length of sobriety at the time of the sleep assessment), as well as the absence of standard definitions and measurements of sleep complaint (different sleep questionnaires with, e.g., different time frames; Brower, 2001; Stein and Friedmann, 2005). While objective sleep quality seems affected in KS patients (Lairie and Pottier, 1979; Martin

From the U1077, CHU de Caen (AL, SS, CL, CB, LR, FV, FE, HB, GR, A-LP), GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Normandy Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, Caen, France; Addiction Department (CB, FV), Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France; and Addiction Department (LU), Centre Hospitalier de Roubaix, Roubaix, France.

Received for publication December 5, 2018; accepted February 27, 2019.

Reprint requests: Anne-Lise Pitel, PhD, Centre Cyceron, Campus Jules Horowitz, Boulevard Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex 5, France; Tel.: (0)2 31 47 01 25; Fax: +33 (0)2 31 47 02 75; E-mail: pitel@cyceron.fr

**These authors contributed equally to this work.*

© 2019 by the Research Society on Alcoholism.

DOI: 10.1111/acer.13997

et al., 1986), only 1 study considered their subjective sleep perception (Lairie and Pottier, 1979) and suggested that KS patients would report sleeping well. This seemingly absent sleep complaint in KS patients may be related to their characteristic impaired self-awareness (Arts et al., 2017).

Even in the absence of KS, altered abilities to accurately self-evaluate have been described in AUD patients regarding neuropsychological performance (overall cognitive abilities, episodic memory decoding of facial emotions) and daily recall of alcohol consumption (Kornreich, 2002; Le Berre et al., 2010; Lincoln et al., 2011; Rinn et al., 2002; Walvoort et al., 2016). The variability in the sleep complaint prevalence observed in AUD patients may thus be related to their ability to self-assess their sleep quality. Indeed, an accurate subjective sleep evaluation requires efficient episodic memory abilities to recall recent sleep periods and executive functions to interpret internal and physical states, to quantify sleep duration, and to respond to a written sleep questionnaire. AUD patients with episodic memory impairments and executive dysfunctions may not be cognitively able to correctly evaluate their sleep quality, just as it may be the case in KS patients.

The objective of the present study is to investigate subjective sleep quality in KS and recently detoxified AUD patients using a validated sleep questionnaire. We aim at examining whether the absence of sleep complaint is associated with altered brain structure and cognitive abilities within cerebral networks involved in episodic memory and executive functions. First, we hypothesize that most KS patients do not complain about their sleep while most AUD patients do. Second, we hypothesize that KS and AUD patients without sleep complaint present more severe alterations of the brain networks involved in episodic memory and executive functions than patients who complain about their sleep. Third, we hypothesize that this profile of executive dysfunction and associated brain alterations is similar in KS and AUD patients without sleep complaint.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Seventy-four participants were included in this study: 54 patients with AUD or KS (37 AUD patients and 17 KS patients) and 20 healthy controls (HC). None of them had a history of neurological pathology (except diagnosis of KS), endocrinal nor other infectious diseases, depression (assessed using the Beck Depression Inventory [BDI]; Beck et al., 1961) nor other forms of substance use disorder (except tobacco). All participants were informed about the study approved by the local ethics committee of Caen University Hospital (CPP Nord Ouest III, no. IDRCB: 2011-A00495-36) prior to their inclusion and provided their written informed consent. For KS patients, informed consent was collected from guardians or caregivers as well as from the patients themselves.

Clinicians recruited AUD patients while they were receiving withdrawal treatment as inpatients at Caen University Hospital. AUD patients met "alcohol dependence" criteria according to the DSM-IV-TR (American Psychiatric Association [APA], 2000) and "AUD" criteria according to the DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) for at least 5 years. At inclusion and evaluation, none of them presented physical symptoms of alcohol withdrawal as assessed by Cushman's scale (Cushman et al., 1985) and were under medication by benzodiazepines. Alcohol history of the AUD patients is described in Table 1.

KS patients were recruited as inpatients at Caen University Hospital ($n = 9$) and in a nursing home (Maison Vauban, Roubaix, France; $n = 8$). All KS patients were diagnosed with reference to the clinical DSM-IV-TR criteria of "amnesia due to substance abuse" and "major neurocognitive disorders, confabulatory type, persistent" according to the DSM-5. All KS patients had a history of heavy drinking, but it was difficult to obtain accurate information about their alcohol intake due to their amnesia. The case of each patient was examined by a multidisciplinary team made up of specialists in cognitive neuropsychology and behavioral neurology. A detailed neuropsychological examination enabled the diagnosis of all KS patients presenting disproportionately severe episodic memory disorders compared to other cognitive functions (Table 1). Clinical and neuroimaging investigations ruled out other possible causes of memory impairments (particularly focal brain damage).

HC were recruited locally and to match the demographics of the AUD patients. They were interviewed with the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) to ensure that they did not meet the criteria for alcohol abuse (AUDIT < 7 for men and <6 for women; Gache et al., 2005). None of the controls had a BDI > 29 (Beck et al., 1961), a Mini-Mental State Examination score < 26 (Folstein et al., 1975), nor sleep complaint (Pittsburg Sleep Quality Index [PSQI] ≤ 5; Buysse et al., 1989).

AUD patients and HC were age-, sex-, and education-matched ($p = 0.31$, $p = 0.42$, and $p = 0.31$, respectively). KS patients differed from both HC and AUD patients in age ($p < 0.001$) and from only HC ($p = 0.03$) in education. The sex ratio was also different in the KS group from that in the HC ($p = 0.01$) and AUD groups ($p = 0.04$). There was no difference in body mass index (BMI) among the 3 groups (Table 1).

Subjective Assessment of Sleep Quality

All participants completed the PSQI (Buysse et al., 1989) during the neuropsychological examination. The PSQI is a 19-item self-assessment questionnaire that allows a measure of sleep quality and disturbances over the last month. Seven components are evaluated ranging from 0 to 3: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. The total score ranges from 0 (indicating no difficulty) to 21 (major sleep difficulties). As recommended, a cutoff score of 5 was used to indicate a significant sleep complaint.

Based on the total PSQI score, patients (AUD and KS) were divided into 2 subgroups:

1. No-complaint$^{AUD + KS}$ patients corresponding to patients who did not complain about their sleep (i.e., PSQI score ≤ 5).
2. Complaint$^{AUD + KS}$ patients corresponding to patients who complained about their sleep (i.e., PSQI score > 5).

Neuropsychological Examination

For executive functions, a composite score was created including performance on 3 tests assessing manipulation of information (verbal backward spans of the WAIS-III; Wechsler, 1997), inhibition (Stroop Test; Stroop, 1935), time in seconds needed to complete the interference condition minus time needed for the denomination condition), and mental flexibility (Modified Card Sorting Test, number of perseverative errors; Cianchetti et al., 2005.

Episodic memory was examined through the sum of the 5 free recalls of the French version of the California Verbal Learning Test (Van der Linden et al., 2004).

Table 1. Demographical and Clinical Description of the Healthy Controls (HC), Alcohol Use Disorder (AUD) Patients Without Korsakoff's Syndrome (KS), and AUD Patients With KS

	HC (N = 20)	AUD (N = 37)	KS (N = 17)	Post hoc comparisons
Age	42.50 ± 5.94 [31 to 53]	45.59 ± 9.21 [32 to 65]	56.41 ± 4.79 [49 to 67]	(HC = AUD) > KS
Gender, male (%)	80%	70.3%	41.2%	(HC = AUD) > KS
Education (years of schooling)	12.20 ± 2.01 [9 to 15]	11.43 ± 1.57 [9 to 15]	10.65 ± 2.34 [8 to 15]	HC = AUD; HC > KS; AUD = KS
BMI	26.53 ± 6.73 [19.53 to 48.88]	24.23 ± 4.61 [16.02 to 39.84]	23.77 ± 5.45 [15.94 to 35.42]	HC = AUD = KS
BDI	3.25 ± 3.47 [0 to 14]	13.11 ± 7.64 [2 to 28]	7.05 ± 6.33 [0 to 19]	(HC = KS) < AUD
STAI A	26.05 ± 6.68 [20 to 47]	32.32 ± 35 [20 to 61]	35 ± 13.99 [20 to 66]	HC = AUD = KS
STAI B	32.80 ± 7.59 [20 to 50]	44.22 ± 12.47 [28 to 72]	38.67 ± 10.03 [24 to 57]	HC < AUD; HC = KS; AUD = KS
AUDIT	2.7 ± 1.92 [0 to 6]	28.92 ± 6.22 [9 to 40]	NA	HC < AUD
Alcohol use (years)	/	15.30 ± 4.06 [7 to 32]	NA	/
Alcohol misuse (number of years)	/	16.54 ± 8.34 [2 to 34]	NA	/
Alcohol dependence (number of years)	/	8.65 ± 7.73 [0 to 34]	NA	/
Daily alcohol consumption (units[a])	/	18.49 ± 8.82 [0 to 39.4]	NA	/
Number of previous detoxifications	/	2.64 ± 2.21 [0 to 11]	NA	/
Maximum Cushman's score	/	5.33 ± 2.42 [0 to 11]	NA	/
Days of sobriety before inclusion	/	10.5 ± 3.99 [4 to 21]	NA	/
Mini-Mental State Examination (/30)	29.22 ± 0.73 [28 to 30]	27.17 ± 2.15 [21 to 30]	22.59 ± 3.75 [12 to 27]	HC > AUD > KS
Executive functions (z-scores)	0 ± 0.68 [−1.57 to 1.10]	−1.14 ± 1.66 [−5.98 to 0.67]	−2.46 ± 2.48 [−8.6 to 0.48]	HC > AUD > KS
Episodic memory (z-scores)	0 ± 1 [−2.15 to 1.25]	−0.97 ± 1.57 [−4.431.54]	−5.33 ± 0.99 [−6.99 to −3.57]	HC > AUD > KS

AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test; BMI, body mass index; BDI, Beck Depression Inventory; NA, not available; STAI, State-Trait Anxiety Inventory.

[a]An alcohol unit = 10 g of pure ethanol.

Mean ± standard deviation and range [minimum-maximum] are reported.

Neuropsychological data were then transformed into z-scores using the mean and standard deviation obtained from the HC. The sign of all variables for which high scores were in the impaired direction (such as completion time or number of errors) was reversed so that all the z-scores had the same direction: The higher the z-score, the better the performance. Thus, all cognitive and motor variables were on the same scale. We computed a global composite score corresponding to the mean of the 3 z-scores (manipulation of information, inhibition, and mental flexibility) for executive functions.

This neuropsychological examination showed graded effects of deficits for all evaluated cognitive functions with KS patients presenting more severe impairments than AUD patients (all p-values < 0.001; Table 1).

Magnetic Resonance Imaging Data Acquisition

Brain imaging examinations were conducted in 15 HC, 20 AUD patients, and 17 KS patients within the same week as the neuropsychological assessment and the sleep questionnaire.

A high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired for each subject on a Philips Achieva 3T scanner (Philips Healthcare/Philips Medical Systems International B.V., Eindhoven, the Netherlands) using a 3-dimensional fast-field echo sequence (sagittal; repetition time, 20 ms; echo time, 4.6 ms; flip angle, 10°; 180 slices; slice thickness: 1 mm; field of view, 256 × 256 mm^2; matrix, 256 × 256). Regarding diffusion tensor imaging, 70 slices (thickness: 2 mm, no gap) were acquired axially using a diffusion-weighted imaging spin echo sequence (32 directions at b = 1,000 s/mm^2, repetition time = 10,000 ms, echo time = 82 ms, flip angle = 90°, field of view = 224 × 224 mm^2, matrix = 112 × 112, and in-plane resolution = 2 × 2 mm^2; 1 no–diffusion-weighted image [DWI] at b = 0 s/mm^2 was also acquired).

Magnetic Resonance Imaging Data Processing

The volumetric magnetic resonance imaging (MRI) data were analyzed using the Statistical Parametric Mapping software (SPM12; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK). Preprocessing steps included segmentation of the MRI data into gray matter (GM) and spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI) template (voxel size = 1.5 mm^3, matrix = 121 × 145 × 121). The normalized GM images were modulated by the Jacobian determinants to correct for nonlinear warping only so that the resulting brain volumes were corrected for brain size. The resulting images were smoothed by a Gaussian kernel of 8 mm full width at half maximum (FWHM). GM volume density reflects cerebral macrostructure and numerically corresponds to the mean GM per unit volume for each significant cluster.

The DWIs were first preprocessed to create fractional anisotropy (FA) images using the FSL Diffusion Toolbox (http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT) that is part of FSL 5.0 toolbox for medical image analysis (Smith et al., 2004). Briefly, for each subject, the 32 DWIs were first corrected for distortions due to Eddy currents and aligned to the b = 0 s/mm^2 image using rigid-body registration for motion correction (Jenkinson et al., 2002). FA images were then created by fitting a tensor model to the diffusion images. Individual FA data were aligned into MNI space using the nonlinear registration tool (FNIRT), which uses a b-spline representation of the registration warp field (Rueckert et al., 1999). The resulting FA maps

were resliced to matrix size of 182 × 218 × 182 and voxel size of 1 mm^3 and smoothed to 6 mm FWHM prior to voxel-based statistical analyses. Numerically, FA values vary between 0 and 1. Generally, the higher the FA value, the better the microstructural integrity of the fiber within that voxel. FA is assumed to be a structural biomarker that depicts white matter (WM) disruption involving myelin, cytoskeleton, and the axons' microtubule system (Pfefferbaum et al., 2006).

The GM mask was obtained taking the unmodulated GM images of HC normalized to the MNI space, averaging them, and thresholding the resultant mean image at 0.5. The WM mask was obtained by taking the FA maps of HC normalized to the MNI space, averaging them, and thresholding the resultant mean image at 0.3. The resulting GM and WM masks were applied, respectively, to GM and WM data analyses.

Statistical Analysis

Prevalence of Sleep Complaint in AUD and KS Patients. We first described the prevalence, severity, and nature of the sleep complaint in the HC, AUD patients, and KS patients using chi-square tests and analyses of covariance (ANCOVAs; age, gender, and BMI used as covariates) when appropriate.

Pattern of Cognitive Alterations According to Sleep Quality. Then, we pooled the AUD and KS patients together and conducted ANCOVAs (using age, gender, and BMI as covariates) followed by post hoc comparisons (Tukey's tests) on neuropsychological data to compare HC, no-complaint$^{AUD + KS}$, and complaint$^{AUD + KS}$ patients.

We also investigated whether this effect was driven by the results obtained in a specific clinical group by comparing HC, complaint^{AUD}, no-complaint^{AUD}, and no-complaint^{KS} patients using ANCOVAs with age, gender, and BMI as covariates. Given the sample size of the complaint^{KS} group ($N = 3$), these patients were not included in the statistical analysis (Table 2).

Pattern of Brain Alterations According to Sleep Quality. Voxel-based ANCOVAs were conducted in SPM12, with age, gender, and BMI as covariates, to compare HC, no-complaint$^{AUD + KS}$, and complaint$^{AUD + KS}$ patients on GM volume and WM integrity (FA values). Results are reported at $p < 0.001$ (uncorrected for multiple comparisons) with a minimal cluster size (k) of 60 voxels (200 mm^3).

Once again, to ensure that the effect was not only due to the presence of KS patients in the clinical sample, average signal values within significant clusters were extracted and post hoc tests (Tukey's tests) were conducted to compare HC, complaint^{AUD}, no-complaint^{AUD}, and no-complaint^{KS} patients. Here again, given the sample size of the complaint^{KS} group ($N = 3$), these patients were not included in the statistical analysis.

Significant clusters of GM were labeled using the Harvard–Oxford cortical and subcortical structural atlases implemented in FSL (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases). WM regions were manually labeled using the MRI Atlas of Human White Matter (Oishi et al., 2011).

RESULTS

Prevalence of Sleep Complaint in AUD and KS Patients

Prevalence of Sleep Complaint. Based on the PSQI total score, poor sleep quality (PSQI total score > 5) was significantly more frequently reported in AUD patients (70.3%) than in KS patients (17.6%) and HC (Table 3, Fig. 1).

Severity of Sleep Complaint. The ANCOVA revealed a significant effect of group on the PSQI total score, $F(2, 68) = 26{,}63$, $p < 0.0001$; Table 3. AUD patients had higher scores than KS patients ($p < 0.0001$) and HC ($p < 0.0001$), these 2 latter groups being comparable ($p = 0.93$).

Nature of Sleep Complaint. ANCOVAs conducted on each PSQI subcomponent revealed significant effects of group (all F-values are reported in Table 3). Compared to HC, AUD patients reported poor subjective sleep quality ($p < 0.004$), longer sleep latency ($p = 0.03$), sleep disturbances ($p = 0.001$), more frequent use of sleeping medication ($p = 0.03$), altered sleep efficiency ($p = 0.01$), and daytime dysfunction ($p < 0.03$). No difference was observed between HC and KS patients (all p-values > 0.05). Compared to KS patients, AUD patients reported significantly poor subjective sleep quality ($p = 0.003$), shorter sleep duration ($p = 0.005$), sleep disturbances ($p = 0.0009$), and daytime dysfunction ($p = 0.008$; Table 3).

Pattern of Cognitive Alterations According to Sleep Quality

HC versus No-Complaint$^{AUD + KS}$ Patients versus Complaint$^{AUD + KS}$ Patients. The ANCOVAs revealed significant effects of group (HC vs. no-complaint$^{AUD + KS}$ vs. complaint$^{AUD + KS}$ patients) for executive, $F(2, 68) = 7.69$, $p = 0.0009$, and episodic memory scores, $F(2, 66) = 6.21$, $p = 0.003$.

Concerning executive functions, post hoc comparisons showed that complaint$^{AUD + KS}$ patients were comparable to HC ($p = 0.20$), contrary to no-complaint$^{AUD + KS}$ patients who presented lower executive performance compared to both HC ($p = 0.0001$) and complaint$^{AUD + KS}$ patients ($p = 0.008$; Fig. 2*A*).

For episodic memory, graded effects were observed with no-complaint$^{AUD + KS}$ patients showing lower performance than complaint$^{AUD + KS}$ patients, these latter showing also reduced performance compared to HC (all p-values < 0.01; Fig. 2*A*).

HC versus Complaint^{AUD} Patients versus No-Complaint^{AUD} Patients versus No-Complaint^{KS} Patients. The ANCOVAs revealed a significant effect of group for executive, $F(3, 64) = 5.31$, $p = 0.002$, and episodic memory scores, $F(3, 62) = 20.31$, $p < 0.0001$.

Concerning executive functions, post hoc comparisons showed that complaint^{AUD} patients presented similar performance as HC ($p = 0.51$) and no-complaint^{AUD} patients ($p = 0.23$). No-complaint^{AUD} patients and no-complaint^{KS} patients had significantly lower executive performance than HC ($p = 0.02$ and $p = 0.001$, respectively), but did not differ from each other ($p = 0.94$; Fig. 2*B*).

Regarding episodic memory, post hoc comparisons showed that no-complaint^{AUD} patients and complaint^{AUD} patients presented similar performance as HC ($p = 0.47$ and $p = 0.05$, respectively) and did not differ from each other

Table 2. Descriptive Statistics in the Different Subgroups According to the Sleep Complaint

	HC	No-complaint			Complaint		
	$n = 20$	No-Complaint$^{AUD + KS}$ $n = 25$	No-Complaint^{AUD} $n = 11$	No-Complaint^{KS} $n = 13$	Complaint$^{AUD + KS}$ $n = 29$	Complaint^{AUD} $n = 26$	Complaint^{KS} $n = 3$
Age (years)	42.50 ± 5.94 [31 to 53]	50.68 ± 9.55 [34 to 67]	42.73 ± 8.16 [34 to 61]	56.93 ± 4.66 [49 to 67]	47.55 ± 9.37 [32 to 65]	46.81 ± 9.51 [32 to 65]	54 ± 5.57 [49 to 60]
Gender, male (%)	80%	60%	81.81%	42.85%	62.06%	65.38%	33.3%
Education (years)	12.20 ± 2.01 [9 to 15]	11.4 ± 2.08 [8 to 15]	11.78 ± 1.64 [9 to 14]	10.93 ± 2.33 [8 to 15]	11.00 ± 1.66 [8 to 15]	11.32 ± 10.56 [9 to 15]	9.33 ± 2.3 [8 to 12]
BMI	26.53 ± 6.73 [19.53 to 48.88]	24.16 ± 4.63 [15.94 to 35.42]	24.07 ± 2.7 [19.23 to 29.97]	23.89 ± 5.85 [15.94 to 35.42]	24.161 ± 5.09 [16.02 to 39.84]	24.30 ± 5.26 [16.02 to 39.84]	23.24 ± 6.73 [19.53 to 46.88]
BDI	3.25 ± 3.47 [0 to 14]	9.4 ± 8.11 [0 to 27]	14.73 ± 8.17 [4 to 27]	5.21 ± 5.22 [0 to 15]	12.75 ± 7.16 [2 to 28]	12.42 ± 7.46 [2 to 28]	15.67 ± 3.05 [13 to 19]
STAI A	26.05 ± 6.68 [20 to 47]	32 ± 11.99 [20 to 59]	33.09 ± 13.44 [20 to 59]	31 ± 11 [20 to 55]	33.96 ± 12.37 [20 to 66]	32.00 ± 10.71 [20 to 61]	51.00 ± 15.00 [36 to 66]
STAI B	32.80 ± 7.59 [20 to 50]	39.65 ± 10.65 [24 to 59]	43.73 ± 11.31 [28 to 59]	35.92 ± 8.87 [24 to 50]	44.96 ± 12.64 [28 to 72]	44.42 ± 13.13 [28 to 72]	49.67 ± 6.65 [44 to 57]
AUDIT	2.7 ± 1.92 [0 to 6]	/	26.64 ± 8.23 [9 to 39]	/	/	29.92 ± 4.97 [16 to 40]	/
Alcohol use (years)	/	NA	14.36 ± 2.61 [10 to 19]	NA	NA	15.69 ± 4.53 [7 to 32]	NA
Alcohol misuse (number of years)	/	NA	18.27 ± 7.65 [6 to 26]	NA	NA	15.81 ± 8.65 [2 to 34]	NA
Alcohol dependence (number of years)	/	NA	9.72 ± 7.79 [2 to 26]	NA	NA	8.16 ± 7.82 [0 to 34]	NA
Daily alcohol consumption (units[a])	/	NA	19.03 ± 8.69 [0 to 30]	NA	NA	18.23 ± 9.07 [2 to 39.40]	NA
Number of previous detoxifications	/	NA	3.81 ± 3.21 [0 to 11]	NA	NA	2.15 ± 1.43 [0 to 6]	NA
Maximum Cushman's score	/	NA	5.9 ± 1.91 [3 to 9]	NA	NA	5.11 ± 2.59 [0 to 11]	NA
Days of sobriety before inclusion	/	NA	13.55 ± 4.15 [7 to 21]	NA	NA	9.16 ± 3.15 [4 to 15]	NA

BMI, body mass index; BDI, Beck Depression Inventory; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test; NA, not available.
[a]An alcohol unit = 10 g of pure ethanol.
Mean ± standard deviation and range [minimum-maximum] are reported.

Table 3. Prevalence, Severity, and Nature of the Sleep Complaint on the PSQI in Healthy Controls (HC), Alcohol Use Disorder (AUD) Patients Without Korsakoff's Syndrome (KS), and AUD Patients With KS

	HC	AUD	KS	Statistics[a]	Post hoc comparisons[b]
Total score (0 to 21)					
Prevalence (PSQI > 5)	0%	70% (N = 26)	17% (N = 3)	χ^2 = 31.19 $p < 0.0001$	AUD > KS = HC
Severity	3 ± 1.21 [1 to 5]	8.32 ± 3.97 [0 to 17]	3.35 ± 2.80 [0 to 9]	$F(2, 68) = 26.63$, $p < 0.0001$	AUD > KS = HC
Subcomponents (0 to 3)					
Subjective sleep quality	0.6 ± 0.5 [0 to 1]	1.35 ± 0.85 [0 to 3]	0.52 ± 0.51 [0 to 1]	$F(2, 68) = 10.98$, $p < 0.0001$	HC = KS > AUD
Sleep latency	0.6 ± 0.68 [0 to 2]	1.32 ± 0.94 [0 to 3]	0.76 ± 1.03 [0 to 3]	$F(2, 68) = 5.30$, $p = 0.007$	HC = KS; HC < AUD; AUD = KS
Sleep duration	0.6 ± 0.82 [0 to 3]	1.21 ± 1.05 [0 to 3]	0.11 ± 0.33 [0 to 1]	$F(2, 68) = 8.75$, $p = 0.0004$	HC = KS; HC = AUD; KS > AUD
Habitual sleep efficiency	0.05 ± 0.22 [0 to 1]	0.70 ± 1.10 [0 to 3]	0.29 ± 0.58 [0 to 2]	$F(2, 68) = 10.55$, $p < 0.0001$	HC = KS; HC < AUD; AUD = KS
Sleep disturbances	0.85 ± 0.36 [0 to 1]	1.64 ± 0.78 [0 to 3]	0.76 ± 0.56 [0 to 2]	$F(2, 68) = 13.48$, $p < 0.0001$	HC = KS > AUD
Use of sleeping medication	0.05 ± 0.22 [0 to 1]	0.97 ± 1.38 [0 to 3]	0.52 ± 1.17 [0 to 3]	$F(2, 68) = 4.36$, $p = 0.01$	HC = KS; HC < AUD; AUD = KS
Daytime dysfunction	0.25 ± 0.44 [0 to 1]	1.10 ± 0.77 [0 to 3]	0.35 ± 0.78 [0 to 3]	$F(2, 68) = 10.99$, $p < 0.0001$	HC = KS > AUD
Quantitative data					
Sleep duration (min)	447 ± 49.53 [360 to 510]	397.02 ± 107.37 [180 to 660]	499.41 ± 71.10 [420 to 720]	$F(2, 68) = 7.57$, p = 0.001	HC = KS; HC = AUD; KS > AUD
Sleep latency (min)	14.75 ± 9.38 [5 to 30]	26.27 ± 25.88 [0 to 120]	22.5 ± 15.76 [7.5 to 60]	$F(2, 68) = 3.76$, $p = 0.03$	HC = AUD = KS
Sleep efficiency (%)	94.61 ± 5.33 [82.35 to 100]	84.24 ± 16.58 [36.36 to 100]	90.67 ± 7.59 [77.77 to 100]	$F(2, 68) = 8.22$, $p = 0.0006$	HC = KS; HC > AUD; AUD = KS

[a]Data were analyzed using ANCOVAs adjusted for age, sex, and body mass index (BMI), except for the frequency of sleep complaint for which we used a chi-square test.

[b]Between-groups comparisons were performed with Tukey's tests corrected for unequal sample size. Mean ± standard deviation and range [minimum-maximum] are reported.

The prevalence of sleep complaint corresponded to the proportion of participants in each group (HC, AUD, KS) with a Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) total score > 5 which is a validated cutoff score indicating poor sleep quality. The severity of sleep complaint corresponded to the mean PSQI total score for each group (HC, AUD, KS) which is the sum of the 7 PSQI subcomponents, ranging from 0 (no sleep complaint) to 21 (major sleep disturbances). Each PSQI subcomponent score ranged from 0 (good) to 3 (poor). For PSQI continuous variables, short sleep duration and low sleep efficiency corresponded to higher component scores.

($p = 0.92$). No-complaint^{KS} patients performed significantly lower than the 3 other groups ($p = 0.0001$ for all comparisons; Fig. 2*B*).

Pattern of Brain Alterations According to Sleep Quality

GM Volume. Compared to HC, no-complaint$^{AUD + KS}$ patients had significantly lower GM volume in frontal and prefrontal areas, insula, lateral, and medial temporal cortices (including the hippocampal and parahippocampal gyrus), cingulate and occipital cortices, but also in subcortical regions including the thalamus, putamen, and caudate nuclei, and in the cerebellum ($p < 0.001$, uncorrected, $k = 60$). These results remained significant after correction for multiple comparisons but with smaller cluster size (family-wise error [FWE], $p < 0.05$; Fig. 3*A*).

Compared to HC, complaint$^{AUD + KS}$ patients had lower GM volume in frontal and prefrontal areas, insula, lateral, and medial cortices (including the hippocampal and parahippocampal gyrus), cingulate and occipital cortices, but also in subcortical regions including the thalamus, putamen, and caudate nuclei, and in the cerebellum ($p < 0.001$, uncorrected, $k = 60$). After correction for multiple comparisons, only the bilateral precentral gyrus (clusters encompass the postcentral gyrus), the right insula, the bilateral lingual gyrus, the bilateral cuneus, and the left thalamus remained significant (FWE, $p < 0.05$; Fig. 3*B*).

As shown in Fig. 4*A*, compared to complaint$^{AUD + KS}$ patients, no-complaint$^{AUD + KS}$ patients had significantly lower GM volume in frontal and prefrontal areas (including the right middle frontal gyrus, the medial frontal gyrus, bilateral precentral gyrus, bilateral inferior frontal gyrus, left superior frontal gyrus), middle cingulate gyrus, bilateral precuneus, the temporal pole, the occipital gyrus, and the left thalamus ($p < 0.001$ uncorrected, $k = 60$). These results did not remain significant after correction for multiple comparisons. The reverse comparison did not reveal any significant difference.

From this comparison (complaint$^{AUD + KS}$ patients > no-complaint$^{AUD + KS}$ patients), signal values within each cluster were extracted and compared between the different subgroups (HC, complaint^{AUD} patients, no-complaint^{AUD} patients, and no-complaint^{KS} patients).

Compared to HC, no-complaint^{AUD} patients and no-complaint^{KS} patients showed significantly lower values for all extracted clusters ($p < 0.001$). Compared to HC, complaint^{AUD} patients presented significantly lower GM volume in all clusters except in the medial prefrontal cortex ($p = 0.06$). Compared to complaint^{AUD} patients, no-complaint^{AUD} patients exhibited lower values only for the middle

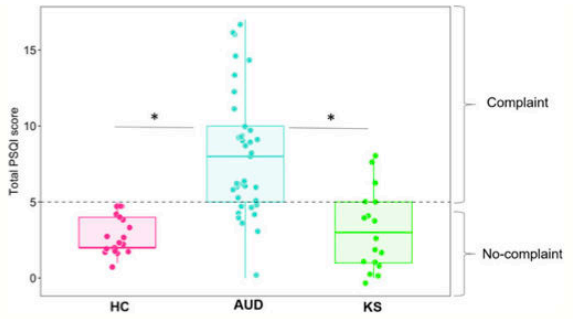


Fig. 1. Prevalence of sleep complaint in HC, AUD patients, and KS patients. The dotted line represents the cutoff score (5) of the Pittsburg Sleep Quality Index, which indicates the presence of a sleep complaint. For each boxplot, the median is represented by the bold line. HC, healthy controls; AUD, patients with alcohol use disorder without Korsakoff's syndrome; KS, patients with alcohol use disorder with Korsakoff's syndrome. *$p < 0.05$ (Tukey's tests).

frontal gyrus ($p = 0.002$), the inferior frontal gyrus ($p = 0.02$), the superior frontal gyrus ($p = 0.03$), the temporal pole ($p = 0.02$), and the occipital cortex ($p = 0.003$). Compared to complaint^{AUD} patients, no-complaint^{KS} patients exhibited significant GM atrophy for all extracted clusters (all p-values < 0.05). No difference was observed between no-complaint^{AUD} patients and no-complaint^{KS} patients ($p > 0.05$; Fig. 4*B*).

Partial Pearson's correlations adjusted for age, sex, and BMI were conducted in the 2 groups of patients pooled together (no-complaint$^{AUD + KS}$ patients vs. complaint$^{AUD + KS}$ patients) between regional volumes in all extracted clusters on the one hand and neuropsychological performance on the other hand. We found significant relationships only between the thalamus ($r = 0.61$, $p = 0.005$), the temporal pole ($r = 0.52$, $p = 0.02$), the lingual gyrus ($r = 0.47$, $p = 0.04$), and episodic memory results as well as between the volume in the middle frontal and precentral gyri and the executive performance ($r = 0.60$, $p = 0.006$; $r = 0.50$, $p = 0.02$, respectively) in no-complaint$^{AUD + KS}$ patients. There was no significant correlation in the complaint$^{AUD + KS}$ patients between cerebral volume and cognitive functions.

WM Integrity. Compared to HC, no-complaint$^{AUD + KS}$ patients had significantly lower FA values, indicating an alteration of WM, in a large set of fibers including the corpus callosum, the anterior corona radiata, the anterior limb of the internal capsule, the cingulum, the middle cerebellar peduncle, and the fornix. These results remained significant after correction for multiple comparisons but with smaller cluster size (FWE, $p < 0.05$; Fig. 3*C*).

The same pattern of WM abnormalities was observed in complaint$^{AUD + KS}$ patients compared with HC. These results did not remain significant after correction for multiple comparisons (Fig. 3*D*).

As shown in Fig. 5*A*, compared to complaint$^{AUD + KS}$ patients, no-complaint$^{AUD + KS}$ patients had significantly lower FA values in the anterior and superior parts of the corona radiata, the bilateral cingulum, the inferior and superior parts of the longitudinal fasciculus, the right fornix (encompassing the cerebral peduncle and the internal capsule), the bilateral external capsule, the left anterior thalamic radiation, and the WM within the postcentral gyrus, the angular gyrus, the superior frontal gyrus, and the precuneus ($p < 0.001$, uncorrected, $k = 60$). These results did not remain significant after correction for multiple comparisons. The reverse comparison did not reveal any significant difference.

From this comparison (complaint$^{AUD + KS}$ patients > no-complaint$^{AUD + KS}$ patients), signal values were extracted within each significant cluster and compared between subgroups (HC, complaint^{AUD} patients, no-complaint^{AUD} patients, and no-complaint^{KS} patients). Compared to HC: (i) complaint^{AUD} patients presented lower FA values in the anterior thalamic radiation ($p = 0.008$); (ii) no-complaint^{AUD} patients exhibited lower FA values in all extracted clusters $p < 0.01$, except for the WM in the postcentral gyrus ($p = 0.74$) and the superior longitudinal fasciculus ($p = 0.07$); and (iii) no-complaint^{KS} patients showed lower FA values in all clusters ($p < 0.001$). Compared to complaint^{AUD} patients, no-complaint^{AUD} patients presented lower FA values in all extracted clusters except in the left anterior thalamic radiation ($p = 0.08$), the external capsule ($p = 0.22$), and the WM of the supramarginal gyrus ($p = 0.06$), the precuneus ($p = 0.06$), and the postcentral gyrus ($p = 0.39$). No difference was found between no-complaint^{AUD} patients and no-complaint^{KS} patients (Fig. 5*B*).

Partial Pearson's correlations adjusted for age, sex, and BMI were conducted in the 2 groups of patients pooled together (no-complaint$^{AUD + KS}$ patients vs. complaint$^{AUD + KS}$ patients) between regional FA values in all extracted clusters on the one hand and neuropsychological performance on the other hand.

In complaint$^{AUD + KS}$ patients, we found significant relationships between FA values of the WM part of the angular gyrus and episodic memory performance ($r = 0.69$, $p = 0.02$). In no-complaint$^{AUD + KS}$ patients, we found significant relationships between the anterior thalamic radiation ($r = 0.62$, $p = 0.008$), the external capsule ($r = 0.60$, $p = 0.01$), the inferior longitudinal fasciculus ($r = 0.50$, $p = 0.04$), the bilateral cingulum ($r = 0.72$, $p = 0.001$), the anterior corona radiata ($r = 0.61$, $p = 0.009$), and executive functions. We also showed significant relationships between the bilateral cingulum ($r = 0.60$, $p = 0.01$), the superior longitudinal fasciculus ($r = 0.52$, $p = 0.03$), and episodic memory.

DISCUSSION

The aim of the present study was to investigate, in recently detoxified AUD and KS patients, whether self-estimated sleep quality is related to cognitive functioning and brain integrity.

First, in agreement with previous studies, we observed a high prevalence of sleep complaint in recently detoxified

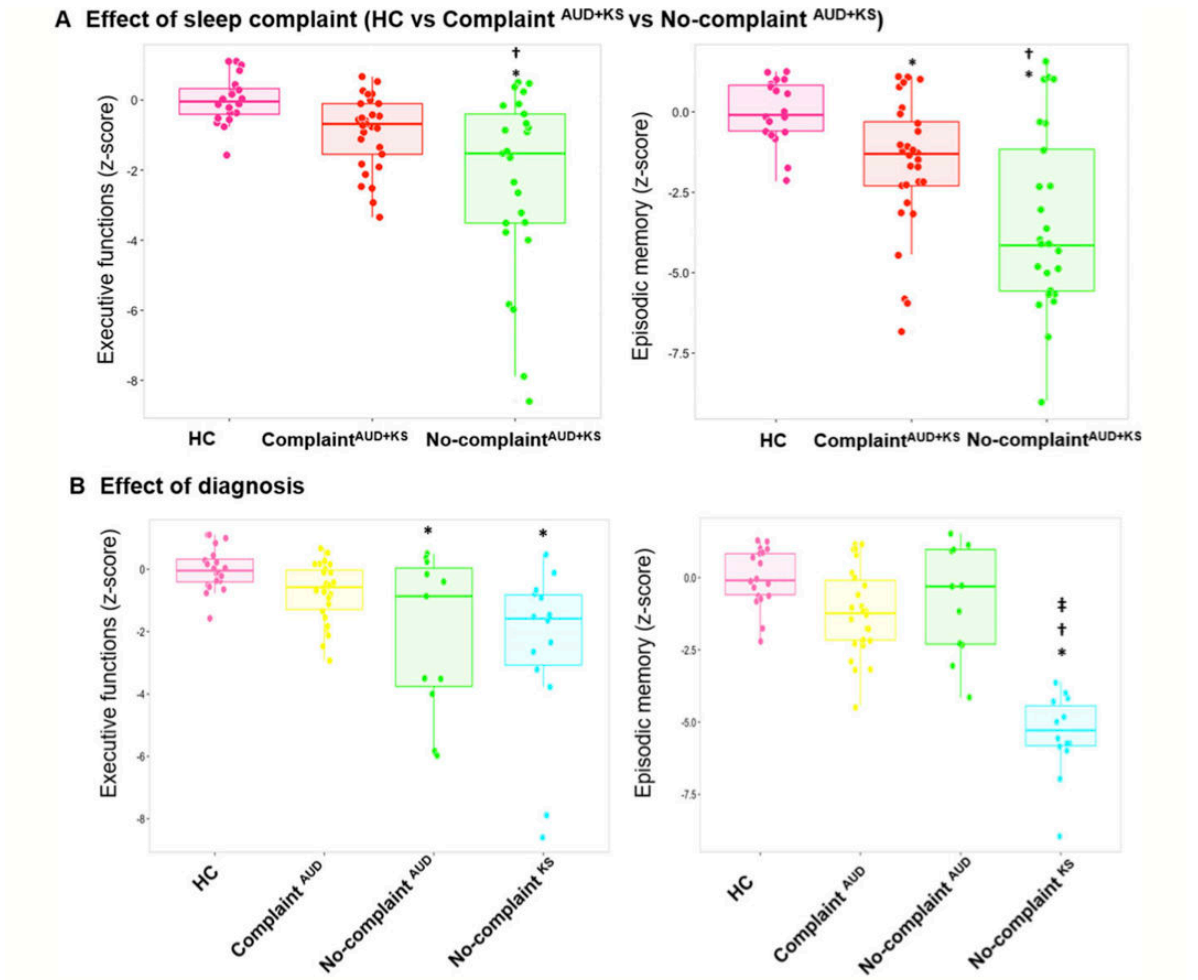


Fig. 2. Executive and episodic memory performance in controls and patients according to the sleep complaint (**A**) and diagnosis (**B**). This figure shows executive (**left**) and memory (**right**) *z*-scores. *Significant difference compared to healthy controls (HC) ($p < 0.05$); †significant difference compared to complaint^{AUD} ($p < 0.05$); ‡significant difference compared to no-complaint^{AUD} ($p < 0.05$). Tukey's tests.

AUD patients (Angarita et al., 2016; Chakravorty et al., 2016). We showed that, compared to HC, AUD patients with sleep complaint present a pattern of macrostructural brain damage in frontal and temporal cortices, as well as cingulate gyrus and thalamus, known to be affected by heavy and chronic alcohol consumption (Zahr, 2014). Interestingly, all these regions are involved in the generation and maintenance of both nonrapid eye movement (NREM) and REM sleep rhythms (Maquet et al., 1996; Massimini et al., 2004; Murphy et al., 2009; Schabus et al., 2007). Moreover, reduced GM volume in the frontal cortex has been related to higher sleep complaint (Sexton et al., 2014). AUD patients with sleep complaint also had lower FA values in the anterior thalamic radiation, in accordance with a recent study showing that altered WM tracts were associated with higher sleep complaint in older adults (Sexton et al., 2017). Thus, in this group of patients who complain about their sleep, poor self-rated sleep quality may be related to the objective sleep alterations expected given their pattern of brain dysfunction (Chakravorty et al., 2016).

Our study showed that most of the KS patients (14 of 17) reported sleeping as well as HC. To the best of our knowledge, our study is the first to investigate, in KS patients, sleep complaint using a validated and widely used sleep questionnaire (Buysse et al., 1989) in KS patients. Our findings are not in accordance with polysomnography studies showing objective sleep alterations in KS patients (Martin et al., 1986), highlighting the frequent discrepancies between self-perception and objective sleep measurements reported in AUD (Angarita et al., 2016), as also frequently reported in aging (Nguyen-Michel et al., 2015; Van Den Berg et al., 2008) and neurodegenerative diseases (Hita-Yañez et al.,

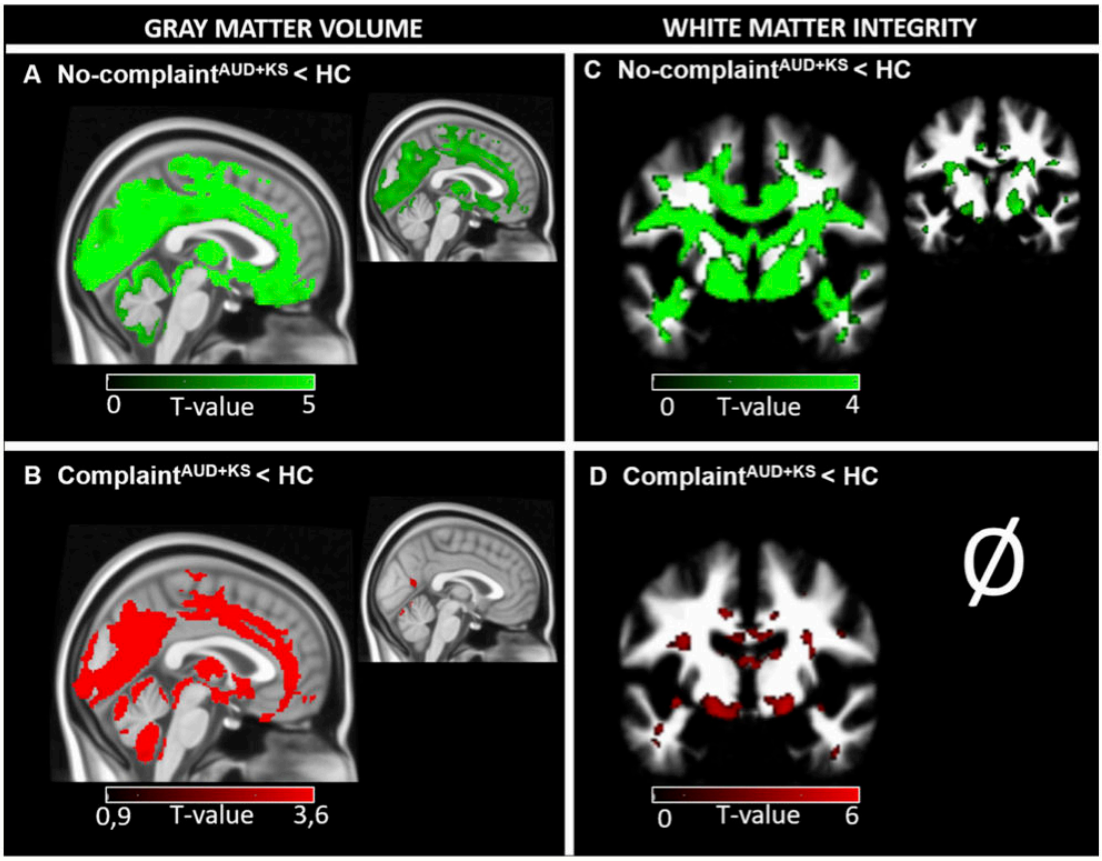


Fig. 3. Structural brain abnormalities in patients with and without sleep complaint compared with controls. (**A**) Lower gray matter (GM) volumes in no-complaint^{AUD+KS} compared to healthy controls (HC). (**B**) Lower GM volumes in complaint^{AUD+KS} compared to HC. (**C**) Lower white matter (WM) integrity in no-complaint^{AUD+KS} compared to HC. (**D**) Lower WM integrity in complaint^{AUD+KS} compared to HC. No significant results at $p < 0.05$ family-wise error (FWE). We used a *p*-value cutoff of $p < 0.001$ uncorrected (larger images) but also display the results using a restrictive $p < 0.05$ corrected for FWE (smaller images) to highlight the most significant regions. Cluster size: >60 voxels.

2013; Most et al., 2012). The rarity of sleep complaint in KS patients is in agreement with their "without complaints appearance" (Walvoort et al., 2016, p. 291) and may be explained by their cognitive deficits and/or impaired insight that affect their ability to recognize and report problems in self-evaluation questionnaires (Arts et al., 2017; Walvoort et al., 2016). Anosognosia is indeed a specific clinical feature of KS and reflects the most severe form of impaired self-awareness, defined as the inability to accurately estimate one's functional capacity (Prigatano, 2009). It is frequently observed in amnesic patients with associated executive dysfunction (Arts et al., 2017; Shimamura and Squire, 1986).

Some of the recently detoxified AUD patients presented a profile of executive dysfunction as well as macrostructural and microstructural brain abnormalities similar to those observed in KS patients. These patients with severe brain dysfunction, sometimes considered at risk of developing KS (Pitel et al., 2007, 2012; Segobin et al., 2015), did not complain about their sleep. Compared to AUD patients with sleep complaint, these patients presented more severe alterations in fronto-temporal regions and specific damage in the frontal–subcortical tracts. Besides, executive impairments were not found in AUD patients with sleep complaint. These findings suggest a key role of the frontotemporal network and executive functions in subjective assessment of sleep quality. The evaluation of sleep quality using the PSQI is a complex cognitive task that requires a self-interpretation of internal and physical states, which in turn implies having efficient executive functions to judge both sleep quantity (includes evaluating parameters like total sleep time, sleep latency, number of awakenings, among others) and subjective aspects of sleep quality such as feeling tired or daytime sleepiness (Buysse et al., 1989). Executive impairments result in self-awareness deficits (Goldstein et al., 2009) related to damage within the frontal cortex, especially the dorsolateral (Schmitz et al., 2004; Shany-Ur et al., 2014) and medial parts of the prefrontal cortex (Fleming and Dolan, 2012; Schmitz and Johnson, 2007). Previous studies have reported

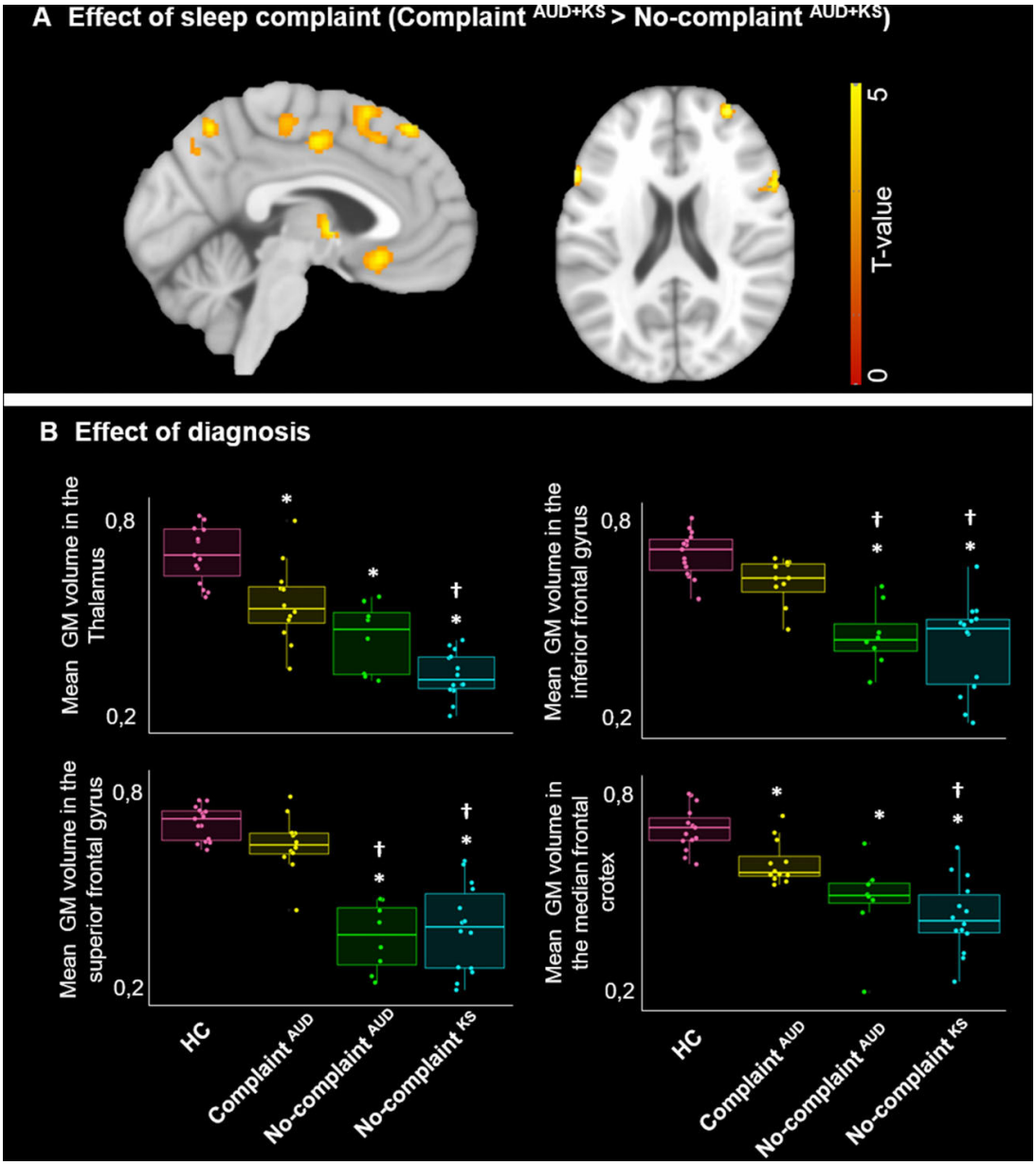


Fig. 4. Gray matter (GM) volume in controls and patients according to the sleep complaint (**A**) and diagnosis (**B**). (**A**) Voxel-by-voxel analysis, $p < 0.001$ uncorrected, $k = 60$. (**B**) Example of regions of interest extracted from the previous analysis. *Significant difference compared to healthy controls (HC) ($p < 0.05$); †significant difference compared to complaint^{AUD} ($p < 0.05$). Tukey's tests.

altered self-awareness in AUD patients, who tend to underestimate their daily alcohol consumption (Lincoln et al., 2011) and cognitive deficits (Kornreich, 2002; Le Berre et al., 2010; Walvoort et al., 2016). In the present study, AUD patients with executive dysfunction and lower GM volume in the dorsolateral and medial parts of the prefrontal cortex as well as lower WM integrity in fibers connecting frontosubcortical regions may thus not be cognitively able to accurately estimate their sleep. It is also worth noting that the group of AUD patients without sleep complaint is highly heterogeneous (Fig. 2*B*) and potentially consisted of 2 subgroups of patients: one that would be similar to HC or complaint AUD regarding brain structure and function, while the other would be similar to KS patients (Parsons, 1998;

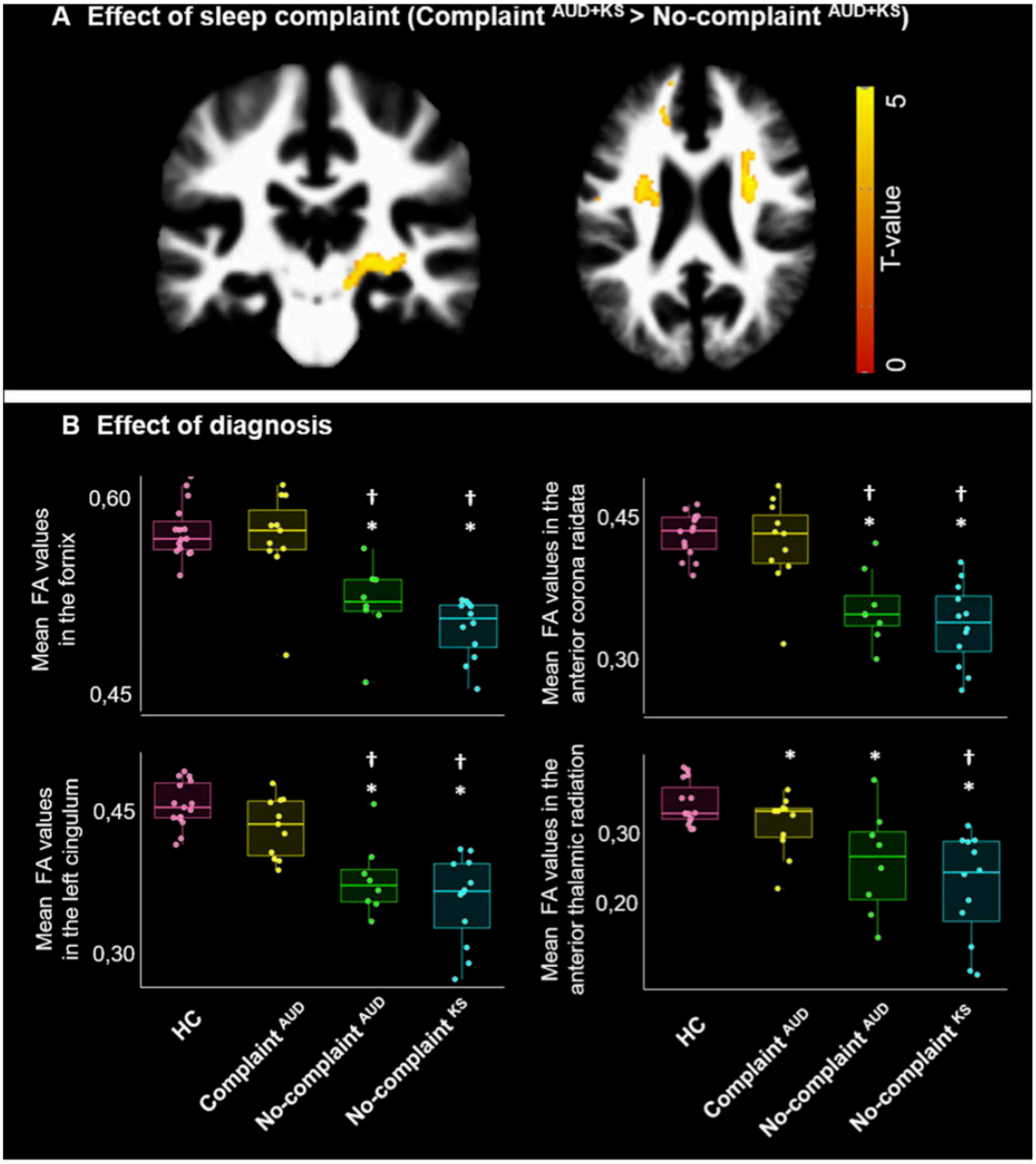


Fig. 5. White matter integrity in controls and patients according to the sleep complaint (**A**) and diagnosis (**B**). (**A**) Voxel-by-voxel analysis, $p < 0.001$ uncorrected, $k = 60$. (**B**) Example of regions of interest extracted from the previous analysis. *Significant difference compared to healthy controls (HC) ($p < 0.05$); †significant difference compared to complaint^{AUD} ($p < 0.05$). Tukey's test.

Pitel et al., 2007, 2012; Segobin et al., 2015). The complaint AUD group is more homogeneous since it mainly includes patients with preserved performance and brain measures.

The thalamus has been shown to play a crucial role in self-awareness (Shany-Ur et al., 2014) and may also be implicated in self-reported sleep quality. This subcortical structure is known to be affected by chronic and excessive alcohol consumption, with graded effects in thalamic volume from AUD to KS patients (Pitel et al., 2012). Interestingly, while AUD patients with sleep complaint have thalamic volumes significantly different from those of KS patients, the thalamic shrinkage in patients without sleep complaint is similar to that of KS patients. The thalamus being a key node of the Papez circuit involved in episodic memory, one would expect

AUD patients without sleep complaint to perform on par with KS patients on the episodic memory task. Conversely, in line with the diagnosis, KS patients were impaired in episodic memory compared with both HC and the 2 subgroups of AUD, who did not differ from each other. Taken together, these findings suggest that the contribution of the thalamus in self-reported sleep quality may not be related to the involvement of episodic memory abilities, contrary to our hypothesis. Rather, several subcortical regions, including the thalamus, "subserve transforming lower-level interoceptive bodily sensations and representations of self into higher-level self-referential mental representations" (Shany-Ur et al., 2014, p. 2377). AUD patients with severe thalamic abnormalities may be unable to accurately perceive and update current physical states, resulting in the absence of sleep complaint.

One potential limitation of the present study is the absence of objective sleep measures by polysomnography, generally not available in clinical practice. Even though it was not the objective of the present study, it would allow determining whether patients without sleep complaint do present objective sleep disturbances. Further studies combining both objective and subjective sleep measures as well as neuropsychological and multimodal neuroimaging examinations are underway to confirm the proposed cognitive and brain mechanisms underlying sleep perception in AUD and KS patients.

CONCLUSION

Taken together, our data contribute to a better understanding of self-reported sleep quality in recently detoxified AUD patients, by incorporating new insights from neuropsychological and neuroimaging examinations. Given the high prevalence of sleep complaint in AUD patients (Angarita et al., 2016; Chakravorty et al., 2016), the use of a sleep questionnaire in clinical practice should not be abandoned since it reflects the subjective perception of mental states and feelings on which most alcohol treatments are proposed. However, sleep questionnaires should be employed and interpreted with caution with AUD patients presenting executive dysfunction. A neuropsychological assessment of alcohol-related cognitive deficits is thus a crucial step in the treatment of AUD patients early in abstinence. In patients who are cognitively unable to complain, sleep problems would be neglected under a clinical setting and therefore remain untreated. Such a situation would worsen sleep-related clinical consequences in AUD such as increased mood disturbances (Zhabenko et al., 2012), impair their overall quality of life, and likely trigger relapse (Brower, 2003), hence defeating the purpose of their initial treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the Cyceron MRI staff members for their help with patients and imaging examination acquisition, and Claire André, Nicolas Cabé, and Angéline Maillard for their helpful comments on the manuscript. We would also like to thank all the participants for their implication in this study. This work was supported by the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the French National Agency for Research (ANR), and Conseil Régional de Basse-Normandie. AL-P's doctoral fellowship was co-funded by European Union in the framework of the ERDF-ESF Operational Programme 2014-2020 and Lundbeck Society.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed., text rev. American Psychiatric Association, Washington, DC.

American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.

Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT (2016) Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. Addict Sci Clin Pract 11:9.

Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RPC (2017) Korsakoff's syndrome: a critical review. Neuropsychiatr Dis Treat 13:2875–2890.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4:561–571.

Brower KJ (2001) Alcohol's effects on sleep in alcoholics. Alcohol Res Health 25:110–125.

Brower KJ (2003) Insomnia, alcoholism and relapse. Sleep Med Rev 7:523–539.

Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 28:193–213.

Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ (2016) Alcohol dependence and its relationship with insomnia and other sleep disorders. Alcohol Clin Exp Res 40:2271–2282.

Cianchetti C, Corona S, Foscoliano M, Scalas F, Sannio-Fancello G (2005) Modified Wisconsin Card Sorting Test: proposal of a supplementary scoring method. Arch Clin Neuropsychol 20:555–558.

Cushman PJ, Forbes R, Lerner W, Stewart M (1985) Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. Alcohol Clin Exp Res 9:103–108.

Fleming SM, Dolan RJ (2012) The neural basis of metacognitive ability. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 367:1338–1349.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189–198.

Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, Daeppen J-B (2005) The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. Alcohol Clin Exp Res 29:2001–2007.

Goldstein RZ, Craig AD, Bechara A, Garavan H, Childress AR, Paulus MP, Volkow ND (2009) The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. Trends Cogn Sci 13: 372–380.

Hita-Yañez E, Atienza M, Cantero JL (2013) Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment. Sleep 36:1327–1334.

Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S (2002) Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. NeuroImage 17:825–841.

Kornreich C (2002) Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. Alcohol Alcohol 37:394–400.

Lairie M, Pottier M (1979) Quelques remarques à propos du sommeil dans le syndrome de Korsakoff. EEG Neurophysiol 9:277–285.

Le Berre A-P, Pinon K, Vabret F, Pitel AL, Allain P, Eustache F, Beaunieux H (2010) Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic memory task. Alcohol Clin Exp Res 34:1888–1898.

Lincoln R, Rosenthal CF, Malte CA, Simpson T (2011) A pilot study of memory impairment associated with discrepancies between retrospective and daily recall of alcohol consumption. Am J Addict 20: 568–574.

Maquet P, Péters J-M, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G (1996) Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. Nature 383:163–166.

Martin PR, Loewenstein RJ, Kaye WH, Ebert MH, Weingartner H, Gillin JC (1986) Sleep EEG in Korsakoff's psychosis and Alzheimer's disease. Neurology 36:411–414.

Massimini M, Huber R, Ferrarelli F, Hill S, Tononi G (2004) The sleep slow oscillation as a traveling wave. J Neurosci 24:6862–6870.

Most EI, Aboudan S, Scheltens P, Van Someren EJ (2012) Discrepancy between subjective and objective sleep disturbances in early- and moderate-stage Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 20:460–467.

Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F, Tononi G (2009) Source modeling sleep slow waves. Proc Natl Acad Sci USA 106:1608–1613.

Nguyen-Michel VH, Lévy PP, Pallanca O, Kinugawa K, Banica-Wolters R, Sebban C, Mariani J, Fournier E, Arnulf I (2015) Underperception of naps in older adults referred for a sleep assessment: an insomnia trait and a cognitive problem? J Am Geriatr Soc 63:2001–2007.

Oishi K, Faria AV, Van Zijl PCM, Mori S (2011) MRI Atlas of Human White Matter. Academic Press, London, UK.

Oscar-Berman M, Valmas MM, Sawyer KS, Ruiz SM, Luhar RB, Gravitz ZR (2014) Profiles of impaired, spared, and recovered neuropsychologic processes in alcoholism, in *Handbook of Clinical Neurology* (Sullivan E V., Pfefferbaum A eds), pp 183–210. Elsevier B.V., New York.

Parsons OA (1998) Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: a continuum? Alcohol Clin Exp Res 22:954–961.

Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV (2006) Supratentorial profile of white matter microstructural integrity in recovering alcoholic men and women. Biol Psychiatry 59:364–372.

Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, de la Sayette V, Viader F, Desgranges B, Eustache F (2008) Episodic and working memory deficits in alcoholic Korsakoff patients: the continuity theory revisited. Alcohol Clin Exp Res 32:1229–1241.

Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, Desgranges B, Eustache F (2007) Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. Alcohol Clin Exp Res 31:1169–1178.

Pitel AL, Chételat G, Le Berre AP, Desgranges B, Eustache F, Beaunieux H (2012) Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. Neurology 78:1330–1333.

Prigatano GP (2009) Anosognosia: clinical and ethical considerations. Curr Opin Neurol 22:606–611.

Rinn W, Desai N, Rosenblatt H, Gastfriend DR (2002) Addiction denial and cognitive dysfunction: a preliminary investigation. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14:52–57.

Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DL, Leach MO, Hawkes DJ (1999) Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. IEEE Trans Med Imaging 18:712–721.

Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, Balteau E, Boly M, Carrier J, Darsaud A, Degueldre C, Desseilles M, Gais S, Phillips C, Rauchs G, Schnakers C, Sterpenich V, Vandewalle G, Luxen A, Maquet P (2007) Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. Proc Natl Acad Sci USA 104:13164–13169.

Schmitz TW, Johnson SC (2007) Relevance to self: a brief review and framework of neural systems underlying appraisal. Neurosci Biobehav Rev 31:585–596.

Schmitz TW, Kawahara-Baccus TN, Johnson SC (2004) Metacognitive evaluation, self-relevance, and the right prefrontal cortex. NeuroImage 22:941–947.

Segobin S, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL (2015) Integrity of white matter microstructure in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome. Hum Brain Mapp 36:2795–2808.

Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, Johansen-Berg H, Fjell AM (2014) Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. Neurology 83:967–973.

Sexton CE, Zsoldos E, Filippini N, Griffanti L, Winkler A, Mahmood A, Allan CL, Topiwala A, Kyle SD, Spiegelhalder K, Singh-Manoux A, Kivimaki M, Mackay CE, Johansen-Berg H, Ebmeier KP (2017) Associations between self-reported sleep quality and white matter in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. Hum Brain Mapp 38:5465–5473.

Shany-Ur T, Lin N, Rosen HJ, Sollberger M, Miller BL, Rankin KP (2014) Self-awareness in neurodegenerative disease relies on neural structures mediating reward-driven attention. Brain 137:2368–2381.

Shimamura AP, Squire LR (1986) Memory and metamemory. A study of the feeling-of-knowing phenomenon in amnesic patients. J Exp Psychol Learn Mem Cogn 12:452–460.

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. NeuroImage 23:S208–S219.

Stein MD, Friedmann PD (2005) Disturbed sleep and its relationship to alcohol use. Subst Abus 26:1–13.

Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 18:643–662.

Van Den Berg JF, Van Rooij FJA, Vos H, Tulen JHM, Hofman A, Miedema HME, Neven AK, Tiemeier H (2008) Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. J Sleep Res 17:295–302.

Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, Adam S (2004) L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16), in *L'évaluation Des Troubles de La Mémoire : Présentation de Quatre Tests de Mémoire Épisodique Avec Leur Étalonnage* (Van der Linden M, Adam S, Agniel A, Baisset Mouly C, et les membres du GREMEM), pp 25–42. Solal, Marseille.

Walvoort SJW, van der Heijden PT, Wester AJ, Kessels RPC, Egger JIM (2016) Self-awareness of cognitive dysfunction: self-reported complaints and cognitive performance in patients with alcohol-induced mild or major neurocognitive disorder. Psychiatry Res 245:291–296.

Wechsler D (1997) Wechsler Memory Scale. 3rd ed. Psychological Corporation, San Antonio, TX.

Zahr NM (2014) Structural and microstructural imaging of the brain in alcohol use disorders, in *Handbook of Clinical Neurology*, 1st ed (Sullivan EV, Pfefferbaum A eds). pp. 275–290. Elsevier B.V., New York.

Zhabenko N, Wojnar M, Brower KJ (2012) Prevalence and correlates of insomnia in a polish sample of alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res 36:1600–1607.

3.3.2 **<u>Étude 2:</u> Modifications objectives du sommeil chez les patients TUAL et SK, et liens avec les déficits mnésiques.**

Les résultats de l'étude 1 conduisent naturellement à se questionner sur la qualité objective du sommeil chez les patients TUAL et SK. Dans la littérature, les modifications objectives du sommeil chez les patients TUAL consistent en une augmentation de la latence d'endormissement, une diminution de la durée et de l'efficacité du sommeil, une fragmentation plus importante ainsi qu'une diminution de la proportion de sommeil NREM associée à une augmentation du sommeil paradoxal (Koob and Colrain, 2019). Chez les patients SK, les études sont très peu nombreuses et mettent en évidence une fragmentation importante du sommeil comparé à des sujets contrôles (Lairie and Pottier, 1979; Martin et al., 1986). Des limites peuvent toutefois être mentionnées dans les études précédemment réalisées chez les patients SK, dont l'étiologie n'est pas toujours d'origine alcoolique. De plus, aucune étude n'a directement comparé la qualité de sommeil entre des patients TUAL et SK. L'intérêt de ce type d'étude serait d'identifier s'il existe une spécificité ou une sévérité plus importante de certaines altérations du sommeil chez les patients SK, et si ces atteintes peuvent être associées à la sévérité des déficits cognitifs.

Ainsi, l'objectif de cette seconde étude était dans un premier temps de décrire les modifications du sommeil chez les patients TUAL et les patients SK comparativement à des sujets contrôles. Dans un second temps, nous avons cherché à déterminer si certains paramètres de sommeil peuvent être liés à la sévérité du profil cognitif chez les patients.

Méthodologie :

Cette étude a été réalisée chez 15 sujets contrôles, 22 patients TUAL et 7 patients SK, ayant bénéficié du protocole ALCOSLEEP. L'ensemble des participants a bénéficié d'un examen neuropsychologique détaillé et d'une nuit d'enregistrement en polysomnographie, permettant d'obtenir des informations concernant leur latence d'endormissement, la latence d'apparition des différents stades de sommeil, la fragmentation, la durée et l'efficacité de sommeil, et le temps passé dans chaque stade de sommeil et leur fragmentation de sommeil. Les examens neuropsychologiques et de sommeil étaient réalisés durant la même semaine. Les trois groupes de participants (sujets contrôles, patients TUAL et patients KS) ont été comparés sur leurs performances cognitives et sur les différents paramètres de sommeil. Des analyses de corrélations ont ensuite été réalisées entre les paramètres de sommeil et les fonctions cognitives les plus sévèrement atteintes chez les patients SK.

Synthèse des principaux résultats :

Comparés aux sujets contrôles, les patients TUAL et les patients SK présentent des performances inférieures concernant la vitesse de traitement, la mémoire à court terme et les fonctions exécutives, mais ne diffèrent pas entre eux. Concernant la mémoire épisodique, un gradient de sévérité est observé puisque les patients SK présentent des performances significativement inférieures aux patients TUAL, ces derniers étant inférieurs aux sujets contrôles. L'analyse des paramètres de sommeil montre que les patients TUAL et les patients SK ont une augmentation de la proportion de stade N1 comparés aux sujets contrôles, mais que cette différence disparait lorsque que l'on contrôle pour l'Index d'Apnées-Hypopnées (IAH). Comparés aux sujets contrôles et aux patients TUAL, les patients SK présentent une latence d'apparition du sommeil paradoxal plus longue ainsi qu'une diminution de la proportion de ce stade de sommeil. Aucune différence n'est observée pour les autres paramètres de sommeil.

Les analyses de corrélations menées au sein de l'ensemble des patients (TUAL et SK) montrent que les performances de mémoire épisodique sont négativement corrélées à la latence d'apparition du sommeil paradoxal et positivement corrélées à la proportion de sommeil paradoxal.

Conclusion :

Cette étude met en évidence une augmentation de la proportion de stade N1 chez les patients TUAL et SK, suggérant la présence d'une fragmentation de sommeil résultant principalement de la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil. Les patients SK présentent une altération spécifique du sommeil paradoxal, qui serait associée à la diminution des performances mnésiques, suggérant un rôle du sommeil dans la physiopathologie du SK.

Valorisation :

L'article relatif à cette étude est actuellement en préparation.

SLEEP ARCHITECTURE AND EPISODIC MEMORY PERFORMANCE IN ALCOHOL USE DISORDER WITH AND WITHOUT KORSAKOFF SYNDROME

Alice Laniepce[1], Shailendra Segobin[1], Claire André[1], Françoise Bertran[1,3], Najlaa Lahbairi[1], Angéline Maillard[1], Alison Mary[1], Laurent Urso[4], François Vabret[1,2], Nicolas Cabé[1,2], Géraldine Rauchs[1]*, Anne-Lise Pitel[1]*

* : equally contributed to this work

(1) Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, NIMH, 14000 Caen, France

(2) Addiction department, CHU de Caen, 14000 Caen, France.

(3) Unité d'exploration et de traitement des troubles du sommeil, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France

(4) Addiction department, Centre Hospitalier de Roubaix, France.

Search Terms: Alcohol Use Disorder, Korsakoff's syndrome, Sleep, REM sleep, Episodic Memory

Abstract:

Objectives: To identify sleep architecture abnormalities in patients with Korsakoff Syndrome (KS) compared to Alcohol Use Disorder patients without KS (AUD), and to specify the relationships with cognitive impairments.

Methods: 28 patients (22 AUD and 7 KS patients) and 15 healthy controls (HC) underwent a detailed neuropsychological assessment (processing speed, short-term memory, executive functions, and episodic memory) and a polysomnographic examination during the same week.

Results: Compared to controls, both AUD and KS patients presented impaired performance for all cognitive domains, with disproportionate episodic memory deficit in KS patients. Concerning sleep architecture, KS patients exhibited higher REM sleep latency and lower REM sleep percentage compared to HC and AUD patients. These REM sleep abnormalities were negatively correlated to episodic memory performance in AUD and KS patients pooled together.

Conclusions: KS patients presented severe episodic memory deficits associated with specific REM sleep abnormalities compared with control subjects and AUD patients. These data suggest that sleep architecture could play a role in the pathophysiology of KS.

Key words: alcohol use disorder, Korsakoff syndrome, sleep, polysomnography, episodic memory

1. Background

Korsakoff's syndrome (KS), a neurological complication most frequently induced by the combination of chronic and heavy alcohol consumption and thiamine deficiency (American Psychiatric Association, 2013), is associated with a disproportionate impairment of episodic memory compared to other cognitive deficits such as executive dysfunction (Arts et al., 2017; Kopelman et al., 2009). Up to 50% of Alcohol Use Disorder patients without KS (AUD) also present neuropsychological deficits, concerning mainly episodic memory deficits and executive functions, whose severity ranges from mild to moderate in most cases up to severe in some patients at risk for KS (Brion et al., 2014; Fein et al., 2006; Pitel et al., 2009). In addition, AUD patients present sleep disturbances, including difficulties falling asleep, reduced slow wave sleep, increased rapid eye movement sleep and sleep fragmentation compared with age-matched healthy controls (Koob and Colrain, 2019). AUD patients could also suffer from sleep disorders, such as sleep-disordered breathing (Aldrich et al., 1999). These sleep abnormalities could persist several months after alcohol withdrawal (Chakravorty et al., 2016) and alter memory performance (Junghanns et al., 2009). Studies that have investigated sleep quality in KS patients are very scarce. They revealed higher sleep fragmentation (increase wake after sleep onset) compared to healthy controls or patients with Alzheimer's disease (Lairie and Pottier, 1979; Martin et al., 1986). To our knowledge, no study has directly compared objective sleep quality between AUD and KS patients and explored the relationship between sleep quality and cognitive performance.

Thus, the aim of the present study was to compare sleep architecture in AUD and KS patients relative to controls and to identify whether certain altered sleep parameters were related to cognitive impairments.

2. Materials and methods

2.1.Participants

Twenty-two AUD patients (all men), 7 KS patients (all women) and 15 healthy controls (HC; 13 men) were included in the present study. None of them had history of neurological, endocrinal nor other infectious diseases, sleep pathology, depression (assessed using both the Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1961) and a psychiatric assessment), nor other forms of substance use disorder (except tobacco). All participants were informed about the study approved by the local ethics committee of Caen University Hospital (CPP Nord Ouest III, no. IDRCB: 2011-A00495-36) prior to their inclusion and provided their written informed consent.

KS patients filled the DSM-5 criteria for "*alcohol-induced major neurocognitive disorder, amnestic-confabulatory type, persistent*" (American Psychiatric Association, 2013). They were recruited in a nursing home (Maison Vauban, Roubaix, France). All KS patients had history of heavy drinking, but it was difficult to obtain accurate information about their alcohol consumption because of their amnesia. The background information for the patients with KS came mainly from family members and medical records. For each patient with KS, the selection was made according to a codified procedure in a French officially registered center for addiction. A multidisciplinary team of specialists in cognitive neuropsychology, addictology and neurology examined patients case by case. A detailed neuropsychological examination enabled the diagnosis of all KS patients presenting disproportionately severe episodic memory deficits compared to other cognitive functions. Clinical and neuroimaging investigations ruled out other possible causes of memory impairments (particularly focal brain damage).

AUD patients were recruited by clinicians while being inpatients in the Addiction department at Caen University Hospital. Although patients were early in abstinence (10.81 ± 3.80 days of sobriety prior to inclusion), none of them presented at inclusion with physical

symptoms of alcohol withdrawal as assessed by the Cushman's scale (Cushman et al., 1985). They were interviewed with the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT; Gache et al., 2005) and a modified version of the semi-structured lifetime drinking history (Pfefferbaum et al., 1988). Measures included the duration of alcohol misuse (in years), number of previous alcohol withdrawal and daily alcohol consumption prior to treatment (in units, a standard drink corresponding to a beverage containing 10 g of pure ethanol).

HC were recruited to match the demographics (age, sex and education) of AUD patients. They were also interviewed with the AUDIT to ensure that they did not meet the criteria for alcohol abuse (AUDIT < 7 for men and < 6 for women). None of the controls had a BDI score > 29 , a Mattis Dementia Rating score > 129 (Mattis, 1976), complained about their sleep using the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI ≤ 5, Buysse et al., 1989) nor presented signs of daytime sleepiness assessed using the Epworth Sleepiness Scale (ESS < 8; Johns, 1991).

The ANOVA revealed a significant effect of group (HC, AUD, KS) for age ($F_{(2,41)} = 7.45$, $p = 0.002$). KS patients were significantly older than HC ($p = 0.005$) but did not differ from AUD patients ($p = 0.10$). HC and AUD were similar ($p = 0.19$). All participants were matched for education ($p = 0.25$) and did not differ in terms of body mass index (BMI; $p = 0.18$).

2.2.Neuropsychological assessment

All participants underwent a detailed neuropsychological examination. Processing speed was assessed with the Trail Making Test (TMT, Reitan and Wolfson, 1985) and the Stroop test (Stroop, 1935). A composite score was computed using the time in seconds needed to complete the TMT-part A and the naming condition of the Stroop test. For executive functions, a composite score was computed including performance on three tests assessing manipulation of information (verbal backward span of the WAIS-III; Wechsler, 1997), inhibition (Stroop Test;

time in seconds needed to complete the interference condition minus time needed for the denomination condition), and flexibility (TMT; time in seconds needed to complete the B part minus time needed for the part A). Short-term memory was assessed with the forward verbal span task of the WAIS-III (Wechsler, 1997). Episodic memory was examined with performance on the delayed free recall trial of the French version of the Free and Cued Selective Reminding Test (FSCRT; Van der Linden et al., 2004).

2.3.Sleep recording

All participants underwent a polysomnography (PSG) examination using an ambulatory recording device (Siesta®, Compumedics, Australia), allowing AUD patients to sleep at the addiction department, SK in the nursing home, and HC at home. The PSG recording was conducted the same week as the neuropsychological examination. The PSG recording consisted of 20 electroencephalography (EEG) electrodes (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, FZ, CZ, PZ, vertex ground and a bi-mastoid reference) placed over the scalp according to the international 10-20 system, with impedance kept below 5 kΩ. We also recorded the electrooculogram (EOG), chin electromyogram (EMG), electrocardiogram (ECG), respiratory movements using abdominal and thoracic belts, respiratory airflow using nasal and oral thermistor, and oxygen saturation with a finger pulse oximeter. The EEG signal was digitalized at a sampling rate of 256 Hz. High-pass and low-pass filters were applied, respectively at 0.3Hz and 35Hz. PSG recordings were scored in 30-s epochs according to the American Association of Sleep Medicine (Berry et al., 2017) standard criteria.

For each PSG recording, the following parameters were obtained: total sleep time (TST; in minutes), sleep efficiency (SE (%), corresponding to the ratio between time spent asleep and time in bed), sleep onset latency (in minutes, referring to the time from lights-off to the first three epochs of any stage of sleep), wake after sleep onset (WASO; in minutes), time spent in

each sleep stage (N1, N2, N3, and REM sleep, expressed as percentages of TST), REM sleep latency (in minutes), arousal index (number of arousals/ TST), stage shifts index (number of sleep stage transitions to N1/TST) and the Apnea-Hypopnea Index (AHI, corresponding to the number of respiratory events per hour of sleep). We also calculated a composite score to reflect sleep fragmentation including the micro-arousal index (corresponded to the number of microarousals/TST), the arousal index and the stage shifts index. During the study, AUD patients and HC were free from any psychotropic substance, while KS patients were taking medications, including psychotropic drugs, which had been prescribed many years ago, particularly at entry in the nursing home (**Table 2**).

2.4.Statistical analyses

Analyses of variance were performed on cognitive variables and sleep parameters with age as a covariate (ANCOVAs). *Post-hoc* comparisons were performed using unequal Tukey tests. Given that AUD patients presented a significantly higher apnea-hypopnea index (AHI) compared to controls, we performed complementary analyses including AHI as a second covariate.

Then, the relationships between cognitive variables and sleep parameters significantly more altered in KS patients than in AUD patients were examined in the whole group of patients (AUD + SK) with Pearson's correlations, controlling for age.

3. Results

3.1.Between-group comparisons on anxiety and depression levels

The ANCOVA (with age as covariate) revealed a significant effect of group for anxiety-trait and depression levels ($F_{(2, 39)} = 11.06$, $p = 0.0001$ and $F_{(2, 40)} = 9.47$, $p = 0.0004$ respectively). Compared to HC, AUD patients exhibited higher levels of anxiety-trait ($p = 0.0005$) and were

more depressed (p = 0.0009). No difference was observed between both HC and KS patients and between AUD and KS patients. Demographical data and alcohol-related variables are presented in **Table 1.**

3.2.Between-group comparisons on cognitive performance

The ANCOVAs revealed significant effects of group for processing speed ($F_{(2, 40)} = 8.72$, p=0.0007), short-term memory ($F_{(2, 40)} = 3.24$, p=0.05), executive functions ($F_{(2, 40)} = 3.11$, p=0.05) and episodic memory ($F_{(2, 39)} = 7.11$, p=002). Post-hoc comparisons showed that compared to HC, AUD patients exhibited lower performance for processing speed (p = 0.002), short-term memory (p = 0.03) and executive functions (p = 0.01). Compared to HC, KS patients presented lower performance for processing speed (p = 0.0005), short-term memory (p = 0.04) and executive functions (p = 0.02). Concerning episodic memory, graded effects were observed with KS patients showing lower delayed recall performance than AUD patients (p = 0.003), these latter showing also altered performance compared to HC (p = 0.01; **Table 2; Figure 1**). These results remained significant when controlling for AHI.

3.3.Between-group comparisons on sleep architecture

The ANCOVA revealed a significant effect of group for sleep duration ($F_{(2, 40)} = 4.73$, p=0.01). KS slept longer than AUD patients (p = 0.02) and HC (p = 0.04), who did not differ from each other (p > 0.05). No significant group effect was found for sleep onset latency and sleep efficiency (all p-values > 0.05). We observed a significant effect of group for REM sleep latency ($F_{(2, 40)} = 3.02$, p = 0.06). KS presented longer REM sleep latency than HC (p = 0.03) who did not differ from AUD (p = 0.06).

We also found a significant effect of group for the proportion of both N1 ($F_{(2, 40)}$=2.89, p=0.06) and REM sleep ($F_{(2, 40)}$=6.38, p=0.004). Compared to HC, AUD patients and KS patients presented higher percentage of N1 (p=0.03 and p=0.04 respectively), but did not differ from each other (p=0.77). KS had lower percentage of REM sleep compared to AUD patients and HC (p = 0.005 and p = 0.02 respectively) who did not differ from each other (p = 0.71). There was no significant effect of group for the proportion of N2, N3, wake after sleep onset, and the composite score of sleep fragmentation (all p-values > 0.05). When controlling for the AHI, results remained significant except for the main effect of group for N1. The difference observed between KS and HC on REM sleep latency tended to be significant (p=0.06). **Figure 2** represents individual hypnogram for each KS patient and a representative example of a participant for the HC and AUD groups.

3.4.Relationships between memory performance and REM sleep parameters in the entire group of patients

In the group of AUD and KS patients, and with age as covariate, we found that episodic memory performance negatively correlated with REM sleep latency (r=-0.42, p=0.02) and positively correlated with the proportion of REM sleep (r=0.41, p=0.03; **Figure 3**). These results remained significant when controlling for the AHI.

4. Discussion

The present study aimed at determining whether certain sleep parameters are selectively impaired in KS patients and related to the severity of cognitive deficits. We found that compared to HC and AUD patients, KS patients presented REM sleep abnormalities including longer REM sleep latency and a lower proportion of REM sleep, which were both related to the severity of episodic memory impairments.

In agreement with previous studies (Brion et al., 2014; Crowe et al., 2019), we found cognitive impairments in both AUD (Crowe et al., 2019) and KS patients (Brion et al., 2014), who presented a similar pattern of processing speed, short-term memory and executive impairments compared to controls. Executive deficits have been related to structural brain abnormalities within the fronto-cerebellar circuit (Chanraud et al., 2010), these brain areas being affected between AUD and KS patients (Pitel et al., 2012). In accordance with the diagnosis, KS exhibited a disproportionate episodic memory deficit (Pitel et al., 2008), which has been associated to more severe structural brain abnormalities in the nodes and connections of Papez circuit compared to AUD patients (Pitel et al., 2012; Segobin et al., 2019, 2015).

Regarding sleep architecture, AUD patients were characterized by a higher proportion of light sleep (stage N1) compared to controls. Considering that this result did not survive when controlling for the AHI, this change in sleep architecture may be the mere consequence of sleep-disordered breathing. Sleep- disordered disorders are frequent in AUD patients over age of 40 years (23,5 % had an AHI ≥ 10; Aldrich et al., 1999) and were associated with a high proportion of N1 sleep in a previous study (Aldrich et al., 1999). This high prevalence of sleep-disordered breathing was observed in our group of patients, even in absence of high BMI or excessive daytime sleepiness assessed using the Epworth sleepiness scale.

NREM sleep alterations had inconsistently been reported in recently detoxified AUD patients (Brower et al., 2011; Irwin et al., 2016; Snyder and Karacan, 1985). The fact that we

did not observe any difference in the present study could be explained, at least partly, by the heterogeneity of our sample of AUD patients notably concerning alcohol withdrawal severity, known to affect SWS, the deepest NREM sleep stage (Gillin et al., 1990).

The novelty of the present study was to examine sleep quality in KS patients compared to AUD patients. We first showed that sleep architecture in KS patients was characterized by more light sleep (stage N1) compared to controls. However, this difference was no more significant after controlling for the AHI. The higher proportion of N1 observed in KS could thus result from apnea-related arousals during sleep and may contribute to higher sleep fragmentation, as suggested by previous findings (Lairie and Pottier, 1979; Martin et al., 1986).

KS patients presented specific REM sleep alterations compared with controls and AUD patients. The decreased amount of REM sleep has been found in studies on neurodegenerative diseases (Petit et al., 2004) and related to cognitive decline (Pase et al., 2017; Song et al., 2015). We observed a relationship between REM sleep abnormalities and lower episodic memory performance. Alcohol-related episodic memory impairments and the development of KS have been associated with thiamine deficiency (Fama et al., 2019; Pitel et al., 2011; Ritz et al., 2016; Savage et al., 2012). Thiamine deficiency has also been associated with sleep disturbances in humans (Dhir et al., 2019) and notably a smaller proportion of REM sleep in rats (Crespi and Jouvet, 1982). Moreover, studies in rats showed that thiamine deficiency decreases the number of cholinergic neurons in the forebrain (Zhao et al., 2008), which are known to be relevant to the generation of REM sleep by activating the cortex via the thalamus (Brown et al., 2012; Dang-Vu et al., 2010). We can thus hypothesize that thiamine deficiency or altered thiamine metabolism would result in abnormalities in specific brain regions, including the thalamus, involved in both episodic memory (Aggleton et al., 2016) and cortical activation during REM sleep (Maquet, 2000). However, further investigations in this direction are needed.

The main strength of the present study was to explore sleep architecture in a sample of AUD and KS patients recruited according to stringent inclusion and exclusion criteria, who benefited from a detailed neuropsychological assessment performed close to the sleep recording (during the same week). Some KS patients were taking psychotropic medications for many years at inclusion. One could argue that these drugs may contribute to the observed sleep alterations. Although we cannot completely rule out this possibility, several elements justify the relevance of our results. First, most KS patients have psychotropic medications in their usual living conditions. So, the present findings therefore reflect the genuine status of the clinical population. Second, given that the prescription remained unchanged for many years, the effect on sleep is unlikely to remain significant. Third, two KS patients (**Table 2**) had been taking antidepressants (duloxetine and venlafaxine) from a long time (> 10 years). These two antidepressants correspond to serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, known to impair sleep continuity and sleep architecture with longer REM latency and smaller REM sleep percentage (Wichniak et al., 2017). An analysis conducted with the quantity of medication (in milligrams) as a covariate did not show any difference with the present results (data not shown). Our study not consider the between-group difference for gender since a previous investigation did not report any gender difference in alcohol-related sleep impairments (Colrain et al., 2009).

To conclude, this preliminary study showed that KS patients exhibited specific REM sleep abnormalities compared to controls and AUD patients, associated to lower episodic memory functioning. Further investigations with a larger sample including both men and women are required to precise the pathophysiological mechanisms underlying REM sleep alterations in KS. In a clinical perspective, REM sleep alterations, if confirmed on a larger sample, may constitute a sleep marker allowing to identify patients with KS. Moreover, according to the high prevalence of sleep apnea in AUD and KS patients, it is also crucial to screen for sleep apnea to limit several consequences such as increase cardiovascular risk and mortality.

5. References

Aggleton JP, Pralus A, Nelson AJD, Hornberger M (2016) Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. Brain aww083.

Aldrich MS, Brower KJ, Hall JM (1999) Sleep-disordered breathing in alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 23:134–40.

American Psychiatric Association (2013) DSM-5 Diagnostic Classification In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , American Psychiatric Association.

Arts NJM, Walvoort SJW, Kessels RPC (2017) Korsakoff's syndrome: A critical review. Neuropsychiatr Dis Treat.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4:561–571.

Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, Troester MT, Vaughn B V. (2017) AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). J Clin Sleep Med 13:665–666.

Brion M, Pitel AL, Beaunieux H, Maurage P (2014) Revisiting the continuum hypothesis: Toward an in-depth exploration of executive functions in Korsakoff syndrome. Front Hum Neurosci 8.

Brower KJ, Hoffmann R, Conroy DA, Arnedt JT, Armitage R (2011) Sleep homeostasis in alcohol-dependent, depressed and healthy control men. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 261:559–566.

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW (2012) Control of Sleep and Wakefulness. Physiol Rev 92:1087–1187.

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res

28:193–213.

Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ (2016) Alcohol Dependence and Its Relationship With Insomnia and Other Sleep Disorders. Alcohol Clin Exp Res 40:2271–2282.

Chanraud S, Pitel A-L, Rohlfing T, Pfefferbaum A, Sullivan E V (2010) Dual Tasking and Working Memory in Alcoholism: Relation to Frontocerebellar Circuitry. Neuropsychopharmacology 35:1868–1878.

Colrain IM, Crowley KE, Nicholas CL, Padilla M, Baker FC (2009) The Impact of Alcoholism on Sleep Evoked Δ Frequency Responses. Biol Psychiatry 66:177–184.

Crespi F, Jouvet M (1982) Sleep and indolamine alterations induced by thiamine deficiency. Brain Res 248:275–283.

Crowe SF, Cammisuli DM, Stranks EK (2019) Widespread Cognitive Deficits in Alcoholism Persistent Following Prolonged Abstinence: An Updated Meta-analysis of Studies That Used Standardised Neuropsychological Assessment Tools. Arch Clin Neuropsychol.

Cushman P, Forbes R, Lemer W, Stewart M (1985) Alcohol Withdrawal Syndromes: Clinical Management with Lofexidine. Alcohol Clin Exp Res 9:103–108.

Dang-Vu TT, Schabus M, Desseilles M, Sterpenich V, Bonjean M, Maquet P (2010) Functional Neuroimaging Insights into the Physiology of Human Sleep. Sleep 33:1589–1603.

Dhir S, Tarasenko M, Napoli E, Giulivi C (2019) Neurological, Psychiatric, and Biochemical Aspects of Thiamine Deficiency in Children and Adults. Front psychiatry 10:207.

Fama R, Le Berre A-P, Hardcastle C, Sassoon SA, Pfefferbaum A, Sullivan E V, Zahr NM (2019) Neurological, nutritional and alcohol consumption factors underlie cognitive and motor deficits in chronic alcoholism. Addict Biol 24:290–302.

Fein G, Torres J, Price LJ, Di Sclafani V (2006) Cognitive Performance in Long-Term Abstinent Alcoholic Individuals. Alcohol Clin Exp Res 30:1538–1544.

Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, Daeppen J-B (2005) The

Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a Screening Tool for Excessive Drinking in Primary Care: Reliability and Validity of a French Version. Alcohol Clin Exp Res 29:2001–2007.

Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Kripke DF, Schuckit M (1990) EEG sleep studies in "pure" primary alcoholism during subacute withdrawal: Relationships to normal controls, age, and other clinical variables. Biol Psychiatry 27:477–488.

Irwin MR, Bjurstrom MF, Olmstead R (2016) Polysomnographic measures of sleep in cocaine dependence and alcohol dependence: Implications for age-related loss of slow wave, stage 3 sleep. Addiction 111:1084–1092.

Johns MW (1991) A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep 14:540–545.

Junghanns K, Horbach R, Ehrenthal D, Blank S, Backhaus J (2009) Chronic and high alcohol consumption has a negative impact on sleep and sleep-associated consolidation of declarative memory. Alcohol Clin Exp Res 33:893–897.

Koob GF, Colrain IM (2019) Alcohol use disorder and sleep disturbances: a feed-forward allostatic framework. Neuropsychopharmacology.

Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ (2009) The Korsakoff Syndrome: Clinical Aspects, Psychology and Treatment. Alcohol Alcohol 44:148–154.

Lairie M, Pottier M (1979) Quelques remarques à propos du sommeil dans le syndrome de Korsakoff. EEG Neurophysiol 9:277–285.

Maquet P (2000) Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. J Sleep Res 9:207–231.

Martin PR, Loewenstein RJ, Kaye WH, Ebert MH, Weingartner H, Gillin JC (1986) Sleep EEG in Korsakoff's psychosis and Alzheimer's disease. Neurology 36:411–411.

Mattis S (1976) Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient

In: Geriatric Psychiatry .

Pase MP, Himali JJ, Grima NA, Beiser AS, Satizabal CL, Aparicio HJ, Thomas RJ, Gottlieb DJ, Auerbach SH, Seshadri S (2017) Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. Neurology 89:1244–1250.

Petit D, Gagnon JF, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J (2004) Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. J Psychosom Res 56:487–496.

Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Crusan K, Jernigan TL (1988) Brain CT Changes in Alcoholics: Effects of Age and Alcohol Consumption. Alcohol Clin Exp Res 12:81–87.

Pitel A-L, Chételat G, Le Berre AP, Desgranges B, Eustache F, Beaunieux H (2012) Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. Neurology 78:1330–3.

Pitel A-L, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, Sullivan E V (2011) Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. Neuropsychopharmacology 36:580–8.

Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, de la Sayette V, Viader F, Desgranges B, Eustache F (2008) Episodic and Working Memory Deficits in Alcoholic Korsakoff Patients: The Continuity Theory Revisited. Alcohol Clin Exp Res 32:1229–1241.

Pitel AL, Rivier J, Beaunieux H, Vabret F, Desgranges B, Eustache F (2009) Changes in the Episodic Memory and Executive Functions of Abstinent and Relapsed Alcoholics Over a 6-Month Period. Alcohol Clin Exp Res 33:490–498.

Reitan RM, Wolfson D (1985) The Halstead–Reitan Neuropsycholgical Test Battery: Therapy and clinical interpretation In: Comprehensive Handbook of Psychological Assessment. .

Ritz L, Coulbault L, Lannuzel C, Boudehent C, Segobin S, Eustache F, Vabret F, Pitel AL, Beaunieux H (2016) Clinical and Biological Risk Factors for Neuropsychological

Impairment in Alcohol Use Disorder. PLoS One 11:e0159616.

Savage LM, Hall JM, Resende LS (2012) Translational Rodent Models of Korsakoff Syndrome Reveal the Critical Neuroanatomical Substrates of Memory Dysfunction and Recovery. Neuropsychol Rev 22:195–209.

Segobin S, Laniepce A, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Cabé N, Urso L, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel A-L (2019) Dissociating thalamic alterations in alcohol use disorder defines specificity of Korsakoff's syndrome. Brain 142:1458–1470.

Segobin S, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel A-L (2015) Integrity of white matter microstructure in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome. Hum Brain Mapp 36:2795–2808.

Snyder S, Karacan I (1985) Sleep patterns of sober chronic alcoholics. Neuropsychobiology 13:97–100.

Song Y, Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Stone KL (2015) Relationships between sleep stages and changes in cognitive function in older men: the MrOS Sleep Study. Sleep 38:411–21.

Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 18:643–662.

Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, Adam S (2004) L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) In: L'évaluation Des Troubles de La Mémoire : Présentation de Quatre Tests de Mémoire Épisodique Avec Leur Étalonnage , pp 25–42. Marseille.

Wechsler D (1997) WAIS-III administration and scoring manual, The Psychological Corporation, San Antonio, TX.

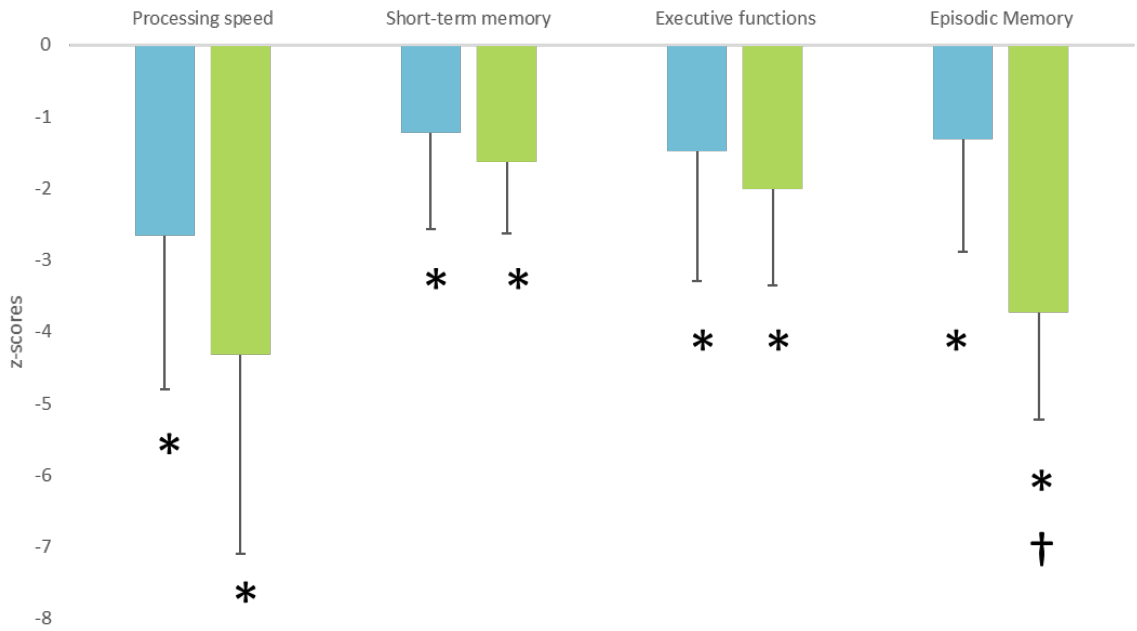
Wichniak A, Wierzbicka A, Walęcka M, Jernajczyk W (2017) Effects of Antidepressants on Sleep. Curr Psychiatry Rep 19:63.

Zhao N, Zhong C, Wang Y, Zhao Y, Gong N, Zhou G, Xu T, Hong Z (2008) Impaired

hippocampal neurogenesis is involved in cognitive dysfunction induced by thiamine deficiency at early pre-pathological lesion stage. Neurobiol Dis 29:176–185.

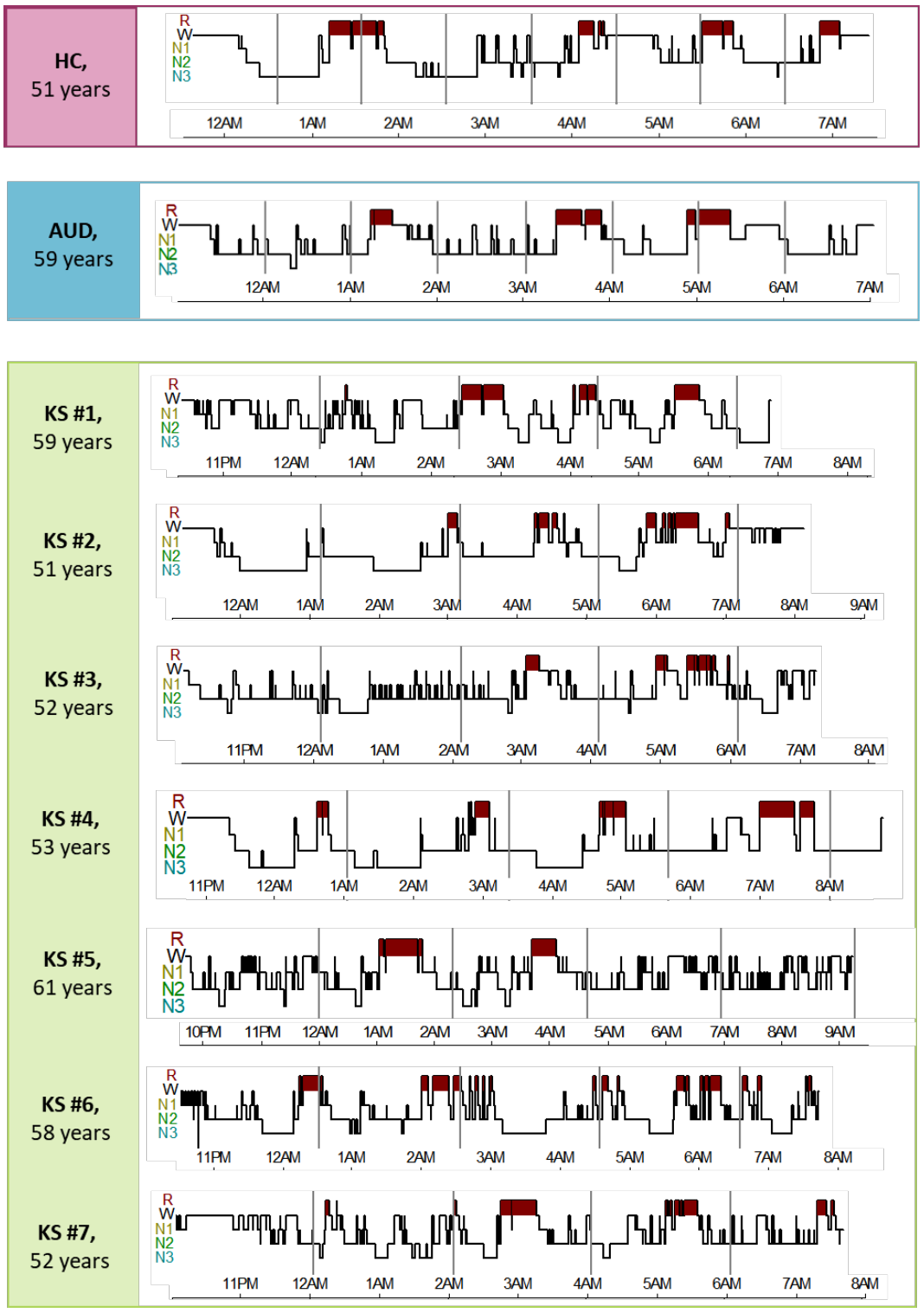
6. Figures and Tables legends:

Figure 1: Neuropsychological performance according to the group (AUD *versus* KS).



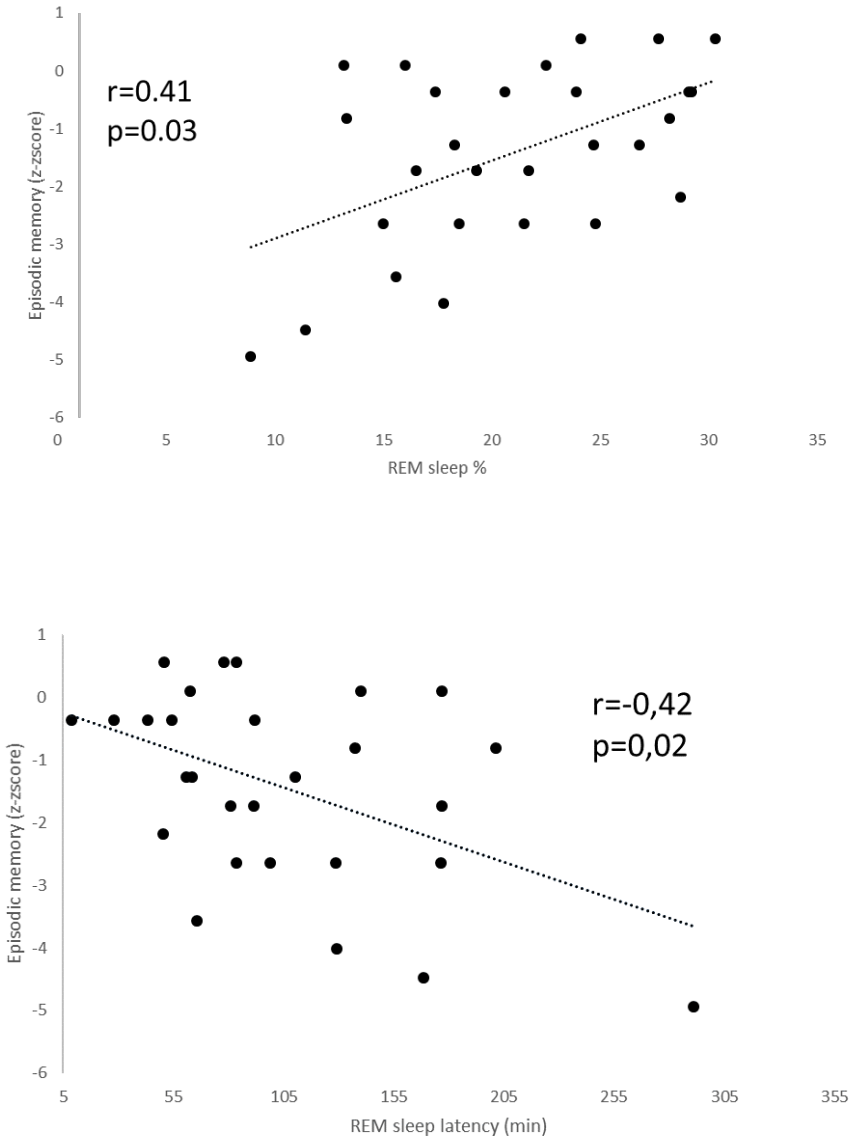
Z-scores were computed based of the mean and standard deviation of the HC (mean=0; standard deviation=1). HC: Healthy controls; AUD: Alcohol Use Disorder patients; KS: Korsakoff syndrome patients; *: significant difference compared to HC. †: significant difference compared to AUD patients.

<u>Figure 2:</u> Hypnogram of each KS patients in comparison to an example of one HC and one AUD patient.



HC: Healthy controls; AUD: Alcohol Use Disorder patients; KS: Korsakoff syndrome patients

<u>Figure 3:</u> Relationships between REM sleep measures and memory performance in the entire group of patients (AUD and KS together)



AUD: Alcohol Use Disorder patients; KS: Korsakoff syndrome patients

Table 1: Demographic, clinical and alcohol-related data in HC, AUD and KS patients.

	HC N=15	AUD patients N=22	KS patients N=7	Group comparison
Demographics				
Age	42.67 ± 4.68	47.64 ± 9.74	56.14 ± 4.06	HC = AUD ; HC < KS ; AUD = KS
Education (years)	11.80 ± 0.86	11.78 ± 2.47	10.43 ± 1.72	NS
Sex Ratio (F/M)	2/13	0/22	7/0	(HC = AUD) ≠ KS
Body Mass Index	24.53 ± 3.58	23.22 ± 2.72	26.01 ± 6.35	NS
STAI-B	32.20 ± 7.13	46.95 ± 10.65	40.5 ± 10.89	HC < AUD; HC = KS; AUD = KS
BDI	2.26 ± 2.40	13.41 ± 9.98	8.86 ± 6.36	HC < AUD; HC = KS; AUD = KS
Alcohol-related variables				
AUDIT	2.47 ±1.64	28.54 ± 5.02	/	HC < AUD
Alcohol use disorder severity (number of DSM-5 criteria)	/	9,04 ± 1,43	/	/
Duration of alcohol use disorder (number of years)	/	25.63 ± 11.27	/	/
Daily alcohol consumption before entry (units/day)*	/	18.86 ± 8.12	/	/
Number of previous alcohol withdrawal	/	1,95 ± 1,29	/	/
Abstinence (number of days before inclusion)	/	10.81 ± 3.80	/	/
Cognitive functions (z-score)				
Processing speed	0 ± 0.70	2.56 ± 2.11	-4.2 ± 2.71	HC > (AUD = KS)
Short-term memory	0 ± 1	-1.16 ± 1.34	-1.56 ± 1.01	HC > (AUD = KS)
Executive functions	0 ± 0.66	-1.48 ± 1.78	-2 ± 1.31	HC > (AUD = KS)
Episodic memory	0 ± 2	-1.28 ± 1.51	-3.61 ± 1.44	HC > AUD > KS
Sleep architecture				
Sleep duration (min)	384.57 ± 53.75	376.11 ± 65.75	465.07 ± 40.59	(HC = AUD) < KS
Sleep onset latency (min)	29.06 ± 19.70	19.98 ± 15.39	11.28 ± 12.53	NS
Sleep efficiency %	80.95 ± 6.88	84.15 ± 8.72	85.14 ± 6.06	NS
REM sleep latency (min)	85.13 ± 39.38	23.20 ± 4.91	14.36 ± 3.43	(HC = AUD) < KS
N1%	11.15 ± 5.22	18.38 ± 7.72	21.14 ± 11.03	HC < (AUD = KS)**
N2%	46.48 ± 8.53	44.17 ± 8.06	48.11 ± 7.42	NS
N3%	20.56 ±8.16	14.25 ± 6.57	16.34 ± 8.11	NS
REM%	21.79 ± 5.50	23.20 ± 4.91	14.36 ± 3.43	(HC = AUD) > KS
WASO (min)	61.03 ± 31.54	52.29 ± 39.55	69.93 ± 37.38	NS
Apnea-Hypopnea Index (AHI)	13,58 ± 8,16	26,20± 14,91	29,48 ± 21,61	HC < AUD; HC = KS; AUD = KS
Composite sleep fragmentation	0 ± 0.85	-0.65 ± 1.08	-1 ± 1.45	NS

Abbreviations: HC, Healthy Controls; AUD, Alcohol Use Disorder patients; KS, Korsakoff syndrome patients; BDI, Beck Depression scale; AUDIT, Alcohol Use Disorder Identification Test; WASO, Wake after sleep onset.

Group effects were tested with ANCOVAs with age and AHI as covariates followed by post-hocs comparisons using unequal Tukey tests when applicable.

Mean ± standard deviation are reported.

*An alcohol unit = 10 h of pure ethanol.

**: result did not survived after controlling by Apnea-hypoponea index (AHI)

STAI-B: one missing data for a KS patient.

Alcohol misuse and alcohol dependency: two missing data in AUD patients.

Table 2: Individuals details of major medication prescribed at each KS patients.

KS patients	Gender, Age	Number of years in the nursing home	Major Medication (daily dose)
1	F, 59	> 10 years	/
2	F, 51	> 10 years	Zopiclone (7,5 mg/day), Alprazolam (1,5 mg/day)
3	F, 52	> 10 years	Hydroxyzine clorhydrate (150 mg/day), Lorazepam (3mg/day), Duloxetine (60mg/day)
4	F, 53	> 10 years	Clonazepam (0,9 mg/day)
5	F, 61	> 10 years	Venlafaxine (150 mg/day), Lorazepam (1 mg/day)
6	F, 58	> 10 years	/
7	F, 52	18 months	/

/: no major medication are prescribed.

3.3.3 **<u>Étude 3 :</u> Effet de la sévérité du sevrage sur les modifications objectives du sommeil, et leurs liens avec les altérations cérébrales et cognitives chez les patients TUAL**

Les résultats de l'étude 2 suggèrent qu'à l'échelle du groupe, les patients TUAL présenteraient une altération du sommeil lent (via une augmentation de la proportion de stade N1), liée à la présence d'apnées obstructives du sommeil. Toutefois, les modifications du sommeil chez les patients TUAL peuvent être modulées par la sévérité de certaines variables cliniques, dont le syndrome de sevrage (Gillin et al., 1990) L'hyperglutamatergie liée au sevrage est un phénomène neurotoxique engendrant la mort neuronale (Frischknecht et al., 2017; Hermann et al., 2012; Tsai and Coyle, 1998). L'impact du sevrage sur le fonctionnement cérébral et cognitif a majoritairement été évalué au travers sa fréquence, suggérant un effet délétère des sevrages multiples sur le fonctionnement cérébral et cognitif (Duka et al., 2011; Kouimtsidis et al., 2019; Loeber et al., 2009). Toutefois, l'effet de la sévérité du syndrome de sevrage, en dehors de l'apparition de complications neurologiques sévères (crises convulsives ou *delirium tremens*), sur les modifications du sommeil, la structure cérébrale et le fonctionnement cognitif chez les patients TUAL récemment abstinents a été peu exploré.

Ainsi, cette troisième étude avait pour objectifs de préciser l'effet de la sévérité du sevrage sur les altérations objectives du sommeil, et leurs liens avec les atteintes cérébrales structurales ainsi que les troubles cognitifs chez des patients TUAL récemment abstinents.

Méthodologie :

Cette étude a été réalisée chez 50 sujets contrôles et 54 patients TUAL hospitalisés et récemment abstinents, ayant bénéficié des protocole ALCOBRAIN et ALCOSLEEP comprenant un examen neuropsychologique, d'un examen d'imagerie cérébrale et d'une polysomnographie (chez 15 sujets contrôles et 21 TUAL). La sévérité du syndrome de sevrage a été évaluée à l'aide du score maximum de Cushman (Cushman et al., 1985) exprimé durant la période de sevrage. Les patients TUAL ont été divisés en deux sous-groupes selon la sévérité de ce score :

- *Mild-AWS patients* : les patients TUAL ayant exprimé un score de Cushman maximum ≤ 4.
- *Moderate-AWS patients* : les patients ayant exprimé un score de Cushman > 4 et/ou présentant des antécédents de complications neurologiques de sevrage (crises convulsives ou *delirium tremens)*.

Dans un premier temps, les participants ont été comparés sur les différentes variables de sommeil, les performances cognitives et la densité de substance grise. Nous avons ensuite réalisé des analyses de corrélations et de médiations pour les variables sévèrement atteintes chez les *moderate-AWS patients*.

Synthèse des principaux résultats :

Les résultats ont mis en évidence que les *mild-AWS patients* présentent une qualité de sommeil, des volumes cérébraux et des performances cognitives comparables aux sujets contrôles, à l'exception d'une diminution des performances en mémoire épisodique. Comparés aux sujets contrôles, les *moderate-AWS patients* présentent une altération de la qualité du

sommeil (augmentation de la proportion de stade N1 et diminution de la proportion de stade N3), des altérations cérébrales structurales diffuses, ainsi que des performances déficitaires concernant l'ensemble des domaines cognitifs évalués.

Comparé aux *mild-AWS patients,* les *moderate-AWS patients* ont une diminution plus importante de la proportion de stade N3. De plus, des altérations cérébrales plus sévères dans la région frontale inférieure droite, de l'insula bilatérale, du gyrus cingulaire antérieur, des régions occipito-pariétales et dans un cluster comprenant le thalamus et l'hypothalamus, ainsi que la diminution des performances exécutives sont observées. Les analyses de corrélations et de médiations montrent que les atteintes cérébrales structurales médient la relation entre la diminution de proportion de stade N3 et l'atteinte des fonctions exécutives.

Conclusion :

Cette étude souligne l'impact négatif de la sévérité du sevrage sur la qualité de sommeil (particulièrement sur la proportion de stade N3), le volume cérébral des régions fronto-insulaires et du thalamus/hypothalamus et les atteintes exécutives chez les patients TUAL. Ces résultats suggèrent que les troubles du sommeil contribueraient à l'altération de ces régions cérébrales, participant à la présence de troubles exécutifs chez les patients. Ainsi, il semble nécessaire de prendre en considération la sévérité du sevrage et des troubles du sommeil associés dans la compréhension des atteintes cérébrales et cognitives chez les patients TUAL récemment abstinents.

Valorisation :

Cette étude a été présentée lors d'une communication affichée en septembre 2019 lors du 17ème congrès de l' « *European Society for Biomedical Research of Alcoholism* » (ESBRA) et fait l'objet d'une soumission dans la revue « *Biological Psychiatry* ».

THE EFFECT OF ALCOHOL WITHDRAWAL SEVERITY ON SLEEP, BRAIN AND COGNITION

Alice Laniepce[1], Nicolas Cabé[1,2],Claire André[1], Françoise Bertran[1,3], Céline Boudehent[1,2], Najlaa Lahbairi[1], Angéline Maillard[1], Alison Mary[1], Shailendra Segobin[1], François Vabret[1,2], Géraldine Rauchs[1]*, Anne-Lise Pitel[1]*

(1) Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, NIMH, 14000 Caen, France

(2) Service d'Addictologie, CHU Caen Normandie, 14000 Caen, France.

(3) Unité d'exploration et de traitement des troubles du sommeil, CHU Caen Normandie, 14000 Caen, France

*: equally contributed to this work.

Corresponding author:

Pitel Anne-Lise
Centre Cyceron, Campus Jules Horowitz
Boulevard Henri Becquerel, BP 5229
14074 Caen Cedex 5, FRANCE
+33 (0)2 31 47 01 25
pitel@cyceron.fr

Abstract:

Background: In Alcohol Use Disorder (AUD) patients, drinking cessation is frequently associated with Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS). In absence of delirium tremens and seizures, little is known about the contribution of AWS severity to sleep, cognitive and brain alterations observed in AUD patients early in abstinence.

Methods: 54 recently detoxified AUD patients and 50 healthy controls (HC) underwent a neuropsychological assessment and a structural MRI. Sleep was recorded using polysomnography in a subgroup of 21 AUD and 15 HC. AUD patients were classified into two subgroups (mild-AWS and moderate-AWS patients) according to AWS severity.

Results: Mild-AWS patients presented similar gray matter (GM) volume and sleep quality as HC, but lower episodic memory performance. Compared to HC, moderate-AWS patients presented Non-Rapid Eye Movement (NREM) sleep alterations, widespread GM shrinkage and lower performance for all the cognitive domains assessed. Moderate-AWS patients presented a smaller amount of stage 3 of NREM sleep, GM atrophy in fronto-insular and thalamus/hypothalamus regions and lower executive performance than mild-AWS patients. Finally, fronto-insular and thalamus/hypothalamus atrophy mediated the relationship between sleep and executive performance in AUD patients.

Conclusions: AWS severity is associated with poor sleep quality, fronto-insular and thalamus/hypothalamus alterations, and executive impairments in recently detoxified AUD patients. Poor sleep quality may contribute to fronto-insular and thalamus/hypothalamus shrinkage resulting in turn in executive deficits. AWS severity may be a critical factor to consider for a better understanding and treatment of sleep, cognitive and brain alterations observed early in abstinence.

1. Background

In Alcohol Use Disorder (AUD) patients, cessation of alcohol consumption is frequently associated with several clinical symptoms constituting the alcohol withdrawal syndrome (AWS; 1). The severity of AWS is variable in AUD patients, ranging from a mild clinical form to severe neurological complications such as seizures, *delirium tremens*, potentially leading to death (2). From a neurobiological perspective, AWS results from a brain hyperexcitability due to increased glutamate transmission combined with decreased gamma-amino-butyric acid (GABA) transmission (3). This excessive brain glutamate release is neurotoxic and has important consequences on brain functioning, mainly underlying AWS (4).

During the acute alcohol withdrawal period, AUD patients present sleep abnormalities, which can persist several months after alcohol cessation and increase the risk of relapse (5). Early in abstinence (from 2 to 8 weeks after detoxification), sleep abnormalities may be related to the still hyperexcitable state of the central nervous system (6), including increased sleep latency and fragmentation, decreased sleep duration and sleep efficiency (defined as the ratio between time spent asleep and time in bed) as well as decreased amount of stage 3 (N3) of Non Rapid Eye Movement (NREM) sleep, also named slow-wave sleep (7, 8). However, previous studies have reported conflicting results regarding the potential alteration of Rapid Eye Movement (REM) sleep (5, 9).

Structural brain alterations and cognitive deficits have also been well-described (10) in recently sober AUD patients. Neuroimaging studies reported gray matter (GM) alterations mainly affecting two brain networks: the fronto-cerebellar (11) and Papez circuits (12), which are involved in motor and executive abilities, and episodic memory respectively. As a result, a large number of recently detoxified AUD patients present neuropsychological deficits including executive, working memory and episodic memory impairments (13, 14). The extent of these cognitive alterations is extremely variable. Some patients have preserved abilities, others

exhibit mild-to-moderate deficits and others present severe impairments. This heterogeneity observed in the severity of AUD-related cognitive deficits could be explained by several factors, such as demographical factors (15–17), alcohol-related history (18, 19), malnutrition and thiamine deficiency (19, 20), liver disease (18, 21), and repeated alcohol withdrawals (22).

Indeed, several studies reported that AUD patients who experienced multiple detoxifications (two or more) have more severe executive and decision making deficits (23–25), emotional impairments (26, 27), increased craving and anxiety-levels (28), brain functional connectivity abnormalities (27), and altered cognitive recovery (28) compared to patients with none or one previous withdrawal. Beyond the frequency of alcohol-withdrawal experiences, AWS severity may contribute to the heterogeneity of altered brain structure and function observed in AUD patients. To date, studies mainly focused on the identification of clinical predictors to prevent the development of severe AWS (29). These investigations highlighted the role of the level of alcohol consumption and the number of previous detoxifications (30) in the development of seizures and/or delirium tremens. To our knowledge, little is known regarding the effect of mild to moderate AWS on cognitive performance, GM volume and sleep quality in recently detoxified AUD patients.

The aim of the present study was thus to explore whether, even in absence of delirium tremens and/or seizures, AWS severity contributes to the heterogeneity of cognitive deficits, brain alterations and sleep abnormalities observed in recently detoxified AUD patients.

2. Materials & Methods

2.1.Participants

One hundred and four participants were included in this study: fifty-four AUD inpatients and fifty healthy controls (HC). None of them had a history of neurological, endocrinal,

infectious diseases, depression (assessed using both the Beck Depression Inventory (BDI; (31) and a psychiatric assessment) nor other forms of substance use disorder (except tobacco). All participants were informed about the study approved by the local ethics committee of Caen University Hospital (CPP Nord Ouest III, no. IDRCB: 2011-A00495-36) prior to their inclusion and provided their written informed consent.

AUD patients were recruited by clinicians while they were receiving withdrawal treatment as inpatients at Caen University Hospital. AUD patients met "alcohol dependence" criteria according to the DSM-IV-TR (32) or "AUD" criteria according to the DSM-5 (1) for at least 5 years. HC were recruited to match the demographics (age, sex and education) of the AUD patients. They were interviewed with the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT; (33) to ensure that they did not meet the criteria for alcohol abuse (AUDIT < 7 for men and <6 for women). None of the controls had a BDI score > 29 (33) and a Mini-Mental State Examination score < 26 (34). Demographical data are presented in **Table 1.**

2.2.Experimental design

2.2.1. Assessment of alcohol withdrawal syndrome (AWS)

All AUD inpatients included in this study underwent a symptom-triggered approach to the treatment of alcohol withdrawal, which requires to provide medication only when patients present alcohol-withdrawal symptoms (35)(36). The Cushman score was used to monitor the severity of AWS (37), as recommended by the French Addiction Medicine Society and recognized by the European Federation of Addiction Societies (38). This score takes the following clinical variables into account: hearth rate, systolic blood pressure, respiratory rate, tremor, sweating, agitation, and sensorial disorders. Each variable is scored from 0 to 3 according to the severity of the symptom. The Cushman score refers to the sum of these subscores. Alcohol withdrawal symptoms were systematically assessed every four hours by the

nursing staff supervised by a physician specialized in addiction medicine. When the Cushman score was, for the first time, superior or equal to 4, it was assessed a second time 30 minutes later to avoid false positive (caused by anxiety for example). When the Cushman score was higher than 4 twice in a row and/or when a history of severe alcohol withdrawal complications (seizure, delirium tremens) was known, a long-acting benzodiazepine with active metabolites (e.g. diazepam) was orally administered in order to alleviate AWS and prevent the development of a more severe AWS (35). In patients with hepatocellular or respiratory insufficiency, oxazepam was preferred to avoid over sedation or respiratory depression. A decrease in the benzodiazepine dosage was decided when the Cushman score was lower or equal to 2 for at least 24 hours, at a rate of 15 to 30% of the total dose every 24 to 48 hours.

AUD patients were classified into two groups according to the severity of AWS:

- *mild-AWS:* AUD inpatients with "mild" AWS characterized by a maximum Cushman score ≤ 4 and no benzodiazepine treatment required during the acute alcohol withdrawal period according to the symptom-triggered approach.
- *moderate-AWS:* AUD inpatients with "moderate" AWS characterized by a maximum Cushman score > 4 and/or the presence of a history of severe alcohol withdrawal complications resulting in a benzodiazepine administration during the acute alcohol withdrawal period.

None of the patients had undergone severe AWS defined by neurological complications such as delirium tremens or seizures during the acute withdrawal period examined in the course of the present study.

For all AUD patients, the maximum Cushman score and the number of previous detoxifications were collected. For patients to whom benzodiazepines were prescribed, we also recorded the number of days and the total amount of benzodiazepines received during alcohol

withdrawal. In the present study, at inclusion and evaluation, all patients were detoxified from alcohol (10.34 ± 3.69 days of sobriety prior to inclusion) and benzodiazepines (2.80 ± 2.26 days since the last benzodiazepines administration). Alcohol-related variables and withdrawal history are summarized in **Table 1.**

2.2.2. Neuropsychological assessment

All participants underwent a detailed neuropsychological examination focusing on processing speed, short-term memory, executive functioning, and episodic memory (see **Supplementary material S1** for the details of the cognitive tests and scores). Neuropsychological data were transformed into z-scores using the mean and standard deviation obtained from the HC. The sign of all variables for which high scores were in the impaired direction (such as completion time or number of errors) was reversed so that all the z-scores had the same direction: higher z-scores reflecting better performance.

2.2.3. Magnetic Resonance Imaging : data Acquisition and preprocessing

Brain imaging examinations were conducted in 31 HC, 43 AUD patients (13 mild-AWS and 30 moderate-AWS), within the same week as the neuropsychological assessment. HC and the two subgroups of AUD patients were matched for age, sex and education level. All neuroimaging examinations were performed at Cyceron center (Caen, France). The details of the imaging parameters and preprocessing steps are presented in **Supplementary material S2.**

2.2.4. Sleep

A subgroup of 21 AUD (8 mild-AWS and 13 moderate-AWS) and 15 HC, matched for age, sex and education-levels, underwent a polysomnography (PSG) using a portable recording device (Siesta®, Compumedics, Australia), allowing AUD patients to sleep at the addiction

department and HC at their home. The PSG was conducted the same week that the neuropsychological and the MRI examinations. The detail of the polysomnographic acquisition parameters and sleep variables analyzed are presented in **Supplementary material S3**. HC did not complain about their sleep (Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) ≤ 5; Buysse et al., 1989) nor presented signs of daytime sleepiness assessed using the Epworth Sleepiness Scale (ESS < 8; Johns et al., 1991).

2.3.Statistical analysis

To test the differences between HC and the two subgroups of AUD patients (mild-AWS and moderate-AWS), analyses of variance (ANOVAs) were conducted on demographical (age and education) and a Chi-square test was performed to compare the sex-ratio in each group. Student-T tests were performed between mild-AWS and moderate-AWS for alcohol- and withdrawal-related variables. ANOVAs were conducted on neuropsychological data followed by *post-hoc* comparisons (unequal Tukey's tests) when appropriate. Considering the sample size of the subgroups of participants who underwent sleep measures (15 HC, 8 mild-AWS and 13 moderate-AWS patients), we conducted non-parametric Kruskall-Wallis ANOVAs followed by Mann-Whitney U tests. The statistical threshold was set to $p < 0.05$.

Neuroimaging data were analyzed using SPM12 (Statistical Parametric Mapping, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). More precisely, we conducted voxel-based ANCOVAs to compare GM volume between HC, mild-AWS and moderate-AWS patients, controlling for the intracranial volume. We corrected for multiple comparisons (family wise error (FWE), $p<0.05$) with a minimal cluster size (k) of 60 voxels (200 mm^3). Then, comparisons between the two-subgroups of AUD patients were reported at $p<0.001$ with a minimal cluster size (k) of 60 voxels (200 mm^3). Only results surviving a cluster-level correction are reported. Significant

clusters of GM volume were labeled using the Harvard–Oxford cortical and subcortical structural atlases implemented in FSL (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases).

Finally, the relationships between GM volume, sleep variables and cognitive performance were examined in the entire group of AUD patients with Pearson's correlations. Only the variables for which we found a significant difference between mild-AWS and moderate-AWS were entered in the analyses. When we observed significant relationships between a sleep variable on the one hand and both a GM volume and a cognitive variable on the other hand, we performed causal mediation analyses to assess the directionality of the relationships. Mediations analyses allow to test whether the causal effect of an independent variable (X) on a dependent variable (Y) is explained by a mediating variable (M). In other words, X exerts its effects on Y because X affects M, which in turn, affects Y (39). Applied to our study, two models were tested to determine i) whether GM volume mediates the relationships between sleep and cognitive performance or ii) whether sleep mediates the relationships between GM volume and cognition. These analyses were performed using the "mediation" R package (40). We reported the average direct effects (ADE) and average causal mediation effect (ACME) estimated using nonparametric bootstrapping (5000 simulations, $p<.05$) for each model.

3. Results

3.1.Comparisons between HC, mild-AWS and moderate-AWS patients

Demographical variables and anxiety-depression levels: One-way ANOVAs with Group as a between-subject factor (HC, mild, moderate-AWS) did not reveal any significant effect of group for age ($F_{(2,101)} = 1.44$, $p = 0.24$) and education ($F_{(2,101)} = 1.46$, $p = 0.24$). A Chi²-test showed that sex ratio was similar between groups ($\chi^2 = 2.85$, $p = 0.24$). One-way ANOVAs showed a significant effect of group for depression ($F_{(2,100)} = 25.4$, $p<0.0001$), anxiety-state

($F_{(2,99)} = 5.15$, p=0.007) and anxiety-trait ($F_{(2,99)} = 26.8$, p<0.0001). Mild-AWS and moderate-AWS were both more depressed than HC (p = 0.001 and p< 0.0001 respectively) but did not differ from each other (p = 0.90). Only moderate-AWS differed from HC on the anxiety-state questionnaire (p = 0.02). Mild-AWS and moderate-AWS exhibited higher levels of anxiety-trait compared to HC (all p values < 0.0001), but did not differ from each other (p = 0.22). Results are presented in **Table 1.**

Alcohol-related variables: A one-way ANOVA showed a significant effect of group for the AUDIT score ($F_{(2,100)} = 459.7$, p < 0.0001). *Post-hoc* comparisons revealed, as expected, that mild-AWS and moderate-AWS patients presented higher AUDIT scores than HC (all p values = 0.0001) but did not differ from each other (p = 0.85). Student's T tests did not show any significant difference between mild-AWS and moderate-AWS for the duration of alcohol misuse (t = 0.42; p = 0.67) and dependence (t = -0.49; p = 0.62), but moderate-AWS reported a higher daily alcohol consumption than mild-AWS patients (t = 1.98; p = 0.05; **Table 1**).

Alcohol withdrawal variables: Mild-AWS and moderate-AWS patients had an equivalent number of previous detoxifications (t = 1.34; p = 0.18). As expected, compared to mild-AWS patients, moderate-AWS patients had experienced a higher maximum Cushman score (t = 6.38; p < 0.0001), had received more diazepam (p < 0.0001) and during a longer period (t = 5.45; p < 0.0001) according to the group classification (**Table 1).**

Pattern of cognitive alterations: One-way ANOVAs revealed a significant effect of group for processing speed ($F_{(2, 101)} = 15.37$, p < 0.0001), short-term memory ($F_{(2, 101)} = 4.90$, p = 0.009), executive functions ($F_{(2, 101)} = 15.93$, p < 0.0001) and episodic memory ($F_{(2, 100)} = 11.68$,

p < 0.0001). *Post-hoc* comparisons indicated that mild-AWS patients presented lower performance than HC for episodic memory (p = 0.01), but not for processing speed (p = 0.20), short-term memory (p = 0.81) and executive performance (p = 0.95). Compared to HC, moderate-AWS patients presented lower performance for all cognitive measures (all p values < 0.01). Compared to mild-AWS patients, moderate-AWS patients had lower executive performance (p = 0.008), but did not differ for processing speed, short-term memory and episodic memory (all p values > 0.05; **Table 2** and **Figure 1**).

Pattern of GM alterations: Mild-AWS patients did not differ from HC regarding GM volume ($p_{(FWE)} < 0.05$; **Figure 2A**). Compared to HC, moderate-AWS patients had significantly lower GM volume in the frontal and prefrontal areas, insula, lateral and medial temporal cortices (including the hippocampus and parahippocampal gyrus), cingulate and occipital cortices, cerebellum, and in subcortical regions including the thalamus, putamen, and caudate nuclei ($p_{(FWE)} < 0.05$; **Figure 2B**). Compared to mild-AWS patients, moderate-AWS patients had significantly lower GM volume in the right inferior frontal cortex (Broadman area 44), the bilateral insula, a cluster encompassing the anterior cingulate cortex and the median superior frontal cortex, occipito-parietal regions and limbic structures including the anterior part of the thalamus and the hypothalamus. All regions listed above are significant at p < 0.001 (uncorrected) threshold and survived the cluster-level correction p < 0.05; **Figure 2C**). The reverse comparison (mild-AWS patients < moderate-AWS patients) did not reveal any significant result.

Pattern of sleep alterations: Non-parametric Kruskall-Wallis ANOVAs revealed a significant effect of group for both percentage of sleep stages N1 ($H_{(2, N=36)} = 11.81$ p = 0.003) and N3 ($H_{(2, N=36)} = 15.87$ p = 0.0004). *Post-hoc* comparisons (Mann-Whitney U tests) showed

that compared to HC, mild-AWS patients had similar percentage of N1 ($p = 0.24$) and N3 sleep ($p = 0.52$). Compared to HC, moderate-AWS patients showed higher percentage of N1 ($p = 0.0006$) and lower percentage of N3 sleep ($p = 0.0002$). Compared to mild-AWS patients, moderate-AWS patients showed lower percentage of N3 sleep ($p = 0.004$; **Table 2 and Figure 3**). A significant effect of group was observed for the apnea-hypopnea index (AHI) ($H_{(2, N=36)} = 7.99$ $p = 0.02$). *Post-hoc* comparisons showed that mild-AWS patients and moderate-AWS patients exhibited a higher AHI compared to controls ($p = 0.03$ and $p = 0.01$ respectively) but did not differ from each other ($p > 0.05$). No group differences were observed for sleep latency, duration, efficiency and wake after sleep onset (all p-values > 0.05). Results remained unchanged when controlling for the AHI (data not shown).

3.2.Relationships between GM volume, sleep and cognitive performance in the whole group of AUD patients.

Signal values within the significant clusters obtained from the comparison mild-AWS > moderate-AWS were extracted. Then, we conducted Pearson's correlations between GM volumes, sleep variables and cognitive performance in the entire group of patients. Only variables for which we found a significant difference between mild-AWS and moderate-AWS patients were entered in these analyses (i.e. executive abilities and N3 sleep). GM volume in all significant clusters positively correlated with executive performance (insula: $r = 0.54$ $p < 0.0001$; occipito-parietal cortex: $r = 0.47$ $p = 0.001$; anterior cingulate cortex: $r = 0.35$ $p = 0.02$; inferior frontal gyrus: $r = 0.39$ $p = 0.01$; thalamus/hypothalamus: $r = 0.37$ $p = 0.01$). GM volume in all significant clusters positively correlated with N3 sleep (Insula: $r = 0.48$ $p = 0.02$; occipito-parietal cortex: $r = 0.58$ $p = 0.006$; anterior cingulate cortex: $r = 0.49$ $p = 0.02$; inferior frontal gyrus: $r = 0.54$ $p = 0.01$; thalamus/hypothalamus: $r = 0.49$ $p = 0.02$). Moreover, N3 sleep positively correlated with executive performance ($r = 0.48$; $p = 0.03$).

To better understand the directionality of the relationships between GM volume, N3 sleep and executive performance, we conducted mediation analyses and tested two models. In the first one (Model 1), N3 sleep was the independent variable (X) and GM volume in the 5 significant clusters reported in the previous analysis was the mediator (M). In the second model (Model 2), GM volume was the independent variable (X) and N3 sleep was the mediator (M). In both models, scores of executive functioning were entered as the dependent variable (Y). Mediation analyses revealed that the volume of the bilateral insula ($p=0.006$), right inferior frontal cortex ($p=0.02$), occipito-parietal cortex ($p=0.01$) and the cluster including the anterior thalamus and the hypothalamus ($p=0.02$) significantly mediated the relationships between the percentage of N3 sleep and executive performance**.** None of the analyses referring to Model 2 was significant. Results of these mediation analyses are detailed in **Table 3 and Figure 4.**

4. Discussion

The present study aimed at determining whether AWS severity contributes to the heterogeneity of sleep abnormalities, brain alterations and cognitive deficits observed in AUD patients early in abstinence. We showed that 68% of AUD patients exhibited a moderate AWS. This prevalence is higher than the one reported in a previous study (41). In the present study, all patients were recruited in a special unit for alcohol detoxification, suggesting that they were potentially at risk for AWS complications. Contrary to previous studies (30), we did not observe any association between multiple detoxifications and the severity of the current AWS. This discrepancy may be explained by the fact that in previous studies, only patients with severe alcohol withdrawal complications were included. We showed that AUD patients with moderate AWS reported higher alcohol consumption than AUD patients with mild AWS during the

month preceding withdrawal. These results suggest that during withdrawal, the brain hyperexcitability resulting from increased glutamate transmission combined to decreased the GABA transmission may be related to the quantity of recent alcohol drinking (2, 3).

Our study first confirms the pattern of sleep alterations observed in recently detoxified AUD patients, consisting in an increase in light sleep (N1) and a lower amount of N3 (9, 42–45) and specifies that only patients with moderate AWS presented these sleep alterations. The difference observed between the two groups of patients for N3 sleep is in accordance with a previous study showing that the number of alcohol withdrawal symptoms was negatively related to the amount of N3 sleep (9). These sleep impairments may be directly related to withdrawal severity since the integrity of N3 sleep has been related to lower glutamate levels (46). Sleep abnormalities observed in the present study in moderate-AWS patients may thus be interpreted as a persistent subacute alcohol withdrawal symptom (47, 48).

AWS severity was also related to structural brain alterations in the right inferior frontal cortex, the bilateral insula, the anterior cingulate cortex and the thalamus/hypothalamus, which are brain regions known to be affected in AUD patients (49, 50). Several studies suggested that the extent of structural brain abnormalities in AUD patients may be partially explained by alcohol withdrawal toxicity (3, 24, 27, 51). During alcohol withdrawal, the glutamate-mediated excitotoxicity induces neuronal death which may explain structural brain alterations observed early in abstinence in patients with chronic and excessive alcohol consumption (4). The frontal lobes being particularly rich in glutamatergic pathways (52), they are likely to be especially vulnerable to the severity of AWS. Regarding the effect of AWS severity on the anterior cingulate cortex, studies using magnetic resonance spectroscopy reported increased glutamate levels in this brain region during alcohol withdrawal in both humans and rats (53, 54).

Executive dysfunctions are frequent in AUD patients early in abstinence (13) and could be influenced by alcohol history (55–57), liver disease (18) and multiple detoxifications (25, 30).

The present study suggests that beyond the repetition of alcohol withdrawals, the severity of AWS itself may represent another factor influencing the heterogeneity of executive impairments in AUD patients. By contrast, AWS severity does not appear to modulate episodic memory deficits. Indeed, episodic memory was affected to the same extent in the two subgroups of patients. Previous studies suggested that episodic memory may rather be influenced by thiamine metabolism (18, 20).

Mediation analyses enabled us to deepen our understanding of the relationships between sleep, brain and cognition considering the severity of alcohol withdrawal. We found that after acute alcohol withdrawal, poor restorative sleep (reflected by a lower amount of N3 sleep), contributes to fronto-limbic shrinkage which in turn results in executive deficits. Our results suggest a potential role of sleep in the pathophysiological mechanisms of alcohol-related GM alterations in AUD patients recently sober. Disturbed sleep has been related to impaired metabolite clearance in brain in rats (58), resulting in increased brain inflammation, oxidative stress and ultimately neuronal toxicity (59). Theses mechanisms may contribute to fronto-insular and thalamic/hypothalamic abnormalities in AUD patients recently detoxified. Fronto-limbic regions such as the right inferior frontal gyrus have been related to executive deficits, notably during in inhibition tasks (60–62). The insula promotes the integration and the representation of interoceptive information into conscious feelings and viscerosensory signals leading to decision making (63). The insula being also a neuronal substrate of craving, insular shrinkage may underpin the relationship between sleep alterations and relapse (64). Thus, these analyses explain only a part of the potential associations existing between sleep, brain and cognition in AUD patients, by showing that N3 sleep contributes to GM shrinkage in fronto-insular and thalamus/hypothalamus regions resulting in executive deficits. We do not exclude that other brain regions may induce sleep abnormalities that, in turn, underlie cognitive

functioning. Moreover, others variables (50, 65–67) could contribute to brain alterations and cognitive deficits, independently of sleep.

The present study has some strengths, including a meticulous collection of information about withdrawal severity associated with a detailed cognitive assessment, an MRI examination and an objective sleep assessment in AUD patients examined early in abstinence. AWS severity was treated with benzodiazepine, corresponding to the gold-standard for AWS treatment (68). A potential limitation of the present study is that it is difficult to disentangle the direct effect of alcohol withdrawal severity from the potential effect of the benzodiazepine. Indeed, benzodiazepine impairs sleep quality and cognitive functions after an acute administration (69–71) and/or after a chronic consumption (72–74). However, in the present study, patients with benzodiazepine misuse prior the hospitalization were not included. In addition, patients were included at least 48 hours after the last diazepam prescription.

Taken together, our results bring new insights on the pathophysiological mechanisms of sleep, structural brain alterations and cognitive deficits in recently detoxified AUD patients, showing the contribution of alcohol withdrawal severity. For clinicians, these results suggest that a careful monitoring of AWS is not only useful to prevent the development of AWS complications, but also to predict sleep alterations, brain damage and cognitive deficits associated with a poor prognosis.

5. Acknowledgments:

The authors are grateful to the Cyceron MRI staff members for their help with patients and imaging examination acquisition, and Coralie Lannuzel, Stéphane Rehel, Ludivine Ritz and Hélène Beaunieux for their help at various stages of the study. We would also like to thank all the participants.

This work was supported by the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the French National Agency for Research (ANR), and Conseil Regional de Normandie. Alice Laniepce's doctoral fellowship was co-funded by European Union in the framework of the ERDF-ESF Operational Programme 2014-2020 and Lundbeck Society.

6. Disclosure:

Authors declared no conflict of interest.

References:

1. APA DSM-5 Task force (2013): *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders: DSM-5*, American P. Arlington.
2. Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, *et al*. (2017): Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand*. 135: 4–16.
3. De Witte P, Pinto E, Ansseau M, Verbanck P (2003): Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev*. 27: 189–97.
4. Tsai, MD, PhD G, Coyle, MD JT (1998): THE ROLE OF GLUTAMATERGIC NEUROTRANSMISSION IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF ALCOHOLISM. *Annu Rev Med*. 49: 173–184.
5. Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ (2016): Alcohol Dependence and Its Relationship With Insomnia and Other Sleep Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 40: 2271–2282.
6. Begleiter H, Porjesz B (n.d.): Persistence of a "subacute withdrawal syndrome" following chronic ethanol intake. *Drug Alcohol Depend*. 4: 353–7.
7. Heilig M, Egli M, Crabbe JC, Becker HC (2010): Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: Are they linked? *Addict Biol*. 15: 169–184.
8. Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT (2016): Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict Sci Clin Pract*. 11: 9.
9. Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Kripke DF, Schuckit M (1990): EEG sleep studies in “pure” primary alcoholism during subacute withdrawal: Relationships to normal controls, age, and other clinical variables. *Biol Psychiatry*. 27: 477–488.
10. Zahr NM, Pfefferbaum A, Sullivan E V. (2017): Perspectives on fronto-fugal circuitry from human imaging of alcohol use disorders. *Neuropharmacology*. doi:

10.1016/j.neuropharm.2017.01.018.

11. Kelly RM, Strick PL (2003): Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci*. 23: 8432–44.

12. Aggleton JP (2012): Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: Implications for hippocampal function. *Neurosci Biobehav Rev*. 36: 1579–1596.

13. Stavro K, Pelletier J, Potvin S (2013): Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict Biol*. 18: 203–213.

14. Le Berre A-P, Fama R, Sullivan E V. (2017): Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. *Alcohol Clin Exp Res*. 41: 1432–1443.

15. Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A (2004): Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcohol Clin Exp Res*. 28: 667–75.

16. Nolen-Hoeksema S (2004): Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. *Clin Psychol Rev*. 24: 981–1010.

17. Bates ME, Bowden SC, Barry D (2002): Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol*. 10: 193–212.

18. Ritz L, Coulbault L, Lannuzel C, Boudehent C, Segobin S, Eustache F, *et al*. (2016): Clinical and Biological Risk Factors for Neuropsychological Impairment in Alcohol Use Disorder. (J. Luo, editor) *PLoS One*. 11: e0159616.

19. Fama R, Le Berre A-P, Hardcastle C, Sassoon SA, Pfefferbaum A, Sullivan E V, Zahr NM (2019): Neurological, nutritional and alcohol consumption factors underlie cognitive and motor deficits in chronic alcoholism. *Addict Biol*. 24: 290–302.

20. Pitel A-L, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, Sullivan E V (2011): Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 36: 580–8.

21. Junghanns K, Backhaus J, Veltrup C, Dageförde J, Brückmann H, Wetterling T (2004): Mildly disturbed hepatic and pancreatic function during early abstention from alcohol is associated with brain atrophy and with disturbed psychometric performance. *Alcohol Alcohol*. 39: 113–118.

22. Kouimtsidis C, Duka T, Palmer E, Lingford-Hughes A (2019): Prehabilitation in Alcohol Dependence as a Treatment Model for Sustainable Outcomes. A Narrative Review of Literature on the Risks Associated With Detoxification, From Animal Models to Human Translational Research. *Front Psychiatry*. 10: 339.

23. Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN (2003): Impairment in Cognitive Functions After Multiple Detoxifications in Alcoholic Inpatients. *Alcohol Clin Exp Res*. 27: 1563–1572.

24. Duka T, Trick L, Nikolaou K, Gray MA, Kempton MJ, Williams H, *et al*. (2011): Unique brain areas associated with abstinence control are damaged in multiply detoxified alcoholics. *Biol Psychiatry*. 70: 545–52.

25. Loeber S, Duka T, Welzel H, Nakovics H, Heinz A, Flor H, Mann K (2009): Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications. *Alcohol Alcohol*. 44: 372–81.

26. Townshend JM, Duka T (2003): Mixed emotions: alcoholics' impairments in the recognition of specific emotional facial expressions. *Neuropsychologia*. 41: 773–82.

27. O'Daly OG, Trick L, Scaife J, Marshall J, Ball D, Phillips ML, *et al*. (2012): Withdrawal-Associated Increases and Decreases in Functional Neural Connectivity Associated with

Altered Emotional Regulation in Alcoholism. *Neuropsychopharmacology*. 37: 2267–2276.

28. Loeber S, Duka T, Welzel Márquez H, Nakovics H, Heinz A, Mann K, Flor H (2010): Effects of repeated withdrawal from alcohol on recovery of cognitive impairment under abstinence and rate of relapse. *Alcohol Alcohol*. 45: 541–7.

29. Goodson CM, Clark BJ, Douglas IS (2014): Predictors of Severe Alcohol Withdrawal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 38: 2664–2677.

30. Duka T, Gentry J, Malcolm R, Ripley TL, Borlikova G, Stephens DN, *et al*. (2004): Consequences of multiple withdrawals from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 28: 233–46.

31. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961): An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 4: 561–571.

32. American Psychiatric Association (APA) (2000): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Am Psychiatr Assoc*. (Vol. 1), Arlington, VA: American Psychiatric Association. doi: 10.1176/appi.books.9780890423349.

33. Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, Daeppen J-B (2005): The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a Screening Tool for Excessive Drinking in Primary Care: Reliability and Validity of a French Version. *Alcohol Clin Exp Res*. 29: 2001–2007.

34. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): "Mini-mental state." *J Psychiatr Res*. 12: 189–198.

35. Daeppen J-B, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, Yersin B (2002): Symptom-Triggered vs Fixed-Schedule Doses of Benzodiazepine for Alcohol Withdrawal. *Arch Intern Med*. 162: 1117.

36. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR (1994): Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA*. 272: 519–23.

37. Cushman P, Forbes R, Lemer W, Stewart M (1985): Alcohol Withdrawal Syndromes: Clinical Management with Lofexidine. *Alcohol Clin Exp Res*. 9: 103–108.

38. D'alcoologie. S française, A L, Y K, A B, HJ A, L. R (2017): *Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic, et traitement. Recommandation de bonne pratique*. *Alcoologie et Addictologie*. (Vol. 38), Princeps éditions. Retrieved August 27, 2019, from http://www.alcoologie-et-addictologie.fr/index.php/aa/article/view/570.

39. Goldstone A, Willoughby AR, de Zambotti M, Franzen PL, Kwon D, Pohl KM, *et al*. (2018): The mediating role of cortical thickness and gray matter volume on sleep slow-wave activity during adolescence. *Brain Struct Funct*. 223: 669–685.

40. Tingley D, Yamamoto T, Hirose K, Keele L, Imai K (2014): mediation : R Package for Causal Mediation Analysis. *J Stat Softw*. 59: 1–38.

41. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, *et al*. (2015): Identification and Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Drugs*. 75: 353–365.

42. de Zambotti M, Baker FC, Sugarbaker DS, Nicholas CL, Trinder J, Colrain IM (2014): Poor autonomic nervous system functioning during sleep in recently detoxified alcohol-dependent men and women. *Alcohol Clin Exp Res*. 38: 1373–1380.

43. Junghanns K, Horbach R, Ehrenthal D, Blank S, Backhaus J (2009): Chronic and high alcohol consumption has a negative impact on sleep and sleep-associated consolidation of declarative memory. *Alcohol Clin Exp Res*. 33: 893–897.

44. Irwin MR, Bjurstrom MF, Olmstead R (2016): Polysomnographic measures of sleep in cocaine dependence and alcohol dependence: Implications for age-related loss of slow wave, stage 3 sleep. *Addiction*. doi: 10.1111/add.13300.

45. Singh LK, Nizamie SH, Tikka SK (2018): Sleep architecture and EEG power spectra in recently detoxified alcohol dependent patients. *Asian J Psychiatr*. 32: 126–136.

46. Dash MB, Douglas CL, Vyazovskiy V V., Cirelli C, Tononi G (2009): Long-Term Homeostasis of Extracellular Glutamate in the Rat Cerebral Cortex across Sleep and Waking States. *J Neurosci*. 29: 620–629.

47. Brower KJ (2001): Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health*. 25: 110–25.

48. Feige B, Scaal S, Hornyak M, Gann H, Riemann D (2007): Sleep Electroencephalographic Spectral Power After Withdrawal from Alcohol in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 31: 19–27.

49. Pitel A-L, Chételat G, Le Berre AP, Desgranges B, Eustache F, Beaunieux H (2012): Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. *Neurology*. 78: 1330–1333.

50. Yang X, Tian F, Zhang H, Zeng J, Chen T, Wang S, *et al*. (2016): Cortical and subcortical gray matter shrinkage in alcohol-use disorders: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 66: 92–103.

51. Trick L, Kempton MJ, Williams SCR, Duka T (2014): Impaired fear recognition and attentional set-shifting is associated with brain structural changes in alcoholic patients. *Addict Biol*. 19: 1041–1054.

52. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H (1997): The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience*. 79: 983–98.

53. Hermann D, Weber-Fahr W, Sartorius A, Hoerst M, Frischknecht U, Tunc-Skarka N, *et al*. (2012): Translational magnetic resonance spectroscopy reveals excessive central glutamate levels during alcohol withdrawal in humans and rats. *Biol Psychiatry*. 71: 1015–21.

54. Lee E, Jang D-P, Kim J-J, An SK, Park S, Kim I-Y, *et al*. (2007): Alteration of brain metabolites in young alcoholics without structural changes. *Neuroreport*. 18: 1511–1514.

55. Sullivan E V, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A (2000): Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res*. 24: 611–21.

56. Zinn S, Stein R, Swartzwelder HS (2004): Executive functioning early in abstinence from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 28: 1338–46.

57. Maurage P, de Timary P, Billieux J, Collignon M, Heeren A (2014): Attentional alterations in alcohol dependence are underpinned by specific executive control deficits. *Alcohol Clin Exp Res*. 38: 2105–2112.

58. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, *et al*. (2013): Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (80-)*. 342: 373–377.

59. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE (2016): Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*. 80: 40–52.

60. Levy BJ, Wagner AD (2011): Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Ann N Y Acad Sci*. 1224: 40–62.

61. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA (2014): Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci*. 18: 177–185.

62. Wiers CE, Gawron CK, Gröpper S, Spengler S, Stuke H, Lindenmeyer J, *et al*. (2015): Decreased gray matter volume in inferior frontal gyrus is related to stop-signal task performance in alcohol-dependent patients. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 233: 125–130.

63. Craig ADB (2009): How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 10: 59–70.

64. Brower KJ (2003): Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Med Rev*. 7: 523–39.

65. Gazdzinski S, Durazzo TC, Yeh PH, Hardin D, Banys P, Meyerhoff DJ (2008): Chronic cigarette smoking modulates injury and short-term recovery of the medial temporal lobe in alcoholics. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 162: 133–145.

66. Chen C-H, Walker J, Momenan R, Rawlings R, Heilig M, Hommer DW (2012): Relationship Between Liver Function and Brain Shrinkage in Patients with Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 36: 625–632.

67. Harper C (2009): The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol*. 44: 136–140.

68. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M (2010): Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.CD005063.pub3.

69. Deakin JB, Aitken MRF, Dowson JH, Robbins TW, Sahakian BJ (2004): Diazepam produces disinhibitory cognitive effects in male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 173: 88–97.

70. Huron C, Servais C, Danion J-M (2001): Lorazepam and diazepam impair true, but not false, recognition in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 155: 204–209.

71. Roux FJ, Kryger MH (2010): Medication Effects on Sleep. *Clin Chest Med*. 31: 397–405.

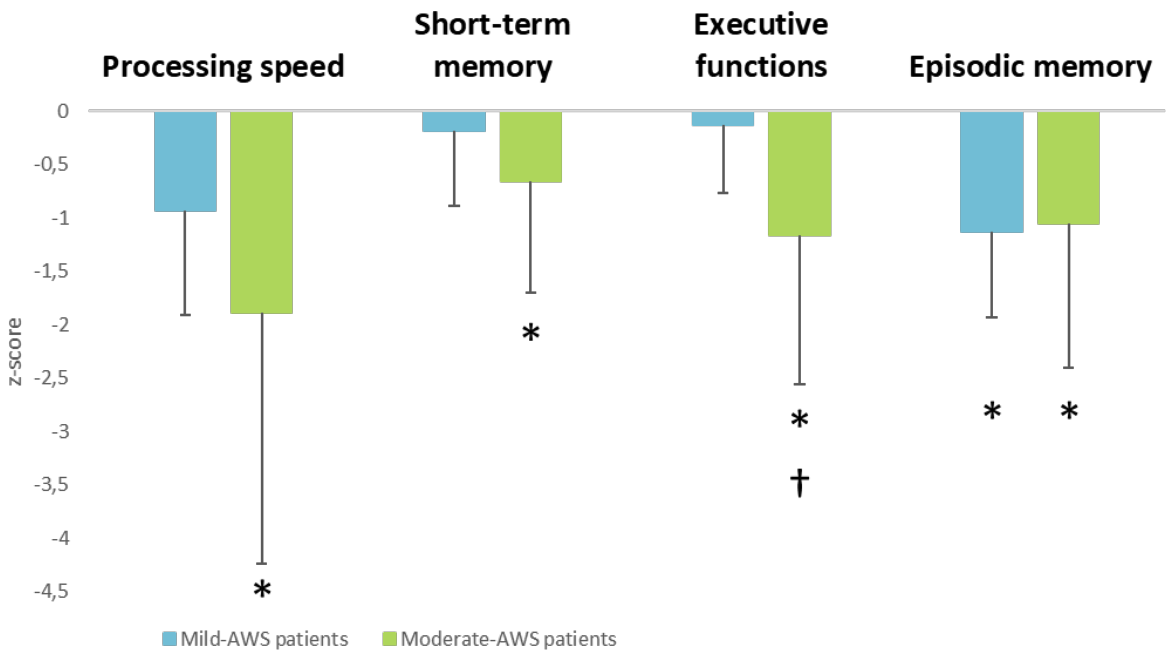
72. Doghramji K, Jangro WC (2016): Adverse Effects of Psychotropic Medications on Sleep. *Sleep Med Clin*. 11: 503–514.

73. Barker M (2004): Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 19: 437–454.

74. Fond G, Berna F, Boyer L, Godin O, Brunel L, Andrianarisoa M, *et al*. (2018): Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 268: 17–26.

Figures:

Figure 1: Neuropsychological performance according to the severity of the alcohol withdrawal syndrome.

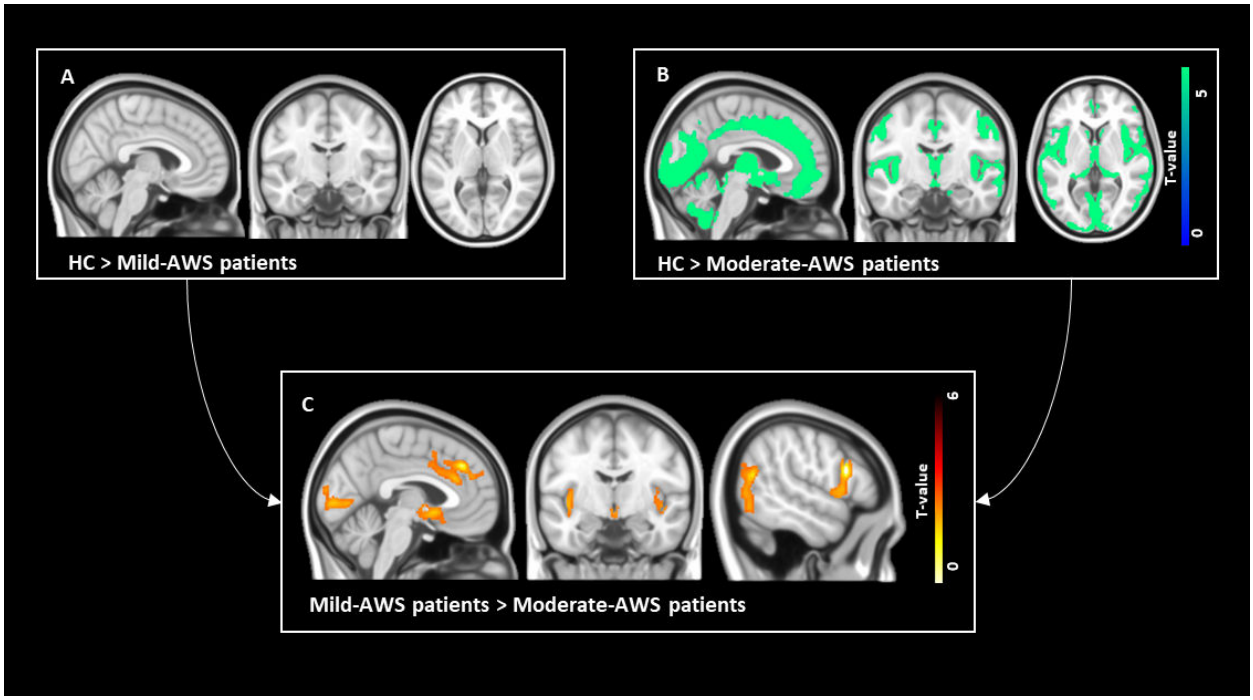


Z-scores were computed based of the mean and standard deviation of the HC (mean=0; standard deviation=1).

*: significant difference compared to HC.

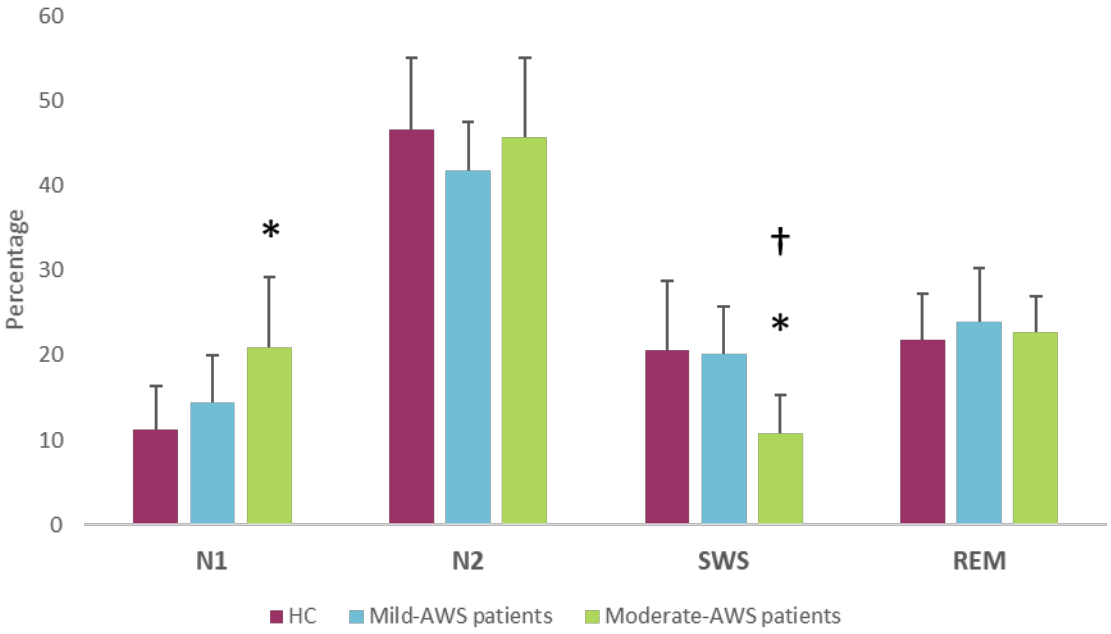
†: significant difference compared to mild-AWS patients.

Figure 2: Structural brain abnormalities in AUD patients with mild and moderate alcohol withdrawal syndrome (AWS) compared to controls.



A: Absence of gray matter (GM) atrophy in mild-AWS patients compared to healthy controls (HC). B: Pattern of GM atrophy in moderate-AWS patients compared to HC. Results are presented at $p < 0.05$ corrected for family-wise-error (FWE). C: Brain areas showing lower GM volume in AUD-moderate patients compared to AUD-mild patients. Results are presented at $p<0.001$ (uncorrected) but only results surviving a cluster-level correction are reported. Minimum cluster size: > 60 voxels.

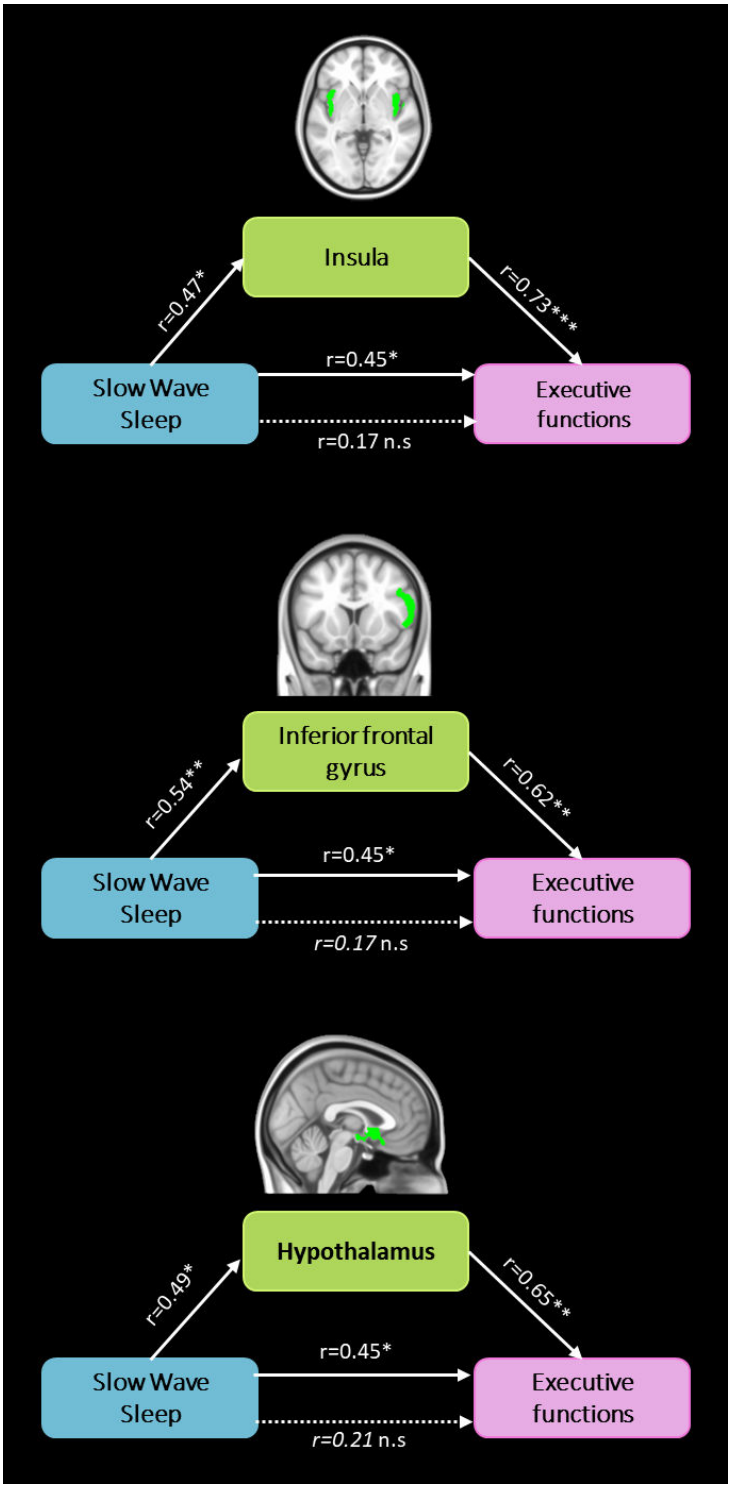
Figure 3: Time spent in each sleep stage expressed as a percentage of total sleep time according to the severity of the alcohol withdrawal syndrome.



*: significant difference compared to HC.

†: significant difference compared to mild-AWS patients.

Figure 4: Results of mediation analyses showing that brain volume mediates the relationships between sleep and executive functions in recently detoxified AUD patients.



Direct effects in filled arrows and indirect effects were represented in dotted arrows (when the effect of brain volume is partialled out).*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001. n.s, non-significant.

Tables legends:

Table 1: Demographic, clinical and alcohol-related data in healthy controls and AUD patients.

	Healthy controls (HC)	Alcohol Use Disorder patients (AUD)		Between-group comparisons
	HC (N=50)	mild-AWS (n=17)	moderate-AWS (n=37)	
Demographics				
Age (years)	44.02 ± 7.79	45.53 ± 11.36	46.86 ± 8.12	NS
Education (years)	12.30 ± 2.07	11.5 ± 2.18	11.69 ± 2.13	NS
Sex ratio (M/F)	34/16	13/4	31/6	NS
Anxiety and depression factors				
*BDI score**	3.52 ± 3.99	12.29 ± 8.15	13.28 ± 8.96	HC < (mild-AWS = moderate-AWS)
*STAI A (state anxiety)***	26.52 ± 5.72	31.82 ± 11.97	32.05 ± 10.59	HC = mild-AWS; HC < moderate-AWS ; mild-AWS = moderate-AWS
*STAI B (trait anxiety)***	32.22 ± 6.84	49.18 ± 12.21	43.59 ± 11.28	HC < (mild-AWS = moderate-AWS)
Alcohol history				
*AUDIT**	2.60 ± 1.81	28.06 ± 5	28.89 ± 6.24	HC > (mild-AWS = moderate-AWS)
Daily alcohol consumption (units)	-	15.63 ± 7.67	20.34 ± 8.39	mild-AWS < moderate-AWS[a]
Alcohol misuse (years)	-	21.37 ± 10.16	20.62 ± 10.17	NS
Alcohol dependancy (years)	-	13 ± 10.03	11.94 ± 11.47	NS
Alcohol withdrawal history				
Number of previous detoxifications	-	1.94 ± 0.82	2.53 ± 1.70	NS
Hightest Cushman score	-	2.88 ± 0.92	5.86 ± 1.81	mild-AWS < moderate-AWS
Total amount of benzodiazepine (equivalent diazepam) received (mg)	-	0 ± 0	294.83 ± 221.82	mild-AWS < moderate-AWS
Number of days of benzodiazepine prescription	-	0 ± 0	9.05 ± 3.26	mild-AWS < moderate-AWS

Abbreviations: HC, Healthy Controls; AUD, Alcohol Use Disorder patients; mild-AWS (Cushman ≤ 4), moderate-AWS (Cushman > 4 or the presence of a history of severe alcohol withdrawal history); BDI, Beck Depression scale. Data were analyzed using parametric tests for demographic, alcohol- and withdrawal related variables and cognitive functions. Groups effects were tested with ANOVAs and *post-hoc* comparisons were performed using unequal Tukey test. We used a chi-square test to compare the sex ratio in each group.

[a]: correlations between daily alcohol consumption on the one hand, and sleep quality, brain volume, and cognitive abilities on the other hand were not significant neither in the entire group of AUD patients, nor in the two subgroups (data not shown).

*: Missing value for one patient

**: Missing value for two patients

NS: non-significant

Table 2: Cognitive performance and sleep variables in in healthy controls and AUD patients.

	Healthy controls (HC)	Alcohol Use Disorder patients (AUD)		Between-group comparisons
	HC (N=50)	mild-AWS (n=17)	moderate-AWS (n=37)	
Cognitive functions				
Processing speed (z-score)	0 ± 1	-0.62 ±1.13	-0.97 ± 1.49	HC = mild-AWS ; HC > moderate-AWS ; mild-AWS = moderate-AWS
Short term memory (z-score)	0 ± 1	-0.19 ± 0.70	-0.66 ± 1.015	HC = mild-AWS ; HC > moderate-AWS ; mild-AWS = moderate-AWS
Executive functions (z-score)	0 ± 0.64	-0.13 ± 0.62	-1.15 ± 1.40	(HC = mild-AWS) > moderate-AWS
*Episodic memory (z-score)**	0 ± 1	-1.12 ± 0.80	-0.95 ±1.25	HC > (mild-AWS = moderate-AWS)
Sleep architecture[a]				
Sleep latency (min)	29.07 ± 17.71	14.06 ± 14.18	24.81 ± 15.11	NS
Total sleep time (min)	384.57 ± 53.75	376.87 ± 61.48	381.73 ± 69.30	NS
Sleep efficiency. %	80.95 ± 6.87	88.54 ± 8.72	80.78 ± 7.54	NS
Wake after sleep onset (min)	61.03 ± 31.53	37.19 ± 34.14	64.23 ± 40.65	HC = mild-AWS = moderate-AWS
N1%	11.15 ± 5.22	14.31 ± 5.72	20.91 ± 8.19	HC > moderate-AWS ; HC = mild-AWS; mild-AWS = moderate-AWS
N2%	46.49 ± 8.53	41.7 ± 5.78	45.63 ± 9.39	NS
N3%	20.56 ± 8.15	20.08 ± 5.55	10.71 ± 4.60	(HC = mild-AWS) > moderate-AWS
REM%	21.79 ± 5.50	23.85 ± 6.41	22.75 ± 4.19	NS
Apnea-hypopnea Index (AHI)	13.59 ± 8.16	24.82 ± 13.57	26.77 ± 16.71	HC < (mild-AWS = moderate-AWS)
Composite sleep fragmentation	0 ± 0.85	-0.33 ± 0.96	-0.85 ± 1.18	NS

Abbreviations: see legend of Table 1.

[a]: For sleep analyses, subgroups consisted of 15 HC, 8 mild-AWS and 13 moderate-AWS patients. Data were analyszed using non-parametric tests: groups effects were tested with Kruskall-Wallis ANOVAs and *post-hoc* comparisons were performed using Mann-whitney U test.

*Missing data for one patient.

NS: non-significant

Table 3: Detailed statistics of causal mediation analyses in AUD patients.

		ADE			ACME		
Brain areas	**Model**	**Estimate**	**CI95%**	**P-value**	**Estimate**	**CI95%**	**P-value**
Bilateral insula	Model 1	0.02	-0.03-0.09	0.47	0.04	0.01-0.09	**0.006***
	Model 2	7.05	3.01-9.91	0.003	0.69	-1.18-3.61	0.46
Right inferior frontal gyrus	Model 1	0.02	-0.05-0.10	0.51	0.04	0.004-010	**0.02***
	Model 2	5.98	0.92-10.95	0.02	0.99	-3.06-4.34	0.56
Cingulate anterior gyrus	Model 1	0.04	-0.02-0.11	0.22	0.02	-0.007-0.07	0.11
	Model 2	3.57	-0.83-7.37	0.08	1.15	-1.01-4.13	0.24
Anterior thalamus/hypothalamus	Model 1	0.02	-0.04-0.10	0.47	0.03	0.004-0.10	**0.02***
	Model 2	5.71	1.56-10.23	0.008	0.90	-2.16-3.23	0.47
Occipito-parietal cortex	Model 1	0.02	-0.04-0.09	0.56	0.05	0.008-0.10	**0.02***
	Model 2	7.77	1.82-12.74	0.02	0.96	-2.95-4.98	0.54

Abbreviations: ADE: average direct effect; ACME: average causal mediation effect; CI: confidence interval.

For the 5 GM clusters, two models were tested. In the first one (Model 1), GM volume was the independent variable and the percentage of N3 sleep was the mediator. In the second model (Model 2), the percentage of N3 sleep was the independent variable and the GM volume was the mediator. In all models, executive functions were entered as the dependent variable. Values in bold accompanied by a "*" indicate the significance of the model.

Supplementary material 1: Summary of the cognitive scores used in the analyses.

Cognitive function	Cognitive test	Retained scores
Processing speed	Trail Making Test (1) Stroop test (2)	Time in seconds needed to complete the "A" condition. Time in seconds needed to complete the "denomination" condition.
Short term memory	WAIS-III (3)	Verbal spans
Executive functions	*Verbal working memory* : WAIS-III	Verbal backward spans
	Inhibition : Stroop Test	Time in seconds needed to complete the interference condition minus time needed for the denomination condition
	Mental flexibility : Modified Card Sorting Test (4)	Number of perseverative errors
Episodic memory	French version of the Free and Cued Selective Reminding Test (5)	Sum of the 3 free recalls

1. Reitan RM, Wolfson D (1985): The Halstead–Reitan Neuropsycholgical Test Battery: Therapy and clinical interpretation. *Compr Handb Psychol Assessment*.
2. Stroop JR (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 18: 643–662.
3. Wechsler D (1997): *WAIS-III administration and scoring manual*. *Psychol Corp San Antonio, TX*. doi: 10.1177/1073191102009001003.
4. Cianchetti C, Corona S, Foscoliano M, Scalas F, Sannio-Fancello G (2005): Modified Wisconsin Card Sorting Test: proposal of a supplementary scoring method. *Arch Clin Neuropsychol*. 20: 555–8.
5. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, Adam S (2004): L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). *L'évaluation des Troubl la mémoire présentation quatre tests mémoire épisodique avec leur étalonnage*, Solal. Marseille, pp 25–42.

Supplementary material 2: Neuroimaging acquisition and processing.

- Neuroimaging acquisition parameters.

A high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired for each subject on a Philips Achieva 3T scanner (Philips Health-care/Philips Medical Systems International B.V., Eindhoven, the Netherlands) using a 3-dimensional fast-field echo sequence (sagittal; repetition time, 20 ms; echo time, 4.6 ms; flip angle 10°; 180 slices; slice thickness: 1 mm; field of view 256 x 256 mm^2; matrix, 256 x 256).

- Neuroimaging pre-processing steps.

The volumetric magnetic resonance imaging (MRI) data were analyzed using the Statistical Parametric Mapping software (SPM12; Welcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK).

Preprocessing steps included segmentation of the MRI data into gray matter (GM) and spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI) template (voxel size = 1.5 mm^3, matrix = 121 x 145 x 121). The normalized GM images were modulated by the Jacobian determinants to correct for nonlinear warping so that the resulting brain volumes were corrected for brain size. The resulting images were smoothed by a Gaussian kernel of 8 mm full width at half maximum (FWHM).

A GM mask was obtained taking the unmodulated GM images of HC normalized to the MNI space, averaging them, and thresholding the resultant mean image at 0.5. The resulting GM mask was applied to GM data analyses.

Supplementary material 3: Polysomnographic acquisition parameters and detail of sleep variables.

- Polysomnographic acquisition

Twenty electroencephalography (EEG) electrodes (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, FZ, CZ, PZ, vertex ground and a bi-mastoid reference) placed over the scalp according to the international 10-20 system, with impedances kept below 5 kΩ. We also recorded the electrooculogram (EOG), chin electromyogram (EMG), electrocardiogram (ECG), respiratory movements using abdominal and thoracic belts, respiratory airflow using nasal and oral thermistor, and oxygen saturation with a finger pulse oximeter. The EEG signal was digitalized at a sampling rate of 256 Hz. High-pass and low-pass filters were applied, respectively at 0.3Hz and 35Hz.

- Polysomnographic scorage and sleep variables.

PSG recordings were scored in 30-s epochs according to the American Association of Sleep Medicine (AASM, 2017) standard criteria.

The following parameters were obtained: total sleep time (TST; in minutes), sleep efficiency (SE (%), corresponding to time spent asleep/ time in bed), sleep onset latency (in minutes, referring to the time from lights-off to the first three epochs of any stage of sleep), wake after sleep onset (WASO; in minutes), time spent in each sleep stage (N1, N2, N3, and REM sleep, expressed as percentages of TST), arousal index (number of arousals/ TST), stage shifts index (number of sleep stage transitions to N1/TST) and the Apnea-Hypopnea Index (AHI, corresponding to the number of respiratory events per hour of sleep).

We also calculated a composite score to assess sleep fragmentation including the micro-arousal index, the arousal index and the number of stage transitions to N1.

4 DISCUSSION GENERALE

4.1 SYNTHESE DES RESULTATS

Bien que les troubles du sommeil chez les patients TUAL aient fait l'objet de plusieurs études dans la littérature, leur contribution à l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives a été peu documentée. C'est pourquoi, l'objectif général de ce travail de thèse était de mieux comprendre les modifications du sommeil (à la fois subjectives et objectives) liées à la consommation chronique et excessive d'alcool, et leurs liens avec les altérations cérébrales structurales et les troubles cognitifs.

Les principaux résultats de ce travail de thèse sont représentés dans la **Figure 16**. D'un point de vue général, nous avons montré que les modifications subjectives de sommeil était associée à la sévérité des atteintes cérébrales et cognitives chez les patients TUAL et SK (**étude 1**). Puis, nous avons mis en évidence la présence de similarités et de différences concernant l'architecture du sommeil selon la forme clinique étudiée (TUAL *versus* SK ; **étude 2**). Enfin, chez les patients TUAL spécifiquement, nous avons montré le rôle particulier de la sévérité du syndrome de sevrage dans les atteintes du SLP, et leurs effets sur le fonctionnement cérébral et cognitif (**étude 3**).

Les résultats de cette thèse seront discutés au travers de quatre parties. Les deux premières parties auront pour objectifs de décrire les modifications du sommeil, leurs potentiels mécanismes explicatifs, ainsi que leurs liens avec les altérations cérébrales et cognitives, chez les patients SK et chez les patients TUAL respectivement. Enfin, les deux dernières parties détailleront les implications théoriques et cliniques d'une part, et les perspectives de recherches liées à ce travail de thèse d'autre part.

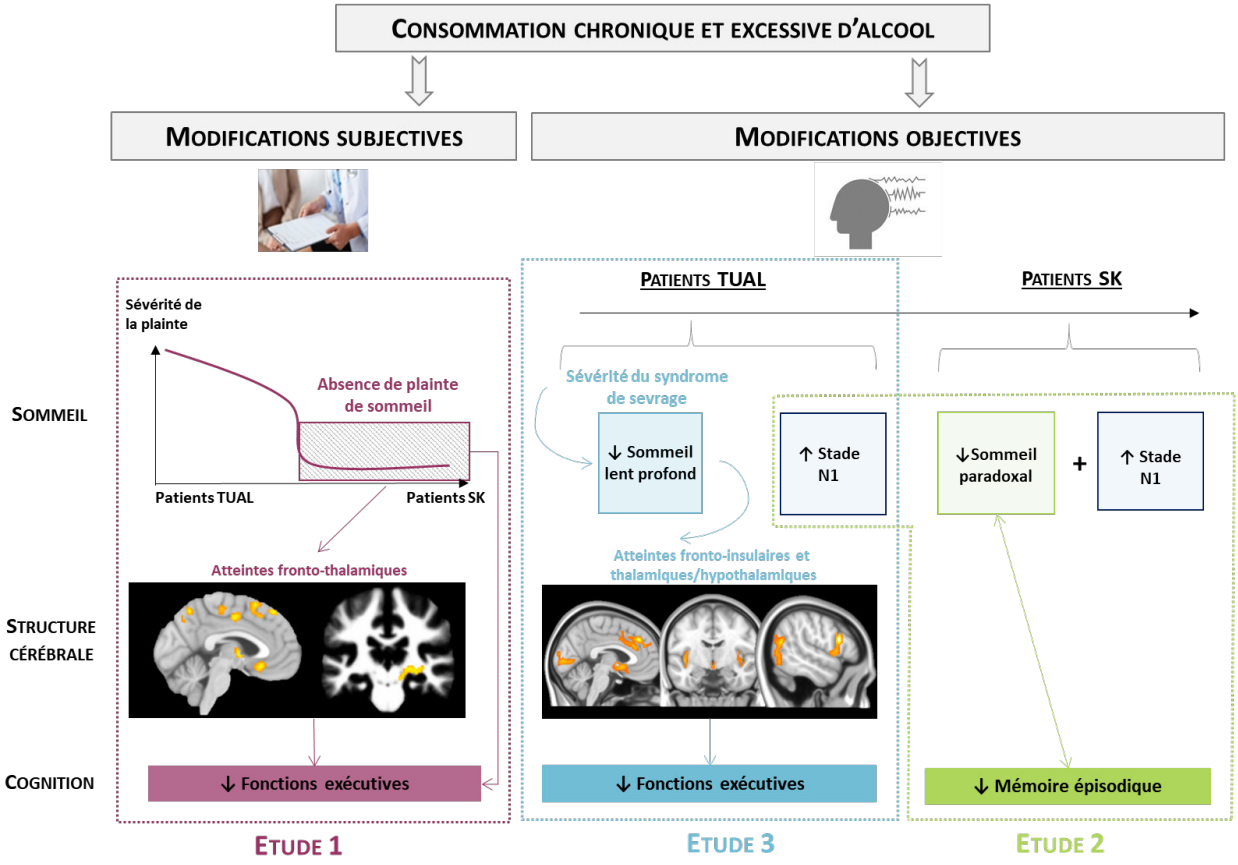


Figure 16 : Schéma récapitulatif des principaux résultats de ce travail de thèse.

↑ : augmentation comparée aux sujets contrôles ; ↓ : diminution comparée aux sujets contrôles

4.2 ÉTUDES MENEES CHEZ LES PATIENTS SK

Nos travaux apportent de nouvelles informations sur les caractéristiques cliniques des patients SK à travers l'étude de leur qualité de sommeil. Dans un premier temps, nous avons montré auprès d'un groupe de dix-sept patients SK que seuls 18% d'entre eux présentaient une plainte de sommeil évaluée à l'aide du PSQI (*étude 1*). Cette relative absence de plainte est en accord avec la description clinique proposée par Lairie and Pottier (1979) rapportant que « l*es patients ont une impression de bon sommeil malgré l'importance du temps d'éveil* ». Cette absence de plainte de sommeil reflète la sévérité des troubles cognitifs liés à cette pathologie, impactant leur capacité d'auto-évaluation (Walvoort et al., 2016). Plus précisément, la présence d'une anosognosie fait fréquemment partie du tableau clinique des patients SK (Arts et al., 2017; Egger et al., 2002). Décrite initialement par Babinski (1914) dans le cadre de l'hémiplégie cérébrale pour décrire les patients qui n'avaient pas conscience de leur paralysie (Langer and Levine, 2014), elle est aujourd'hui définie comme une altération de la capacité à reconnaître la présence ou à apprécier la sévérité des déficits dans le fonctionnement sensoriel, perceptif, moteur, affectif ou cognitif (Prigatano, 2009). Les études ont mis en évidence le rôle des atteintes exécutives dans la présence d'une anosognosie chez les patients amnésiques (Arts et al., 2017; Shimamura and Squire, 1986). Ceci est en accord avec la présence et la sévérité des atteintes exécutives observées chez les patients sans plainte de sommeil dans notre étude.

Au-delà de cette absence de plainte, nous nous sommes intéressés à la qualité objective de sommeil chez les patients SK, relativement peu étudiée dans la littérature. Pour cela, un sous-groupe de patients SK a bénéficié d'une polysomnographie, indiquant la présence de modifications objectives du sommeil chez ces patients (*étude 2*). Plus précisément, nous avons tout d'abord montré une augmentation de la proportion de stade 1, similaire à celle observée

chez les patients TUAL, expliquée par la présence d'apnées du sommeil. Ce point sera discuté plus précisément dans la **section 4.3.2.**

De plus, nous avons montré une atteinte spécifique du SP chez les patients SK comparés aux sujets contrôles et aux patients TUAL. L'atteinte du SP a été rapportée dans d'autres pathologies, notamment la maladie d'Alzheimer (Petit et al., 2004) et participerait au déclin cognitif chez les individus (Pase et al., 2017; Song et al., 2015). Dans le cadre du SK, nous pouvons faire l'hypothèse que l'atteinte du SP serait liée aux atteintes cérébrales consécutives à la déficience en thiamine ou à l'altération du métabolisme de la thiamine (Kopelman, Thomson, Guerrini, & Marshall, 2009 ; **Figure 17**). En effet, une revue récente non spécifique au SK suggère que la diminution du taux de thiamine serait liée à la présence de troubles du sommeil chez l'Homme (Dhir et al., 2019), et plus précisément à une diminution de la proportion de sommeil paradoxal chez l'animal (Crespi and Jouvet, 1982). La génération des rythmes oscillatoires de haute-fréquence caractéristiques de l'éveil et du SP est sous-tendue par le système de neurotransmission cholinergique. L'activité des neurones cholinergiques du pont favoriserait l'augmentation de l'activité corticale, mais également thalamique observée durant ce stade de sommeil (Brown et al., 2012). Toutefois, un dysfonctionnement des neurones cholinergiques dans le pont a été observé chez des modèles animaux de SK, consécutif à une diminution de la thiamine (Zhao et al., 2008). Ainsi, les altérations cérébrales liées à la consommation chronique et excessive d'alcool et à des carences nutritionnelles pourraient être responsables d'un dysfonctionnement des régions impliquées dans la génération des rythmes du SP, conduisant à une réduction de la proportion de ce dernier chez les patients SK.

D'un point de vue neuropsychologique, certains auteurs proposent que la présence de carences nutritionnelles pourrait être une piste explicative de l'altération des capacités de mémoire épisodique observées chez les patients TUAL et SK (Pitel et al., 2011; Ritz et al.,

2016a; Zahr and Sullivan, 2008). Ces déficits seraient sous-tendus par l'altération des régions et des connexions du circuit de Papez (Aggleton et al., 2016). Nos résultats montrent la présence d'une association entre la diminution de la proportion de SP et l'altération des performances en mémoire épisodique chez les patients TUAL et SK. L'existence d'une telle association pourrait suggérer que ces anomalies seraient cooccurrentes, en lien avec des atteintes physiopathologiques communes. Afin de répondre à cette hypothèse, des analyses complémentaires seront réalisées afin d'intégrer des données en neuroimagerie à notre étude dans le but d'identifier les substrats cérébraux liés à l'atteinte du SP chez les patients SK, et déterminer si ces régions jouent également un rôle dans les capacités mnésiques.

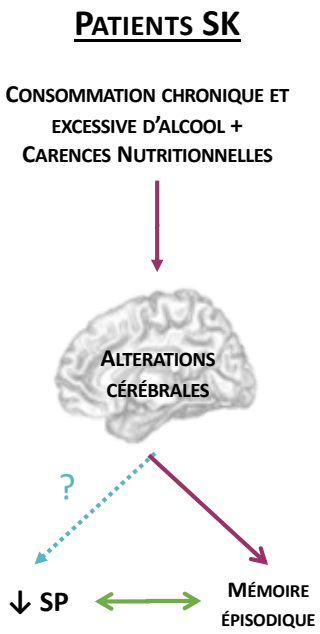


Figure 17 : Hypothèse explicative de l'atteinte du SP chez les patients SK

Les flèches rose indiquent les connaissances actuelles sur la physiopathologie des atteintes de la mémoire épisodique liées à la consommation chronique et excessive d'alcool. Nous montrons un lien entre SP et mémoire épisodique (flèche verte). Les atteintes de SP pourraient être sous-tendues par des atteintes physiopathologiques communes (flèche bleue).

Les données recueillies sur l'architecture du sommeil chez les patients SK restent préliminaires et à interpréter avec précaution compte tenu du faible effectif de participants et de leurs caractéristiques cliniques. En effet, les examens de sommeil ont été réalisés sans modifications des traitements médicamenteux journaliers des patients SK, comprenant pour certains la prise de benzodiazépines et d'antidépresseurs depuis plusieurs années (environ 10 ans). Ces molécules ont un effet délétère sur l'architecture du sommeil, et en particulier sur le sommeil paradoxal. On ne peut donc pas exclure que la chronicité des traitements des patients SK ait eu un effet sur les modifications de SP observées dans *l'étude 2*.

4.3 ÉTUDES MENEES CHEZ LES PATIENTS TUAL

Dans le cadre de cette thèse, l'ensemble des examens menés auprès des patients TUAL a été réalisé durant la période suivant la phase aigüe de sevrage. Le choix de la période d'inclusion des patients TUAL repose sur le fait que c'est une période cruciale où la qualité de sommeil, le fonctionnement cérébral et cognitif peuvent impacter le bénéfice des prises en charge thérapeutiques proposées et favoriser le risque de rechute. De manière générale, nous avons fait en sorte que la nuit d'enregistrement en polysomnographie soit le dernier examen du protocole de recherche, afin que les patients soient le plus à distance possible des effets directs du sevrage.

Les trois études menées dans le cadre de cette thèse soulignent la présence d'une hétérogénéité des modifications du sommeil (à la fois subjectives et objectives) chez les patients TUAL, dépendante de la présence de certaines variables cliniques d'une part et de la sévérité des atteintes cérébrales et neuropsychologiques d'autre part.

4.3.1 *Importance du profil neuropsychologique dans l'évaluation subjective*

Dans l'étude 1, nous avons montré l'existence d'une hétérogénéité dans la plainte de sommeil chez les patients TUAL. Premièrement, en accord les études précédentes ayant examiné la prévalence et la nature des modifications subjectives de sommeil chez les patients TUAL (Angarita et al., 2016; Chakravorty et al., 2016; Koob and Colrain, 2019) nous montrons qu'une proportion élevée des patients inclus dans l'étude présente une plainte de sommeil, caractérisée par des difficultés d'endormissement, de nombreux réveils nocturnes et des réveils matinaux précoces.

De façon originale, nous avons identifié l'existence d'un sous-groupe de patients TUAL, ne rapportant pas de difficultés de sommeil au PSQI, tout comme les patients SK. La perception de la qualité de sommeil est un phénomène complexe faisant intervenir différents processus cognitifs, notamment les capacités de rappel en mémoire épisodique afin de se souvenir des heures de coucher, de lever, des réveils durant la nuit, mais également la perception des signes physiques de fatigue ou de somnolence. Les résultats de *l'étude 1* suggèrent que des altérations cérébrales plus sévères dans les régions fronto-temporales et la présence de troubles exécutifs participeraient à l'absence de plainte de sommeil observée chez certains patients TUAL. Des troubles exécutifs ont été associés à la présence de difficultés d'auto-évaluation (Goldstein et al., 2009), en lien avec l'altération des régions frontales, particulièrement dorsolatérales (Schmitz et al., 2004; Shany-Ur et al., 2014) et médianes (Fleming and Dolan, 2012; Schmitz and Johnson, 2007). Les résultats observés nous ont conduit à formuler l'hypothèse selon laquelle les patients TUAL avec des troubles exécutifs présenteraient des difficultés à percevoir leurs troubles du sommeil. Des difficultés d'auto-évaluation ont été précédemment rapportées chez les patients TUAL sous une forme moins sévère que l'anosognosie rapportée chez les

patients SK (Le Berre et al., 2010; Le Berre and Sullivan, 2016). Plus précisément, les patients TUAL présentent une surestimation de leurs performances cognitives (Walvoort et al., 2016), notamment mnésiques (Le Berre et al., 2010) et de leurs capacités à reconnaître des émotions (Kornreich et al., 2002). En revanche, ils sous-estimeraient leur pattern de consommation d'alcool (Lincoln et al., 2011).

Nos résultats montrent la nécessité d'interpréter les questionnaires de sommeil au regard de l'évaluation neuropsychologique. En effet, l'absence de plainte pourrait être un indicateur de la sévérité des atteintes cérébrales et cognitives, suggérant une vulnérabilité plus importante à la rechute chez ces patients. Une limite de cette étude repose sur le manque d'informations concernant la qualité objective de sommeil au sein de ce groupe de patients TUAL, ne nous permettant pas d'identifier l'existence d'anomalies spécifiques de l'architecture du sommeil, à l'image des résultats observés chez les patients SK. Afin de répondre à ces limites, des études supplémentaires seront réalisées à l'aide des données recueillies dans le protocole de recherche ALCOSLEEP, dans lequel les patients TUAL ont bénéficié d'une évaluation subjective et objective de la qualité de sommeil.

4.3.2 *Prévalence des apnées du sommeil*

La réalisation d'une polysomnographie chez les patients TUAL durant la période post-sevrage a ainsi permis d'aller plus loin dans la description des atteintes de sommeil des patients. De manière intéressante, à l'échelle du groupe, nous avons montré que les patients TUAL et SK présentaient une augmentation du stade 1 (sommeil lent léger) comparés aux sujets contrôles, dépendante de la présence d'apnées du sommeil (*étude 2*).

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) correspond à la survenue répétée de pauses respiratoires (apnées, correspondant à la réduction de plus de 90% du flux aérien d'une durée de plus de dix secondes) ou de réductions du débit respiratoire (hypopnées, correspondant

à la réduction de plus de 30% du flux aérien d'une durée de plus de dix secondes associée à un micro éveil et/ou une désaturation en oxygène d'au moins 3%) des voies aériennes supérieures durant le sommeil (Berry et al., 2017). L'évaluation de la présence et de la sévérité du SAOS est communément réalisée à l'aide de l'Index d'Apnées-Hypopnées (IAH), correspondant à la somme des apnées et des hypopnées divisée par le temps total de sommeil. La sévérité du SAOS peut s'étendre le long d'un continuum, allant d'une absence de SAOS (IAH < 5), SAOS léger (IAH compris entre 5 et 15), SAOS modéré (IAH compris entre 15 et 30) et SAOS sévère (IAH > 30). Le SAOS, sous-diagnostiqué en population générale, serait présent chez 15% des adultes (Jennum and Riha, 2009) et chez 24 à 38% des sujets âgés sains (Sforza et al., 2011), et influencé par la présence de certains facteurs tels que le sexe masculin, l'âge, un IMC élevé ou la présence d'une hypertension artérielle. La présence d'un SAOS altère l'architecture du sommeil, notamment via une augmentation de sa fragmentation et de la proportion de sommeil lent léger (Aldrich et al., 1999), ce qui est en accord avec nos résultats.

La consommation aigue d'alcool a été identifiée comme un facteur de risque et/ou d'aggravation du SAOS via son action sur le relâchement des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures, entrainant un rétrécissement de ces dernières, une résistance accrue à la respiration et l'augmentation des ronflements (Kolla et al., 2018; Taveira et al., 2018). Chez les patients TUAL abstinents, une étude menée auprès de 188 patients rapporte la présence d'un SAOS de sévérité modérée chez 23,4% d'entre eux, associé à des désaturations (Aldrich et al., 1999). Notre étude suggère que 80% des patients TUAL et 71% des SK présentaient des apnées du sommeil modérées à sévères (IAH > 15) au moment de l'évaluation. Bien que les patients TUAL soient tous des hommes, âgés de 35 à 60 ans, aucun ne présentait un IMC élevé, ni de somnolence diurne. Toutefois, l'évaluation de la somnolence à l'aide d'un questionnaire (échelle de somnolence *d'Epworth*) comme dans notre étude pourrait être biaisée par le cadre de l'hospitalisation, ne confrontant pas les patients à certaines activités diurnes durant lesquelles

pourrait se manifester une éventuelle somnolence (conduite automobile, concentration sur le lieu de travail…).

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer la présence d'apnées du sommeil chez les patients TUAL et SK. Premièrement, ces dernières pourraient être séquellaires des effets de la consommation d'alcool récente sur le relâchement des muscles dilatateurs des voies respiratoires supérieures chez les patients TUAL (Aldrich et al., 1999). Deuxièmement, ces apnées du sommeil pourraient refléter l'effet neurotoxique de l'alcool sur le tronc cérébral et sur le nerf vague, responsables de la fonction respiratoire (Vitiello, 1997). Troisièmement, elles pourraient être la conséquence de la prise de benzodiazépines durant le sevrage chez les patients TUAL ou bien lors de l'évaluation chez les patients SK (Seda et al., 2014). En effet, les propriétés myorelaxantes des benzodiazépines augmenteraient la présence d'apnées du sommeil (Seda et al., 2014). Enfin, compte tenu de la dépendance tabagique actuelle chez les patients TUAL et SK, nous pouvons faire l'hypothèse que cela favoriserait l'inflammation des voies respiratoires contribuant alors à la présence d'apnées du sommeil. Toutefois, les études menées concernant l'effet direct de la dépendance tabagique sur les apnées du sommeil dans la population générale sont divergentes selon les méthodologies utilisées (Hoflstein, 2002; Taveira et al., 2018). De plus, une limite de notre étude est de ne pas avoir pris en compte l'effet du sevrage nicotinique au cours de la nuit chez les patients, pouvant contribuer à une fragmentation de sommeil (Taveira et al., 2018).

Compte tenu de l'impact délétère de la présence d'apnées du sommeil sur le développement de pathologies cardiovasculaires et sur le fonctionnement cérébral et cognitif, davantage de travaux de recherche sont nécessaires afin de mieux comprendre les conséquences des apnées du sommeil observées chez les patients TUAL et SK, et si elles persistent avec le maintien de l'abstinence chez les patients TUAL. En pratique clinique, la réalisation d'une polygraphie

ventilatoire (constituée seulement de capteurs respiratoires et donc moins contraignante pour les patients qu'une polysomnographie complète) pourrait être proposée à certains patients. Ceci permettrait la mise en place d'un traitement le cas échéant, par exemple par pression positive continue.

4.3.3 *Le rôle de la sévérité du syndrome de sevrage dans les atteintes du SLP*

Dans l'étude 3, nous avons montré une altération du sommeil lent profond (SLP), seulement chez les patients ayant eu un sevrage modéré ayant nécessité la prescription de benzodiazépines. L'atteinte du SLP, fréquemment rapportée chez les patients TUAL récemment abstinents (de Zambotti et al., 2014; Drummond et al., 1998; Feige et al., 2007; Gann et al., 2004; Irwin et al., 2000, 2016a; Singh et al., 2018), aurait pour conséquence un effet délétère sur les capacités de consolidation en mémoire déclarative durant le sommeil (Junghanns et al., 2009). Nos travaux apportent un nouveau regard sur l'atteinte du SLP chez les patients TUAL, suggérant une hétérogénéité selon la sévérité du syndrome de sevrage réalisé durant l'hospitalisation. Nos résultats sont en accord avec une étude antérieure montrant que la diminution du SLP post-sevrage résulterait du « *nombre de symptômes de sevrage au cours de la vie* » (Gillin et al., 1990). D'un point de vue neurobiologique, la génération du SLP est possible grâce à l'action inhibitrice des neurones GABAergiques sur les systèmes de neurotransmission excitateurs participant à l'éveil, dont le glutamate (Brown et al., 2012). L'atteinte du SLP observée chez les patients TUAL abstinents pourrait être la conséquence à la fois d'une diminution du GABA (empêchant l'inhibition des systèmes régulateurs de l'éveil) et/ou de l'hyperglutamatergie résiduelle du sevrage (Dash et al., 2009). L'atteinte du SLP chez les patients TUAL récemment abstinents pourrait donc être interprétée comme un symptôme résiduel du sevrage (Koob and Colrain, 2019).

Plus largement, nous avons montré que la sévérité du syndrome de sevrage a un impact sur le pattern d'atteintes cérébrales chez les patients TUAL récemment abstinents. En effet, seuls les patients TUAL ayant eu un sevrage modéré, ayant nécessité la prescription de benzodiazépines, présentent un pattern diffus d'atteintes cérébrales comprenant à la fois l'altération des régions corticales et sous-corticales comparés aux sujets contrôles. De plus, les patients souffrent d'atteintes plus sévères dans les régions frontales et insulaires, dans le gyrus cingulaire antérieur et dans le thalamus/hypothalamus comparés aux patients ayant eu des symptômes légers de sevrage. Ces derniers présentent quant à eux un profil semblable aux sujets contrôles. Ces résultats viennent compléter une étude récente publiée dans notre laboratoire, suggérant que la sévérité du sevrage serait associée à un hypométabolisme frontal et un hypermétabolisme cérébelleux chez les patients TUAL récemment abstinents (Ritz et al., 2019).

D'un point de vue neuropsychologique, nos résultats montrent également un effet de la sévérité du sevrage sur la nature et la sévérité des déficits cognitifs observés chez les patients TUAL récemment abstinents. Seuls les patients ayant eu un sevrage modéré présentent un ralentissement de la vitesse de traitement, des difficultés de maintien en mémoire à court-terme et des troubles exécutifs. Ces derniers étaient de sévérité plus élevée comparés aux patients ayant eu un sevrage n'ayant pas nécessité la prescription de benzodiazépines. Les troubles exécutifs correspondent aux atteintes les plus fréquemment rencontrées chez les patients TUAL (Ihara et al., 2000). Ils sont associés à la présence de certaines variables cliniques telles que l'histoire addictologique (Ritz et al., 2016a), les anomalies hépatiques (Ritz et al., 2016a) ou bien encore la répétition des sevrages (Duka et al., 2003). Une étude précédente suggère que la sévérité du sevrage (associée à la présence d'une fibrose hépatique et à l'histoire d'alcoolisation) serait associée au risque de présenter une ataxie cérébelleuse chez les patients TUAL (Ritz et al., 2016a). En somme, nos résultats confirment que les boucles du circuit fronto-

cérébelleux seraient particulièrement vulnérables à la neurotoxicité du sevrage (Ritz et al., 2019).

Nos résultats soulèvent la question de l'origine de ces atteintes chez les patients TUAL. En d'autres termes, les atteintes observées dans notre étude sont-elles le reflet de l'histoire addictologique des patients ou l'effet de la neurotoxicité du sevrage et/ou du traitement par benzodiazépine administré aux patients durant cette période ?

La comparaison des profils cliniques des patients selon la sévérité de leur sevrage a montré que les patients ayant eu un sevrage plus sévère présentaient une dépendance physique à l'alcool plus importante que les patients avec des signes de sevrage plus légers. En effet, la quantité d'alcool consommée durant le mois précédent l'hospitalisation était plus importante. Bien que certaines études suggèrent un effet direct de la quantité d'alcool sur les atteintes cérébrales structurales (Mackey et al., 2019; Rolland et al., 2019; Yang et al., 2016; Zou et al., 2018) et le fonctionnement cognitif (Maurage et al., 2014; Ryback, 1971; Sullivan et al., 2000b; Zinn et al., 2004) nous n'avons retrouvé aucune association dans notre étude. Ainsi, la nature et la sévérité des atteintes de sommeil, cérébrales et cognitives observées dans notre étude ne semble pas refléter les effets directs de la consommation chronique et excessive d'alcool.

Un second élément qui pourrait expliquer la présence de ces atteintes est la prise de benzodiazépines durant la période de sevrage. La prescription de benzodiazépines est recommandée dans le cadre du sevrage pour contrôler l'apparition de complications sévères de sevrage (Amato et al., 2010; Société Française D'Alcoologie, 2017). Des études ont mis en évidence l'impact délétère de benzodiazépines sur la qualité de sommeil et sur le fonctionnement cognitif après une prise aigue (Deakin et al., 2004; Huron et al., 2001; Roux and Kryger, 2010) ou bien suite à une consommation chronique durant plusieurs mois (Barker, 2004; Doghramji and Jangro, 2016; Fond et al., 2018). Afin de limiter ces effets sur les résultats

observés, les patients TUAL présentant un antécédent de consommation chronique de benzodiazépines n'étaient pas inclus dans le protocole de recherche. Par ailleurs, nous avons réalisé l'inclusion des patients au moins 48 heures (correspondant à deux demies-vies) après la dernière prise de benzodiazépines afin de limiter le potentiel effet direct que cela pourrait représenter sur les résultats observés.

Bien qu'il soit difficile d'identifier clairement la part explicative d'un effet résiduel des benzodiazépines sur les atteintes observées chez les patients, notre hypothèse est que la sévérité du sevrage contribuerait significativement au développement de certaines atteintes cérébrales (De Witte et al., 2003; Frischknecht et al., 2017; Hermann et al., 2012; Tsai and Coyle, 1998). Cette hypothèse peut être étayée par l'hyperglutamatergie consécutive à l'arrêt des consommations d'alcool, correspondant à un phénomène neurotoxique. En mesurant les niveaux de glutamate pré- et post-sevrage dans l'hippocampe à l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique, certains auteurs suggèrent que l'augmentation du glutamate dans l'hippocampe serait associée à une diminution de volume dans cette région post-sevrage, à la fois chez l'animal et chez l'Homme (Frischknecht et al., 2017). Des résultats similaires ont été mis en évidence dans le cortex frontal et le gyrus cingulaire antérieur (Hermann et al., 2012). Ainsi, nous pouvons faire l'hypothèse qu'il existerait une hyperglutamatergie plus sévère chez les patients ayant eu des signes cliniques de sevrage plus importants, contribuant à la diminution de volume de substance grise observée post-sevrage.

Une autre hypothèse que nous n'avons pas testée dans notre étude pourrait être que les atteintes cérébrales des patients ayant exprimé des signes de sevrage modéré seraient présentes en amont du syndrome de sevrage, constituant une vulnérabilité au développement de ce dernier. Plus précisément, certaines atteintes cérébrales observées chez les patients TUAL pourraient être influencées par la présence d'une histoire familiale d'alcoolisation positive chez les patients. En effet, les individus ne présentant pas de TUAL mais ayant une histoire familiale

d'alcoolisation positive présenteraient des anomalies cérébrales structurales comparés aux individus ayant une histoire familiale d'alcoolisation négative dans les régions frontales, le gyrus cingulaire et l'insula droite (Filippi et al., 2019).

4.3.4 *Contribution du sommeil à l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives chez les patients TUAL.*

Grace à des analyses de médiations, les résultats de *l'étude 3* montrent que la diminution de la proportion de SLP contribuerait aux atteintes de certaines régions cérébrales, entraînant des troubles exécutifs chez les patients TUAL. L'interprétation de ces résultats s'appuie sur les travaux menés depuis quelques années dans le cadre du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer (Ju et al., 2014; Lucey and Bateman, 2014) postulant que les modifications du sommeil seraient à la fois une cause et une conséquence des atteintes cérébrales, notamment la présence de dépôts amyloïdes.

Des études suggèrent que la perturbation du sommeil altérerait l'élimination des métabolites toxiques accumulés durant l'éveil (Xie et al., 2013), et donc du glutamate dont le taux est particulièrement important suite au sevrage. Par ailleurs, la consommation chronique et excessive d'alcool et l'altération du sommeil participent à la mise en place de processus inflammatoires (Irwin et al., 2016b; Leclercq et al., 2017), favorisant également une hyperglutamatergie. Ainsi, il pourrait exister deux phénomènes, à savoir une augmentation de la production mais également un défaut d'élimination des niveaux du glutamate, conduisant à une excitotoxicité. Cette dernière pourrait conduire à l'altération du volume dans certaines régions cérébrales, résultant en des troubles exécutifs (**Figure 18**).

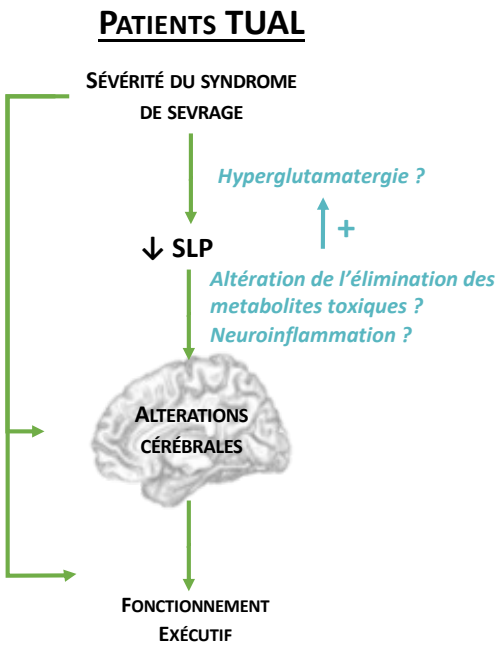


Figure 18 : Hypothèse explicative de la contribution du syndrome de sevrage et de l'altération du SLP dans l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives chez les patients TUAL. *Les flèches vertes indiquent nos résultats, montrant la contribution du syndrome de sevrage et d'une diminution de SLP sur les altérations cérébrales structurales et exécutives. En bleu, l'hypothèse d'une augmentation de la production mais également un défaut d'élimination du glutamate, conduisant à une excitotoxicité.*

Nos données représentent une première tentative dans la compréhension des liens entre les atteintes du sommeil, la structure cérébrale et le fonctionnement cognitif liés à la consommation chronique et excessive d'alcool. A partir de données transversales acquises post-sevrage chez des patients souffrant d'un TUAL sévère, nous avons montré que l'effet du sommeil sur le fonctionnement exécutif serait indirect, car médié par les altérations cérébrales structurales présentes chez les patients. Toutefois, on ne peut pas exclure que le dysfonctionnement de ces régions cérébrales participe également à l'altération des ondes lentes. En effet, les régions cérébrales plus sévèrement altérées en lien avec la sévérité du sevrage correspondent à des

régions impliquées dans la génération et la propagation des rythmes caractéristiques du SLP (Dang-Vu et al., 2008; Murphy et al., 2009b).

En résumé, la sévérité du syndrome de sevrage et les modifications du sommeil semblent contribuer de manière significative à l'altération de certaines régions cérébrales, suggérant la nécessité de prendre en considération ces deux aspects dans la compréhension des atteintes neuropsychologiques chez les patients TUAL. La partie suivante aura pour objectif de décrire les implications cliniques de ce travail de thèse via l'évaluation et la prise en charge du sevrage et du sommeil.

4.4 IMPLICATIONS CLINIQUES

4.4.1 *Évaluation et prise en charge du syndrome de sevrage*

Les objectifs du sevrage thérapeutique sont de dépister et de traiter le syndrome de sevrage afin de prévenir la survenue de complications neurologiques sévères (crises convulsives ou *delirium tremens*). A l'heure actuelle, la prise en charge du syndrome de sevrage est très variable selon les lieux d'exercice et le type de formations des soignants. Dans le cadre de cette thèse, le syndrome de sevrage a été évalué par l'intermédiaire du score de Cushman suivant une approche basée sur l'instauration d'un traitement par benzodiazépines lors de l'apparition de symptômes cliniques notables de sevrage (« *symptom-triggered* »). Cette approche permet une évaluation et une prise en charge personnalisée du sevrage, permettant une réduction de la quantité totale de benzodiazépines administrée et un raccourcissement de la durée du traitement chez les patients TUAL (Daeppen et al., 2002). Elle est souvent opposée à une approche basée

sur l'instauration d'un traitement par benzodiazépines de manière systématique à l'arrêt de l'alcool (« *fixed-schedule* »).

L'analyse des profils des patients TUAL de notre travail suite au sevrage a mis en évidence deux points. Le premier confirme qu'une partie des patients TUAL hospitalisés pour une sevrage d'alcool ne nécessite pas la prescription de benzodiazépines (31% dans notre étude ; Mirijello et al., 2015). Le second suggère que la surveillance méticuleuse (monitoring) du score de sevrage est utile non seulement pour contrôler l'apparition de symptômes sévères de sevrage mais aussi pour en évaluer sa sévérité. En effet, notre étude souligne que la sévérité du syndrome de sevrage doit être prise en compte en tant que telle dans la compréhension du tableau neuropsychologique. La sévérité du sevrage participe à l'identification d'un sous-groupe de patients TUAL particulièrement vulnérables car ils présentent à la fois une dépendance à l'alcool plus importante mais également des troubles du sommeil et des altérations cognitives plus sévères. Ces derniers sont particulièrement importants dans le cadre de la prise en charge addictologique car ils participent à une diminution du bénéfice des prises en charge proposées aux patients et augmentent le risque de rechute à la sortie des services hospitaliers (Brower, 2003; Le Berre et al., 2017). Ces données renforcent la nécessité de proposer une évaluation neuropsychologique après la réalisation du sevrage. Cette dernière permet d'objectiver la présence de troubles cognitifs chez les patients, et de proposer une adaptation de la prise en charge addictologique chez les patients. Ceci peut être réalisé à grâce à un allongement de la durée de la prise en charge afin de favoriser la récupération des atteintes de sommeil, et des atteintes cérébrales et neuropsychologiques (Cabé et al., 2016).

4.4.2 *Évaluation et prise en charge du sommeil en addictologie : Pourquoi ? Quand ? Comment ?*

Les troubles du sommeil et la consommation chronique et excessive d'alcool sont comorbides et leur prise en charge doit être réalisée simultanément. Les recommandations de bonnes pratiques proposées par la Société Française d'Alcoologie suggèrent que *« les troubles du sommeil doivent être systématiquement recherchés et traités (règles d'hygiène du sommeil, si besoin hypnotiques), car leur persistance après un sevrage est prédictive de rechutes. »* (Société Française D'Alcoologie, 2017).

Les résultats de cette thèse montrent que les troubles du sommeil doivent être pris en charge dès la période aigue de sevrage et après le sevrage car ils contribuent aux atteintes cérébrales menant au développement de troubles exécutifs. Plus largement ils contribuent également à l'augmentation des symptômes anxio-dépressifs (Brower et al., 2011; Perney and Lehert, 2018), des difficultés interpersonnelles (Chaudhary et al., 2015), à l'augmentation du *craving* (He et al., 2019) et du risque de rechute (Brower et al., 2011).

Dans un premier temps, l'observation clinique des équipes médicales et paramédicales et l'évaluation du ressenti des patients TUAL face à leur sommeil sont primordiales. Toute plainte de sommeil ne correspond pas à une plainte d'insomnie chez les patients. La caractérisation de la nature de la plainte (difficultés d'endormissement, réveils matinaux précoces ou bien somnolence diurne) est essentielle afin de proposer une prise en charge adaptée. De plus, nous avons montré l'intérêt d'interpréter la plainte de sommeil au regard du profil cognitif des patients, tout particulièrement chez les patients présentant des troubles exécutifs pouvant altérer leur capacité d'auto-évaluation. Compte tenu des liens entre les modifications du sommeil et les différentes phases de la prise en charge des patients (alcoolisations répétées, sevrage et abstinence), il semble important d'évaluer le sommeil des patients de manière dynamique, sur

l'ensemble des périodes, afin de tenter de déterminer l'origine et l'ancienneté des difficultés de sommeil.

La prise en charge des troubles du sommeil nécessite l'utilisation d'outils qui agissent à rapidement sur les difficultés de sommeil d'une part, et qui permettent aux patients d'instaurer des changements à long terme d'autre part. Le premier traitement consiste donc à favoriser le maintien de l'abstinence d'alcool chez les patients (Perney and Lehert, 2018). Lors de la phase aigüe de sevrage, une prescription courte d'hypnotiques ou la mise en place d'autres agents pharmacologiques tel que la mélatonine pourraient être proposés chez les patients présentant les troubles du sommeil les plus sévères (Brower, 2015).

L'utilisation de pistes non-pharmacologiques pourrait être adoptée systématiquement au début du sevrage des patients, et poursuivie à plus long terme. Parmi elles, la mise en place d'ateliers de psychoéducation sur les règles d'hygiène du sommeil (ensemble des habitudes et des comportements pour favoriser un bon sommeil ; Hauri, 1993) et les fausses croyances des patients TUAL, constitue généralement le point de départ de la prise en charge des troubles du sommeil, mais n'est souvent pas suffisante. Les règles d'hygiène du sommeil font partie de certains programmes de thérapies cognitivo-comportementales axées sur le sommeil (CBT-I ; Schutte-Rodin, Broch, Buysse, Dorsey, & Sateia, 2008), indiqués dans le cas d'insomnie persistante. Ce type de thérapie a démontré son efficacité via la diminution de la plainte d'insomnie chez les patients TUAL (Arnedt et al., 2011; Chakravorty et al., 2019). Toutefois, ces programmes nécessitent des professionnels formés et leur efficacité est observée seulement après plusieurs semaines, pouvant les rendre difficilement applicables en pratique clinique de routine.

Des études suggèrent le bénéfice de l'activité physique dans la population générale et dans le domaine de la psychiatrie (Kredlow et al., 2015; Lederman et al., 2019). Plus précisément, la réalisation d'exercices d'intensité modérée environ 2 heures par semaine (en accord avec les

recommandations de santé public (Nelson et al., 2007) aurait un effet bénéfique sur la qualité subjective de sommeil, mais également objective en augmentant la durée de sommeil et la proportion de SLP au cours de la nuit (King et al., 2008). Ainsi, la mise en place de programmes d'activité physique à l'aide d'exercices adaptés suivant les comorbidités somatiques, psychiatriques et le profil cognitif des patients pourrait participer à une amélioration de la qualité de sommeil en addictologie.

La persistance d'une plainte et/ou l'observation de manifestations diurnes telles qu'une fatigue ou une somnolence diurne excessive peuvent être une indication à la recherche de pathologies du sommeil (**Figure 19**), telles qu'un décalage de phase, des apnées du sommeil ou un syndrome des jambes sans repos, fréquentes chez les patients TUAL (Chakravorty et al., 2016). Le diagnostic de ces pathologies nécessite le recueil de données objectives (par actimétrie pour le décalage de phase et polysomnographie pour le SAOS ou le syndrome des jambes sans repos), requérant l'orientation des patients vers les consultations spécialisées (Brower, 2015). Concernant les apnées du sommeil, l'identification d'un SAOS peut permettre la mise en place d'un traitement par pression positive continue chez les patients suivant la sévérité du syndrome.

Enfin, la prise en compte des comorbidités psychiatriques et addictologiques chez les patients TUAL et SK est importante car elles favorisent l'apparition de troubles du sommeil. En outre, une révision régulière des traitements psychotropes afin de diminuer la durée des prescriptions pourrait être envisagée. De plus, il est important de proposer des substitutions nicotiniques chez les patients présentant une comorbidité tabagique afin de limiter les effets du sevrage nicotinique au cours de la nuit. En effet, l'apparition d'un *craving* nicotinique au cours serait responsable d'une augmentation des réveils durant la nuit, fragmentatant le sommeil (Garcia and Salloum, 2015; Jaehne et al., 2009; Rieder et al., 2001).

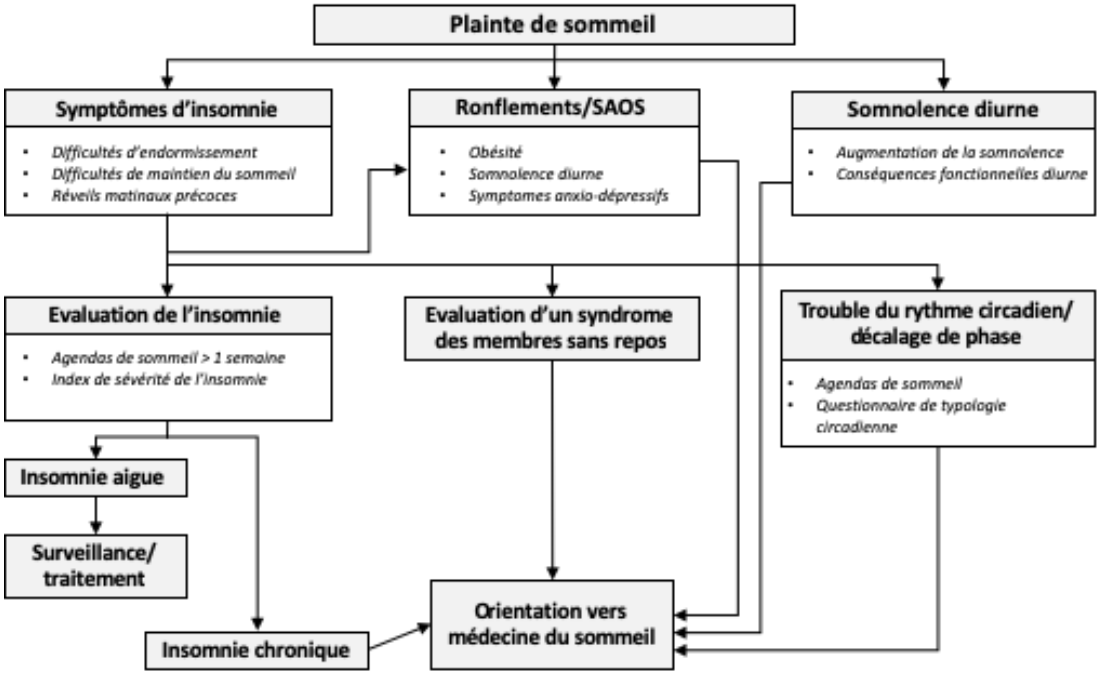
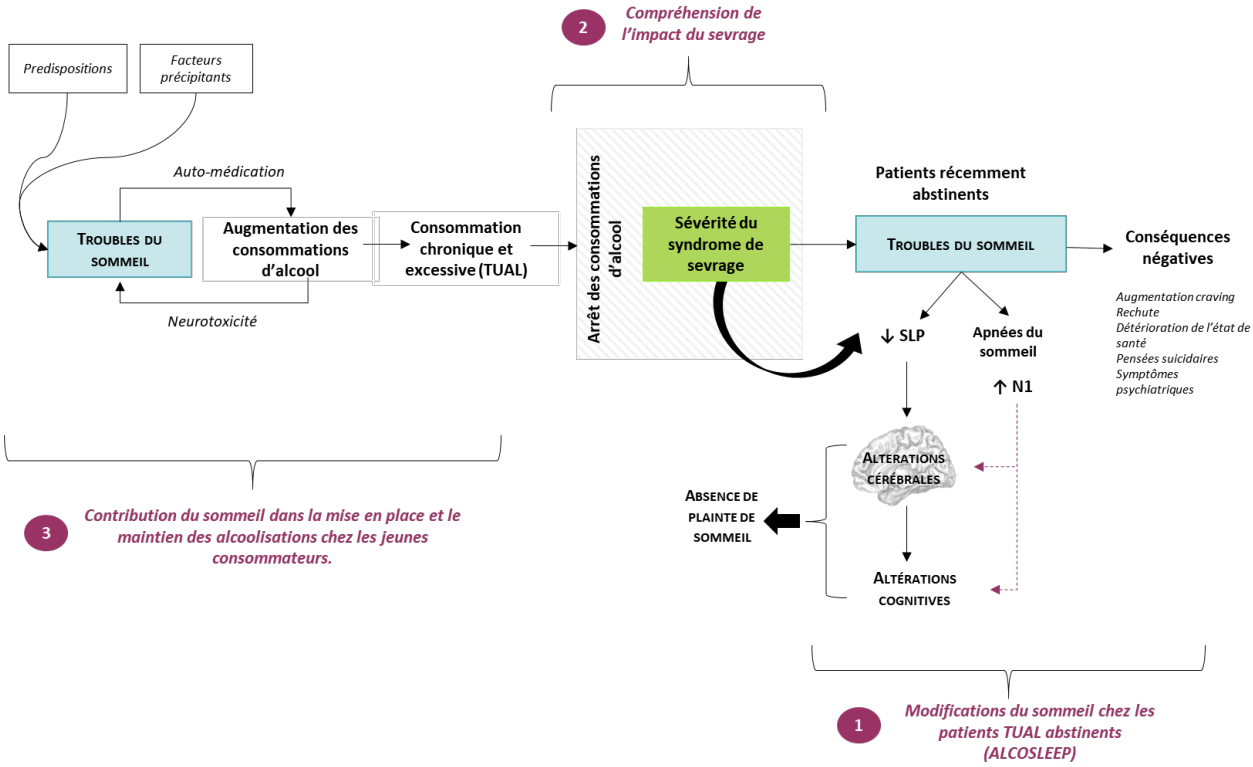


Figure 19 : Prise en charge de la plainte de sommeil en addictologie.
Adaptée de Chakravroty et al., 2018.

4.5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

L'étude ancillaire ALCOSLEEP est un projet ambitieux ayant débuté en 2016 avec l'objectif de mieux comprendre les liens entre les modifications du sommeil et les altérations cérébrales et cognitives liées à la consommation chronique et excessive d'alcool. L'ensemble de ces travaux de thèse contribue à un nouveau regard sur les relations entre les troubles du sommeil et le TUAL, en apportant une approche de neuroimagerie et de neuropsychologie à ce champ de recherche. Les travaux présentés dans le cadre de ce travail de thèse ont participé à une meilleure identification de la nature des modifications (subjectives et objectives) du sommeil à la fois chez des patients TUAL et SK, en précisant leurs liens avec la sévérité du sevrage et leurs implications dans l'hétérogénéité des atteintes structurales et cognitives. Les résultats de cette thèse peuvent s'intégrer au sein des modèles explicatifs des relations entre sommeil et alcool proposés par K J Brower, 2001 et Chakravorty et al., 2016, dont une adaptation est proposée dans la **figure 20.**



<u>Figure 20 :</u> Apport des résultats de ces travaux de thèse dans la compréhension des liens entre les modifications du sommeil et le TUAL, et perspectives de recherche.

Ce modèle est adapté de ceux précédemment proposés par Brower et al. (2001) et Chakravorty et al., (2016). La présence de prédispositions (Chronotype, histoire familiale d'alcoolisation positive) ainsi que l'apparition de facteurs précipitants (liés à l'histoire de vie des individus) peuvent contribuer à la présence de troubles du sommeil. Ces derniers favoriseraient la consommation d'alcool à travers une automédication pour y remédier. Toutefois, la consommation d'alcool altère le sommeil via sa neurotoxicité et un effet de tolérance peut être rapidement observé. La poursuite des consommations d'alcool à long-terme peut conduire au développement d'un TUAL. Ce dernier peut être pris en charge par la réalisation d'un sevrage, ayant pour conséquence des troubles du sommeil persistants. Les travaux de cette thèse apportent des précisions quant à l'effet de la neurotoxicité du sevrage sur le sommeil chez les patients récemment abstinents. Nous montrons un effet délétère du sevrage sur le SLP, dont son altération contribuerait à l'altération de certaines régions cérébrales, responsables de troubles exécutifs. Ces atteintes pourraient contribuer à un faible pronostic des patients à court terme, et expliquerait donc une facette de l'association entre sommeil et rechute. Par ailleurs, nous montrons l'effet de la présence d'apnées du sommeil, pouvant participer à la détérioration de l'état de santé (augmentation du risque cardiovasculaires…) à long-terme.

Les perspectives de recherche issues de ce travail thèse aux différentes étapes de la prise en charge des patients sont représentées par 1 (poursuite des travaux menés dans le cadre de cette thèse chez les patients TUAL récemment abstinents), 2 (précision des mécanismes responsables des effets du sevrage sur la qualité de sommeil, les altérations cérébrales et cognitives) 3 (identification des difficultés de sommeil et leurs conséquences cérébrales et cognitives durant la période l'alcoolisation chez les jeunes consommateurs).

- *Poursuite des analyses liées au protocole de recherche ALCOSLEEP*

Afin de poursuivre l'objectif général de cette thèse et de pallier les limites évoquées au fil de la discussion générale, des études supplémentaires seront réalisées à l'aide des données acquises dans le cadre du protocole de recherche ALCOSLEEP.

Dans un premier temps, ces travaux de cette thèse seront poursuivis par l'analyse du rythme circadien et de la fragmentation de sommeil à l'aide des enregistrements en actimétrie acquis chez les participants. De plus, ces travaux de thèse seront complétés par l'analyse des substrats cérébraux en imagerie cérébrale fonctionnelle (TEP et IRM fonctionnelle au repos) des modifications du sommeil chez les patients TUAL et SK.

Dans un second temps, nous préciserons l'effet d'autres variables cliniques telles que l'histoire familiale d'alcoolisation ou bien l'effet de la dépendance nicotinique sur les troubles du sommeil observés et les anomalies cérébrales et cognitives observées. De plus, nous étudierons l'impact du sommeil sur d'autres fonctions cognitives évaluées auprès des patients. Plus précisément, l'analyse de l'effet du sommeil sur les capacités de prise décision est particulièrement pertinente dans cette pathologie, car cette association pourrait moduler les liens entre les troubles du sommeil et la rechute. Des analyses préliminaires sur cette question ont déjà été présentées « *aux journées de la société française d'alcoologie* » à Paris en mars 2018. Par ailleurs, l'analyse de la puissance spectrale des oscillations du sommeil permettra d'analyser les mécanismes participant au processus de consolidation mnésique dépendante du sommeil chez les patients TUAL et SK.

Le suivi longitudinal réalisé auprès des patients TUAL permettra d'observer la récupération des atteintes de sommeil, cérébrales et cognitives en fonction du statut addictologique à 6 mois et à 1 an (abstinence, modération des consommations d'alcool ou bien rechute ; **Figure 20, ❶)**.

- *Vers une meilleure compréhension de l'impact du sevrage*

Ce travail de thèse montre l'effet délétère de la sévérité du sevrage sur la qualité de sommeil, la structure cérébrale et le fonctionnement cognitif. Le sevrage alcoolique constituant une urgence médicale, des travaux supplémentaires sont nécessaires afin de préciser 1) les variables favorisant l'hétérogénéité des manifestations cliniques du syndrome de sevrage chez les patients TUAL, 2) les mécanismes responsables du développement des atteintes cérébrales et de sommeil observées dans nos travaux et 3) l'évaluation de l'effet des différents types de prises en charge du sevrage proposées en addictologie sur les altérations de sommeil, cérébrales et cognitives **(Figure 20, ❷)**.

- *Contribution du sommeil dans la mise en place et le maintien des alcoolisations chez les jeunes consommateurs.*

Les travaux menés dans le cadre de cette thèse ont contribué à une meilleure compréhension des troubles du sommeil persistants suite à la prise en charge addictologique des patients présentant un TUAL sévère. En amont du développement d'un TUAL sévère, les troubles du sommeil favoriseraient l'augmentation et le maintien des consommations d'alcool (Brower, 2001). Les troubles du sommeil contribueraient à une consommation excessive d'alcool et au *binge drinking* chez les adolescents (Chung and Joung, 2019; Popovici and French, 2013) et auraient un effet direct sur la présence de conséquences délétères liées à la consommations d'alcool (Kenney et al., 2012). Il serait donc intéressant de préciser 1) la nature des modifications du sommeil chez les jeunes adultes ayant une consommation excessive d'alcool, notamment les *bingers*, en précisant les modifications du sommeil objectives 2) l'impact de ces modifications sur le fonctionnement cognitif et cérébral chez ces individus et 3) leur implication dans le développement et le maintien d'un TUAL à long-terme **(Figure 20, ❸).**

5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Acheson A, Robinson JL, Glahn DC, Lovallo WR, Fox PT (2009) Differential activation of the anterior cingulate cortex and caudate nucleus during a gambling simulation in persons with a family history of alcoholism: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. Drug Alcohol Depend 100:17–23.

Adam K, Oswald I (1977) Sleep is for tissue restoration. J R Coll Physicians Lond 11:376–388.

Aggleton JP, Pralus A, Nelson AJD, Hornberger M (2016) Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. Brain 139:1877–1890.

Aldrich MS, Brower KJ, Hall JM (1999) Sleep-disordered breathing in alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 23:134–40.

Alkozei A, Haack M, Skalamera J, Smith R, Satterfield BC, Raikes AC, Killgore WD (2018) Chronic sleep restriction affects the association between implicit bias and explicit social decision making. Sleep Heal 4:456–462.

Allen RP, WAGMAN A, FAILLACE LA, McINTOSH M (1971) Electroencephalographic (eeg) sleep recovery following prolonged alcohol intoxication in alcoholics. J Nerv Ment Dis 153:424–433.

Alling C, Balldin J, Bokstrom K, Gottfries CG, Karlsson I, Langstrom G (1982) Studies on duration of a late recovery period after chronic abuse of ethanol. A cross-sectional study of biochemical and psychiatric indicators. Acta Psychiatr Scand 66:384–397.

Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M (2010) Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev.

American Psychiatric Association (2013) DSM-5 Diagnostic Classification In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , American Psychiatric Association.

Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT (2016) Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. Addict Sci Clin Pract 11:9.

Arnedt JT, Conroy DA, Armitage R, Brower KJ (2011) Cognitive-behavioral therapy for insomnia in alcohol dependent patients: A randomized controlled pilot trial. Behav Res Ther 49:227–233.

Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP (2017) Korsakoff's syndrome: a critical review. Neuropsychiatr Dis Treat 13:2875–2890.

Baddeley A, Hitch GJ (1974) Working memory BT - Working Memory In: Working Memory , pp 47–89.

Bae S, Kang I, Lee BC, Jeon Y, Cho HB, Yoon S, Lim SM, Kim J, Lyoo IK, Kim JE, Choi IG (2016) Prefrontal cortical thickness deficit in detoxified alcohol-dependent patients. Exp Neurobiol 25:333–341.

Barker M (2004) Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. Arch Clin Neuropsychol 19:437–454.

Bates ME, Bowden SC, Barry D (2002) Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. Exp Clin Psychopharmacol 10:193–212.

Beatty W (1995) Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. Drug Alcohol Depend 37:247–253.

Beatty WW, Bailly RC, Fisher L (1989) Korsakoff-like amnesic syndrome in a patient with anorexia and vomiting. Int J Clin Neuropsychol.

Beaunieux H, Desgranges B, Lalevee C, de la Sayette V, Lechevalier B, Eustache F (1998) Preservation of cognitive procedural memory in a case of Korsakoff's syndrome: methodological and theoretical insights. Percept Mot Skills 86:1267–1287.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4:561–571.

Begleiter H, Porjesz B (1979) Persistence of a "subacute withdrawal syndrome" following chronic ethanol intake. Drug Alcohol Depend 4:353–357.

Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, Troester MT, Vaughn B V. (2017) AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). J Clin Sleep Med 13:665–666.

Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, Hyde JS (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. Magn Reson Med 34:537–541.

Bjork JM, Grant SJ, Hommer DW (2003) Cross-sectional volumetric analysis of brain atrophy in alcohol dependence: Effects of drinking history and comorbid substance use disorder. Am J Psychiatry 160:2038–2045.

Brion M, D'Hondt F, Pitel AL, Lecomte B, Ferauge M, de Timary P, Maurage P (2017a) Executive functions in alcohol-dependence: A theoretically grounded and integrative exploration. Drug Alcohol Depend 177:39–47.

Brion M, de Timary P, Pitel A-L, Maurage P (2017b) Source Memory in Korsakoff Syndrome: Disentangling the Mechanisms of Temporal Confusion. Alcohol Clin Exp Res 41:596–607.

Brion M, Pitel A-L, Beaunieux H, Maurage P (2014) Revisiting the Continuum Hypothesis:

Toward an In-Depth Exploration of Executive Functions in Korsakoff Syndrome. Front Hum Neurosci 8.

Brokate B, Hildebrandt H, Eling P, Fichtner H, Runge K, Timm C (2003) Frontal lobe dysfunctions in Korsakoff's syndrome and chronic alcoholism: continuity or discontinuity? Neuropsychology 17:420–8.

Brower KJ (2015) Assessment and treatment of insomnia in adult patients with alcohol use disorders. Alcohol 49:417–427.

Brower KJ (2003) Insomnia, alcoholism and relapse. Sleep Med Rev 7:523–539.

Brower KJ (2001) Alcohol's effects on sleep in alcoholics. Alcohol Res Health 25:110–25.

Brower KJ, Aldrich MS, Hall JM (1998) Polysomnographic and subjective sleep predictors of alcoholic relapse. Alcohol Clin Exp Res 22:1864–1871.

Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EAR, Zucker RA, Greden JF (2001) Insomnia, Self-Medication, and Relapse to Alcoholism. Am J Psychiatry 158:399–404.

Brower KJ, Hall JM (2001) Effects of age and alcoholism on sleep: a controlled study. J Stud Alcohol 62:335–43.

Brower KJ, Hoffmann R, Conroy DA, Arnedt JT, Armitage R (2011) Sleep homeostasis in alcohol-dependent, depressed and healthy control men. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 261:559–566.

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW (2012) Control of Sleep and Wakefulness. Physiol Rev 92:1087–1187.

Butterworth RF (2014) Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis In: Handbook of Clinical Neurology , pp 589–602.

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 28:193–213.

Buzsaki G, Penttonen M, Nadasdy Z, Bragin A (1996) Pattern and inhibition-dependent invasion of pyramidal cell dendrites by fast spikes in the hippocampus in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 93:9921–9925.

Cabé N, Laniepce A, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL (2016) Cognitive impairments in alcohol dependence: From screening to treatment improvements. Encephale 42:74–81.

Caetano R, Clark CL, Greenfield TK (1998) Prevalence, trends, and incidence of alcohol withdrawal symptoms: analysis of general population and clinical samples. Alcohol Health

Res World 22:73–9.

Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG (1997) Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62:51–60.

Caporro M, Haneef Z, Yeh HJ, Lenartowicz A, Buttinelli C, Parvizi J, Stern JM (2012) Functional MRI of sleep spindles and K-complexes. Clin Neurophysiol 123:303–309.

Cardenas VA, Studholme C, Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ (2007a) Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. Neuroimage 34:879–887.

Cardenas VA, Studholme C, Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ (2007b) Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. Neuroimage 34:879–887.

Cathala HP, Laffont F, Esnault S, Sereni C, Siksou M (1988) Sommeil et reves dans l'amnesie de Korsakoff d'origine alcoolique. Neurophysiol Clin / Clin Neurophysiol 18:173–186.

Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ (2016) Alcohol Dependence and Its Relationship With Insomnia and Other Sleep Disorders. Alcohol Clin Exp Res 40:2271–2282.

Chakravorty S, Chaudhary NS, Morales K, Grandner MA, Oslin DW (2018) Is family history of alcohol dependence a risk factor for disturbed sleep in alcohol dependent subjects? Drug Alcohol Depend 188:311–317.

Chakravorty S, Kuna ST, Zaharakis N, O'Brien CP, Kampman KM, Oslin D (2010) Covariates of Craving in Actively Drinking Alcoholics. Am J Addict 19:450–457.

Chakravorty S, Morales KH, Arnedt JT, Perlis ML, Oslin DW, Findley JC, Kranzler HR (2019) Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Alcohol-Dependent Veterans: A Randomized, Controlled Pilot Study. Alcohol Clin Exp Res acer.14030.

Chamorro AJ, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga-Bustamante R, Fernández-Solá J, Martín-González MC, Seco-Hernández E, Novo-Veleiro I, Suárez-Cuervo C, Mateos-Díaz AM, Monte-Secades R, Machado-Prieto B, Puerta-Louro R, Prada-González C, Fernández-Rial Á, Sabio-Repiso P, Vázquez-Vigo R, Antolí-Royo AC, Gomila-Grange A, Felipe-Pérez NC, Sanvisens-Bergé A, Antúnez-Jorge E, Fernández-Rodríguez CM, Alvela-Suárez L, Fidalgo-Navarro A, Marcos M, Castro J, Polvorosa Gómez MA, Del Valle-Sánchez M, Lopez-Castro J, González-Quintela A, Laso FJ (2017) Differences Between Alcoholic and Nonalcoholic Patients With Wernicke Encephalopathy: A Multicenter Observational Study. Mayo Clin Proc 92:899–907.

Chanraud S, Leroy C, Martelli C, Kostogianni N, Delain F, Aubin H-J, Reynaud M, Martinot J-L (2009a) Episodic Memory in Detoxified Alcoholics: Contribution of Grey Matter Microstructure Alteration. PLoS One 4:e6786.

Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin H-J, Reynaud M, Martinot J-L (2007) Brain Morphometry and Cognitive Performance in Detoxified Alcohol-Dependents with Preserved Psychosocial Functioning. Neuropsychopharmacology 32:429–438.

Chanraud S, Pitel A-L, Rohlfing T, Pfefferbaum A, Sullivan E V (2010) Dual Tasking and Working Memory in Alcoholism: Relation to Frontocerebellar Circuitry. Neuropsychopharmacology 35:1868–1878.

Chanraud S, Reynaud M, Wessa M, Penttilä J, Kostogianni N, Cachia A, Artiges E, Delain F, Perrin M, Aubin H-J, Cointepas Y, Martelli C, Martinot J-L (2009b) Diffusion Tensor Tractography in Mesencephalic Bundles: Relation to Mental Flexibility in Detoxified Alcohol-Dependent Subjects. Neuropsychopharmacology 34:1223–1232.

Chaudhary NS, Chakravorty S, Evenden JL, Sanuck N (2013) Insomnia Severity Is Associated With Decreased Executive Functioning in Patients With Suicidal Ideation and Drug Abuse. Prim Care Companion CNS Disord.

Chaudhary NS, Kampman KM, Kranzler HR, Grandner MA, Debbarma S, Chakravorty S (2015) Insomnia in alcohol dependent subjects is associated with greater psychosocial problem severity. Addict Behav 50:165–172.

Chen CH, Walker J, Momenan R, Rawlings R, Heilig M, Hommer DW (2012) Relationship Between Liver Function and Brain Shrinkage in Patients with Alcohol Dependence. Alcohol Clin Exp Res 36:625–632.

Chung SS, Joung KH (2019) Risk Factors Related to Binge Drinking. J Sch Nurs 35:367–377.

Clark CP, Gillin JC, Golshan S, Demodena A, Smith TL, Danowski S, Irwin M, Schuckit M (1998) Increased REM Sleep Density at Admission Predicts Relapse by Three Months in Primary Alcoholics with a Lifetime Diagnosis of Secondary Depression. Biol Psychiatry 43:601–607.

Cohn TJ, Foster JH, Peters TJ (2003) Sequential studies of sleep disturbance and quality of life in abstaining alcoholics. Addict Biol 8:455–62.

Colchester A, Kingsley D, Lasserson D, Kendall B, Bello F, Rush C, Stevens TG, Goodman G, Heilpern G, Stanhope N, Kopelman MD (2001) Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia, 1: methods and comparative findings across diagnostic

groups. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:13–22.

Colrain IM, Crowley KE, Nicholas CL, Padilla M, Baker FC (2009) The Impact of Alcoholism on Sleep Evoked Δ Frequency Responses. Biol Psychiatry 66:177–184.

Connor JP, Haber PS, Hall WD (2016) Alcohol use disorders. Lancet (London, England) 387:988–998.

Conroy DA, Todd Arnedt J, Brower KJ, Strobbe S, Consens F, Hoffmann R, Armitage R (2006) Perception of sleep in recovering alcohol-dependent patients with insomnia: Relationship with future drinking. Alcohol Clin Exp Res 30:1992–1999.

Coulbault L, Ritz L, Vabret F, Lannuzel C, Boudehent C, Nowoczyn M, Beaunieux H, Pitel AL (2019) Thiamine and phosphate esters concentrations in whole blood and serum of patients with alcohol use disorder: a relation with cognitive deficits. Nutr Neurosci 1–12.

Crespi F, Jouvet M (1982) Sleep and indolamine alterations induced by thiamine deficiency. Brain Res 248:275–283.

Currie SR, Clark S, Rimac S, Malhotra S (2003) Comprehensive assessment of insomnia in recovering alcoholics using daily sleep diaries and ambulatory monitoring. Alcohol Clin Exp Res 27:1262–9.

Daeppen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, Yersin B (2002) Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: A randomized treatment trial. Arch Intern Med 162:1117–1121.

Dager AD, McKay DR, Kent JW, Curran JE, Knowles E, Sprooten E, Göring HH, Dyer TD, Pearlson GD, Olvera RL, Fox PT, Lovallo WR, Duggirala R, Almasy L, Blangero J, Glahn DC (2015) Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism. Neuropsychopharmacology 40:412–420.

Dang-vu TT, Schabus M, Desseilles M, Albouy G, Boly M, Darsaud A, Gais S, Rauchs G, Sterpenich V, Vandewalle G, Carrier J, Moonen G, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Phillips C, Maquet P (2008) Spontaneous neural activity during human. ProcNatlAcadSciUSA 105:15160–15165.

Dang-Vu TT, Schabus M, Desseilles M, Albouy G, Boly M, Darsaud A, Gais S, Rauchs G, Sterpenich V, Vandewalle G, Carrier J, Moonen G, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Phillips C, Maquet P (2008) Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. Proc Natl Acad Sci 105:15160–15165.

Dash MB, Douglas CL, Vyazovskiy V V., Cirelli C, Tononi G (2009) Long-Term Homeostasis of Extracellular Glutamate in the Rat Cerebral Cortex across Sleep and Waking States. J

Neurosci 29:620–629.

De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, Kersh A, Keshavan MS (2000) Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. Am J Psychiatry 157:737–744.

De Santis S, Bach P, Pérez-Cervera L, Cosa-Linan A, Weil G, Vollstädt-Klein S, Hermann D, Kiefer F, Kirsch P, Ciccocioppo R, Sommer WH, Canals S (2019) Microstructural White Matter Alterations in Men With Alcohol Use Disorder and Rats With Excessive Alcohol Consumption During Early Abstinence. JAMA Psychiatry 76:749.

De Witte P, Pinto E, Ansseau M, Verbanck P (2003) Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. Neurosci Biobehav Rev 27:189–197.

de Zambotti M, Baker FC, Sugarbaker DS, Nicholas CL, Trinder J, Colrain IM (2014) Poor autonomic nervous system functioning during sleep in recently detoxified alcohol-dependent men and women. Alcohol Clin Exp Res 38:1373–1380.

Deakin JB, Aitken MRF, Dowson JH, Robbins TW, Sahakian BJ (2004) Diazepam produces disinhibitory cognitive effects in male volunteers. Psychopharmacology (Berl) 173:88–97.

Demirakca T, Ende G, Kämmerer N, Welzel-Marquez H, Hermann D, Heinz A, Mann K (2011) Effects of Alcoholism and Continued Abstinence on Brain Volumes in Both Genders. Alcohol Clin Exp Res 35(9):1678–85.

Dhir S, Tarasenko M, Napoli E, Giulivi C (2019) Neurological, Psychiatric, and Biochemical Aspects of Thiamine Deficiency in Children and Adults. Front psychiatry 10:207.

Diekelmann S, Born J (2010) The memory function of sleep. Nat Rev Neurosci 11:114–26.

Doghramji K, Jangro WC (2016) Adverse Effects of Psychotropic Medications on Sleep. Sleep Med Clin 11:503–514.

Drummond SP, Gillin JC, Smith TL, DeModena a (1998) The sleep of abstinent pure primary alcoholic patients: natural course and relationship to relapse. Alcohol Clin Exp Res 22:1796–1802.

Drummond SPA, Paulus MP, Tapert SF (2006) Effects of two nights sleep deprivation and two nights recovery sleep on response inhibition. J Sleep Res 15:261–265.

Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN (2003) Impairment in Cognitive Functions After Multiple Detoxifications in Alcoholic Inpatients. Alcohol Clin Exp Res 27:1563–1572.

Duka T, Trick L, Nikolaou K, Gray MA, Kempton MJ, Williams H, Williams SCR, Critchley HD, Stephens DN (2011) Unique brain areas associated with abstinence control are

damaged in multiply detoxified alcoholics. Biol Psychiatry 70:545–552.

Durazzo TC, Meyerhoff DJ (2019) Changes of frontal cortical subregion volumes in alcohol dependent individuals during early abstinence: associations with treatment outcome. Brain Imaging Behav.

Durazzo TC, Mon A, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ (2017) Regional brain volume changes in alcohol-dependent individuals during early abstinence: associations with relapse following treatment. Addict Biol 22:1416–1425.

Durazzo TC, Tosun D, Buckley S, Gazdzinski S, Mon A, Fryer SL, Meyerhoff DJ (2011) Cortical thickness, surface area, and volume of the brain reward system in alcohol dependence: Relationships to relapse and extended abstinence. Alcohol Clin Exp Res 35:1187–1200.

Ebrahim IO, Shapiro CM, Williams AJ, Fenwick PB (2013) Alcohol and Sleep I: Effects on Normal Sleep. Alcohol Clin Exp Res 37:539–549.

Egger JIM, Wester AJ, De Mey HRA, Derksen JJL (2002) Korsakoff's syndrome on the MMPI-2. Acta Neuropsychiatr 14:231–236.

El Haj M, Nandrino JL (2018) Seeing life through rose-colored spectacles: Autobiographical memory as experienced in Korsakoff's syndrome. Conscious Cogn 60:9–16.

Elvsåshagen T, Norbom LB, Pedersen PØ, Quraishi SH, Bjørnerud A, Malt UF, Groote IR, Westlye LT (2015) Widespread changes in white matter microstructure after a day of waking and sleep deprivation. PLoS One 10:e0127351.

Fama R, Le Berre AP, Sassoon SA, Zahr NM, Pohl KM, Pfefferbaum A, Sullivan E V. (2019) Relations between cognitive and motor deficits and regional brain volumes in individuals with alcoholism. Brain Struct Funct 224:2087–2101.

Fama R, Pfefferbaum A, Sullivan E V (2004) Perceptual learning in detoxified alcoholic men: contributions from explicit memory, executive function, and age. Alcohol Clin Exp Res 28:1657–65.

Fan J, Mccandliss B, Fossella J, Flombaum J, Posner M (2005) The activation of attentional networks. Neuroimage 26:471–479.

Feige B, Scaal S, Hornyak M, Gann H, Riemann D (2007) Sleep Electroencephalographic Spectral Power After Withdrawal from Alcohol in Alcohol-Dependent Patients. Alcohol Clin Exp Res 31:19–27.

Ferrarelli F, Kaskie R, Laxminarayan S, Ramakrishnan S, Reifman J, Germain A (2019) An increase in sleep slow waves predicts better working memory performance in healthy

individuals. Neuroimage 191:1–9.

Filippi I, Hoertel N, Artiges E, Airagnes G, Guérin-Langlois C, Seigneurie A-S, Frère P, Dubol M, Guillon F, Lemaître H, Rahim M, Martinot J-L, Limosin F (2019) Family history of alcohol use disorder is associated with brain structural and functional changes in healthy first-degree relatives. Eur Psychiatry 62:107–115.

Fleming SM, Dolan RJ (2012) The neural basis of metacognitive ability. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 367:1338–49.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state." J Psychiatr Res 12:189–198.

Fond G, Berna F, Boyer L, Godin O, Brunel L, Andrianarisoa M, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, Danion JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Le Gloahec T, Llorca PM, Mallet J, Misdrahi D, Rey R, Richieri R, Passerieux C, Portalier C, Roux P, Vehier A, Yazbek H, Schürhoff F, Bulzacka E (2018) Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 268:17–26.

Ford DE (1989) Epidemiologic Study of Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders. JAMA 262:1479.

Fortier CB, Leritz EC, Salat DH, Lindemer E, Maksimovskiy AL, Shepel J, Williams V, Venne JR, Milberg WP, McGlinchey RE (2014) Widespread effects of alcohol on white matter microstructure. Alcohol Clin Exp Res 38:2925–2933.

Foster JH, Peters TJ (1999) Impaired sleep in alcohol misusers and dependent alcoholics and the impact upon outcome. Alcohol Clin Exp Res 23:1044–1051.

Frischknecht U, Hermann D, Tunc-Skarka N, Wang G-Y, Sack M, van Eijk J, Demirakca T, Falfan-Melgoza C, Krumm B, Dieter S, Spanagel R, Kiefer F, Mann KF, Sommer WH, Ende G, Weber-Fahr W (2017) Negative Association Between MR-Spectroscopic Glutamate Markers and Gray Matter Volume After Alcohol Withdrawal in the Hippocampus: A Translational Study in Humans and Rats. Alcohol Clin Exp Res 41:323–333.

Fritz M, Klawonn AM, Zahr NM (2019) Neuroimaging in alcohol use disorder: From mouse to man. J Neurosci Res.

Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, Daeppen J-B (2005) The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a Screening Tool for Excessive Drinking in Primary Care: Reliability and Validity of a French Version. Alcohol Clin Exp

Res 29:2001–2007.

Gais S, Mölle M, Helms K, Born J (2002) Learning-dependent increases in sleep spindle density. J Neurosci 22:6830–4.

Gann H, Feige B, Hohagen F, van Calker D, Geiss D, Dieter R (2001) Sleep and the cholinergic rapid eye movement sleep induction test in patients with primary alcohol dependence. Biol Psychiatry 50:383–90.

Gann H, van Calker D, Feige B, Cloot O, Brück R, Berger M, Riemann D (2004) Polysomnographic comparison between patients with primary alcohol dependency during subacute withdrawal and patients with a major depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 254:263–271.

Garcia AN, Salloum IM (2015) Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: A focused review. Am J Addict 24:590–598.

Gasquoine PG (2017) A Case of Bariatric Surgery-related Wernicke-Korsakoff Syndrome with Persisting Anterograde Amnesia. Arch Clin Neuropsychol 32:610–617.

Gazdzinski S, Durazzo TC, Yeh PH, Hardin D, Banys P, Meyerhoff DJ (2008) Chronic cigarette smoking modulates injury and short-term recovery of the medial temporal lobe in alcoholics. Psychiatry Res - Neuroimaging 162:133–145.

Gierski F, Hubsch B, Stefaniak N, Benzerouk F, Cuervo-Lombard C, Bera-Potelle C, Cohen R, Kahn JP, Limosin F (2013) Executive Functions in Adult Offspring of Alcohol-Dependent Probands: Toward a Cognitive Endophenotype? Alcohol Clin Exp Res 37:E356-363.

Gillin JC (1994) Increased Pressure for Rapid Eye Movement Sleep at Time of Hospital Admission Predicts Relapse in Nondepressed Patients With Primary Alcoholism at 3-Month Follow-up. Arch Gen Psychiatry 51:189.

Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Kripke DF, Schuckit M (1990) EEG sleep studies in “pure” primary alcoholism during subacute withdrawal: Relationships to normal controls, age, and other clinical variables. Biol Psychiatry 27:477–488.

Godefroy O (2003) Frontal syndrome and disorders of executive functions. J Neurol 250:1–6.

Goldstein RZ, Craig ADB, Bechara A, Garavan H, Childress AR, Paulus MP, Volkow ND (2009) The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. Trends Cogn Sci 13:372–80.

Goldstein RZ, Leskovjan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, Wang G-J, Fowler JS, Volkow ND (2004) Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. Neuropsychologia

42:1447–1458.

Goodson CM, Clark BJ, Douglas IS (2014) Predictors of Severe Alcohol Withdrawal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Alcohol Clin Exp Res 38:2664–2677.

Griswold MG, GBD 2016 Alcohol Collaborators (2018) Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 392:1015–1035.

Gross MM, Goodenough DR, Hastey J, Lewis E (1973) Experimental study of sleep in chronic alcoholics before, during, and after four days of heavy drinking with a nondrinking comparison. Ann N Y Acad Sci 215:254–265.

Gross MM, Hastey JM (1975) The relation between baseline slow wave sleep and the slow wave sleep response to alcohol in alcoholics. Adv Exp Med Biol 59:467–475.

Harand C, Bertran F, Doidy F, Guénolé F, Desgranges B, Eustache F, Rauchs G (2012) How Aging Affects Sleep-Dependent Memory Consolidation? Front Neurol 3.

Harding A (2000) Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. Brain 123:141–154.

Harper C (2009) The neuropathology of alcohol-related brain damage. Alcohol Alcohol 44:136–140.

Harper C (2006) Thiamine (vitamin B1) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe! Eur J Neurol 13:1078–1082.

Harper CG, Kril JJ (1990) Neuropathology of alcoholism. Alcohol Alcohol 25:207–16.

Harper CG, Sheedy DL, Lara AI, Garrick TM, Hilton JM, Raisanen J (1998) Prevalence of Wernicke-Korsakoff syndrome in Australia: has thiamine fortification made a difference? Med J Aust 168:542–545.

Harris GJ, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy D, Caviness VS, Marinkovic K, Papadimitriou GM, Makris N, Oscar-Berman M (2008) Frontal white matter and cingulum diffusion tensor imaging deficits in alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 32:1001–1013.

Harrison Y, Espelid E (2004) Loss of negative priming following sleep deprivation. Q J Exp Psychol Sect A 57:437–446.

HARRISON Y, HORNE J (1998) Sleep loss impairs short and novel language tasks having a prefrontal focus. J Sleep Res 7:95–100.

Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, Compton WM,

Crowley T, Ling W, Petry NM, Schuckit M, Grant BF (2013) DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. Am J Psychiatry 170:834–851.

Hauri PJ (1993) Consulting about insomnia: A method and some preliminary data. Sleep 16:344–350.

He S, Brooks AT, Kampman KM, Chakravorty S (2019) The Relationship between Alcohol Craving and Insomnia Symptoms in Alcohol-Dependent Individuals. Alcohol Alcohol 54:287–294.

Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom K (1991) The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br J Addict.

Heilig M, Egli M, Crabbe JC, Becker HC (2010) Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? Addict Biol 15:169–184.

Hermann D, Weber-Fahr W, Sartorius A, Hoerst M, Frischknecht U, Tunc-Skarka N, Perreau-Lenz S, Hansson AC, Krumm B, Kiefer F, Spanagel R, Mann K, Ende G, Sommer WH (2012) Translational magnetic resonance spectroscopy reveals excessive central glutamate levels during alcohol withdrawal in humans and rats. Biol Psychiatry 71:1015–1021.

Hodges CJ, Ogeil RP, Lubman DI (2018) The effects of acute alcohol withdrawal on sleep. Hum Psychopharmacol Clin Exp 33:e2657.

Hoflstein V (2002) Relationship between smoking and sleep apnea in clinic population. Sleep 25:519–24.

Holmgren JH (1976) Innovative purchasing. Mod Healthc (Short Term Care) 5:64, 69.

Hommer DW (2003) Male and female sensitivity to alcohol-induced brain damage. Alcohol Res Health 27:181–185.

Huber R, Felice Ghilardi M, Massimini M, Tononi G (2004) Local sleep and learning. Nature 430:78–81.

Huron C, Servais C, Danion JM (2001) Lorazepam and diazepam impair true, but not false, recognition in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl) 155:204–209.

Ihara H, Berrios GE, London M (2000) Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68:731–7.

Irwin M, Gillin JC, Dang J, Weissman J, Phillips E, Ehlers CL (2002) Sleep deprivation as a probe of homeostatic sleep regulation in primary alcoholics. Biol Psychiatry 51:632–641.

Irwin M, Miller C, Gillin JC, Demodena A, Ehlers CL (2000) Polysomnographic and Spectral Sleep EEG in Primary Alcoholics: An Interaction Between Alcohol Dependence and

African-American Ethnicity. Alcohol Clin Exp Res 24:1376–1384.

Irwin MR, Bjurstrom MF, Olmstead R (2016a) Polysomnographic measures of sleep in cocaine dependence and alcohol dependence: Implications for age-related loss of slow wave, stage 3 sleep. Addiction 111:1084–1092.

Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE (2016b) Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. Biol Psychiatry 80:40–52.

Ishibashi M, Nakazawa Y, Yokoyama T, Koga Y, Miyahara Y, Hayashida N, Ohse K (1987) Cerebral atrophy and slow wave sleep of abstinent chronic alcoholics. Drug Alcohol Depend 19:325–332.

Jaehne A, Loessl B, Bárkai Z, Riemann D, Hornyak M (2009) Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. Sleep Med Rev 13:363–377.

Jang DP, Namkoong K, Kim JJ, Park S, Kim IY, Kim SI, Kim YB, Cho ZH, Lee E (2007) The relationship between brain morphometry and neuropsychological performance in alcohol dependence. Neurosci Lett 428:21–26.

Jauhar P, Montaldi D (2000) Wernicke-Korsakoff syndrome and the use of brain imaging. Alcohol Alcohol Suppl 35:21–23.

Jennum P, Riha RL (2009) Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. Eur Respir J 33:907–914.

Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, Brodtkorb E, Hillbom M, Leone MA, Ludolph AC (2017) Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. Acta Neurol Scand 135:4–16.

Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. Sleep 14:540–545.

Johnson LC, Burdick JA, Smith J (1970) Sleep During Alcohol Intake and Withdrawal in the Chronic Alcoholic. Arch Gen Psychiatry 22:406–418.

Ju Y-ES, Lucey BP, Holtzman DM (2014) Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. Nat Rev Neurol 10:115–119.

Jung Y-C, Chanraud S, Sullivan E V (2012) Neuroimaging of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. Neuropsychol Rev 22:170–80.

Junghanns K, Backhaus J, Veltrup C, Dageförde J, Brückmann H, Wetterling T (2004) Mildly disturbed hepatic and pancreatic function during early abstention from alcohol is associated with brain atrophy and with disturbed psychometric performance. Alcohol

Alcohol 39:113–118.

Junghanns K, Horbach R, Ehrenthal D, Blank S, Backhaus J (2009) Chronic and high alcohol consumption has a negative impact on sleep and sleep-associated consolidation of declarative memory. Alcohol Clin Exp Res 33:893–897.

Kelly RM, Strick PL (2003) Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. J Neurosci 23:8432–44.

Kenney SR, LaBrie JW, Hummer JF, Pham AT (2012) Global sleep quality as a moderator of alcohol consumption and consequences in college students. Addict Behav 37:507–512.

Kessels RPC, Kopelman MD (2012) Context memory in Korsakoff's syndrome. Neuropsychol Rev 22:117–131.

Kessels RPC, Kortrijk HE, Wester AJ, Nys GMS (2008) Confabulation behavior and false memories in Korsakoff's syndrome: role of source memory and executive functioning. Psychiatry Clin Neurosci 62:220–225.

Khalsa S, Hale JR, Goldstone A, Wilson RS, Mayhew SD, Bagary M, Bagshaw AP (2017) Habitual sleep durations and subjective sleep quality predict white matter differences in the human brain. Neurobiol Sleep Circadian Rhythm 3:17–25.

Killgore WDS, Balkin TJ, Wesensten NJ (2006) Impaired decision making following 49 hours of sleep deprivation. J Sleep Res 15:7–13.

Killgore WDS, Schwab ZJ, Kipman M, DelDonno SR, Weber M (2012) Voxel-based morphometric gray matter correlates of daytime sleepiness. Neurosci Lett 518:10–13.

King AC, Pruitt LA, Woo S, Castro CM, Ahn DK, Vitiello M V., Woodward SH, Bliwise DL (2008) Effects of Moderate-Intensity Exercise on Polysomnographic and Subjective Sleep Quality in Older Adults With Mild to Moderate Sleep Complaints. Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci 63:997–1004.

Klaming R, Harlé KM, Infante MA, Bomyea J, Kim C, Spadoni AD (2019) Shared gray matter reductions across alcohol use disorder and posttraumatic stress disorder in the anterior cingulate cortex: A dual meta-analysis. Neurobiol Stress 10:100132.

Kocevska D, Cremers LGM, Lysen TS, Luik AI, Ikram MA, Vernooij MW, Tiemeier H (2019) Sleep complaints and cerebral white matter: A prospective bidirectional study. J Psychiatr Res 112:77–82.

Kolla BP, Foroughi M, Saeidifard F, Chakravorty S, Wang Z, Mansukhani MP (2018) The impact of alcohol on breathing parameters during sleep: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 42:59–67.

Kolla BP, Schneekloth T, Biernacka J, Mansukhani M, Geske J, Karpyak V, Hall-Flavin D, Louikianova L, Frye MA (2014) The course of sleep disturbances in early alcohol recovery: An observational cohort study. Am J Addict 23:21–26.

Koob GF, Colrain IM (2019) Alcohol use disorder and sleep disturbances: a feed-forward allostatic framework. Neuropsychopharmacology.

Kopelman MD, Stanhope N, Kingsley D (1997) Temporal and spatial context memory in patients with focal frontal, temporal lobe, and diencephalic lesions. Neuropsychologia 35:1533–1545.

Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ (2009) The korsakoff syndrome: Clinical aspects, psychology and treatment. Alcohol Alcohol 44:148–154.

Kopera M, Wojnar M, Brower K, Glass J, Nowosad I, Gmaj B, Szelenberger W (2012) Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients. Alcohol 46:665–671.

Kornreich C, Philippot P, Foisy M-L, Blairy S, Raynaud E, Dan B, Hess U, Noël X, Pelc I, Verbanck P (2002) Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. Alcohol Alcohol 37:394–400.

Korsakoff S (1889) Etude médico-psychologique sur une forme des maladies de la mémoire. Révue Philos.

Kouimtsidis C, Duka T, Palmer E, Lingford-Hughes A (2019) Prehabilitation in alcohol dependence as a treatment model for sustainable outcomes. A narrative review of literature on the risks associated with detoxification, from animal models to human translational research. Front Psychiatry 10:339.

Krause AJ, Simon E Ben, Mander BA, Greer SM, Saletin JM, Goldstein-Piekarski AN, Walker MP (2017) The sleep-deprived human brain. Nat Rev Neurosci 18:404–418.

Kredlow MA, Capozzoli MC, Hearon BA, Calkins AW, Otto MW (2015) The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. J Behav Med.

Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H (1997) The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. Neuroscience 79:983–98.

Kril JJ, Harper CG (2012) Neuroanatomy and Neuropathology Associated with Korsakoff's Syndrome. Neuropsychol Rev 22:72–80.

Lahti T, Methuen T, Roine R, Seppa K-L, Sinclair D, Partinen M, Alho H (2011) The impacts of nitrous oxide gas on sleep quality during alcohol withdrawal. BMC Res Notes 4:108.

Lairie M, Pottier M (1979) Quelques remarques a propos du sommeil dans le syndrome de korsakoff. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin 9:277–285.

Landolt HP, Gillin JC (2001) Sleep abnormalities during abstinence in alcohol-dependent patients. Aetiology and management. CNS Drugs 15:413–425.

Langer KG, Levine DN (2014) Babinski, J. (1914). Contribution to the Study of the Mental Disorders in Hemiplegia of Organic Cerebral Origin (Anosognosia). Cortex 61:5–8.

Laqueille X (2018) [Addictions and psychiatric comorbidities: 10 key messages]. Rev Prat 68:687.

Le Berre A-P, Laniepce A, Segobin S, Pitel A-L, Sullivan E V (2019) Alcohol Use Disorder Permanent and Transient Effects on the Brain and Neuropsychological Functions In: (Alosco ML, Stern RA eds), Oxford University Press.

Le Berre A-P, Pinon K, Vabret F, Pitel A-L, Allain P, Eustache F, Beaunieux H (2010) Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic memory task. Alcohol Clin Exp Res 34:1888–98.

Le Berre A-P, Rauchs G, La Joie R, Mézenge F, Boudehent C, Vabret F, Segobin S, Viader F, Allain P, Eustache F, Pitel A-L, Beaunieux H (2014) Impaired decision-making and brain shrinkage in alcoholism. Eur Psychiatry 29:125–133.

Le Berre A-P, Sullivan E V. (2016) Anosognosia for Memory Impairment in Addiction: Insights from Neuroimaging and Neuropsychological Assessment of Metamemory. Neuropsychol Rev 26:420–431.

Le Berre AP, Fama R, Sullivan E V. (2017) Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. Alcohol Clin Exp Res.

Le Berre AP, Rauchs G, La Joie R, Segobin S, Mézenge F, Boudehent C, Vabret F, Viader F, Eustache F, Pitel AL, Beaunieux H (2013) Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism. Psychiatry Res - Neuroimaging 213:202–209.

Le Bon O, Verbanck P, Hoffmann G, Murphy JR, Staner L, De Groote D, Mampunza S, Den Dulk A, Vacher C, Kornreich C, Pelc I (1997) Sleep in detoxified alcoholics: Impairment of most standard sleep parameters and increased risk for sleep apnea, but not for myoclonias - A controlled study. J Stud Alcohol 58:30–36.

Leclercq S, de Timary P, Delzenne NM, Stärkel P (2017) The link between inflammation, bugs, the intestine and the brain in alcohol dependence. Transl Psychiatry 7:e1048–e1048.

Lederman O, Ward PB, Firth J, Maloney C, Carney R, Vancampfort D, Stubbs B, Kalucy M, Rosenbaum S (2019) Does exercise improve sleep quality in individuals with mental illness? A systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 109:96–106.

Lim J, Dinges DF (2010) A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. Psychol Bull 136:375–89.

Lincoln R, Rosenthal CF, Malte CA, Simpson T (2011) A Pilot Study of Memory Impairment Associated with Discrepancies between Retrospective and Daily Recall of Alcohol Consumption. Am J Addict 20:568–574.

Liu C, Kong X, Liu X, Zhou R, Wu B (2013) Long-term total sleep deprivation reduces thalamic gray matter volume in healthy men. Neuroreport 1.

Lo JC, Loh KK, Zheng H, Sim SKY, Chee MWL (2014) Sleep duration and age-related changes in brain structure and cognitive performance. Sleep J Sleep Sleep Disord Res 37:1171–1178.

Loeber S, Duka T, Márquez HW, Nakovics H, Heinz A, Mann K, Flor H (2010) Effects of repeated withdrawal from alcohol on recovery of cognitive impairment under abstinence and rate of relapse. Alcohol Alcohol 45:541–547.

Loeber S, Duka TT, Welzel H, Nakovics H, Heinz A, Flor H, Mann K (2009) Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: The impact of multiple detoxifications. Alcohol Alcohol 44:372–381.

Lovallo WR, Yechiam E, Sorocco KH, Vincent AS, Collins FL (2006) Working Memory and Decision-Making Biases in Young Adults With a Family History of Alcoholism: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. Alcohol Clin Exp Res 30:763–773.

Lowe CJ, Safati A, Hall PA (2017) The neurocognitive consequences of sleep restriction: A meta-analytic review. Neurosci Biobehav Rev 80:586–604.

Lucey BP, Bateman RJ (2014) Amyloid-β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. Neurobiol Aging 35:S29–S34.

Mackey S, Allgaier N, Chaarani B, Spechler P, Orr C, Bunn J, Allen NB, Alia-Klein N, Batalla A, Blaine S, Brooks S, Caparelli E, Chye YY, Cousijn J, Dagher A, Desrivieres S, Feldstein-Ewing S, Foxe JJ, Goldstein RZ, Goudriaan AE, Heitzeg MM, Hester R, Hutchison K, Korucuoglu O, Li CSR, London E, Lorenzetti V, Luijten M, Martin-Santos R, May A, Momenan R, Morales A, Paulus MP, Pearlson G, Rousseau ME, Salmeron BJ, Schluter R, Schmaal L, Schumann G, Sjoerds Z, Stein DJ, Stein EA, Sinha R, Solowij N, Tapert S, Uhlmann A, Veltman D, Van Holst R, Whittle S, Wright MJ, Yücel M, Zhang S, Yurgelun-Todd D, Hibar DP, Jahanshad N, Evans A, Thompson PM, Glahn DC, Conrod P, Garavan H (2019) Mega-analysis of gray matter volume in substance dependence: General and substance-specific regional effects. Am J Psychiatry 176:119–128.

Maharasingam M, Macniven JAB, Mason OJ (2013) Executive functioning in chronic alcoholism and Korsakoff syndrome. J Clin Exp Neuropsychol 35:501–508.

Mann K, Ackermann K, Croissant B, Mundle G, Nakovics H, Diehl A (2005) Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? Alcohol Clin Exp Res 29:896–901.

Maquet P (2000a) Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. J Sleep Res 9:207–31.

Maquet P (2000b) Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. J Sleep Res 9:207–231.

Maquet P, Dive D, Salmon E, Sadzot B, Franco G, Poirrier R, von Frenckell R, Franck G (1990) Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. Brain Res 513:136–143.

Maquet P, Peters JM, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G (1996) Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. Nature 383:163–166.

Maquet P, Ruby P, Maudoux A, Albouy G, Sterpenich V, Dang-Vu T, Desseilles M, Boly M, Perrin F, Peigneux P, Laureys S (2005) Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data. Prog Brain Res 150:219–227.

Martin PR, Loewenstein RJ, Kaye WH, Ebert MH, Weingartner H, Gillin JC (1986) Sleep EEG in Korsakoff's psychosis and Alzheimer's disease. Neurology 36:411–411.

Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S (2003) The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. Alcohol Res Health 27:134–142.

Marvel CL, Desmond JE (2010) The contributions of cerebro-cerebellar circuitry to executive verbal working memory. Cortex 46:880–895.

Maschke M, Weber J, Bonnet U, Dimitrova A, Bohrenkamper J, Sturm S, Muller BW, Gastpar M, Diener H-C, Forsting M, Timmann D (2005) Vermal atrophy of alcoholics correlate with serum thiamine levels but not with dentate iron concentrations as estimated by MRI. J Neurol 252:704–711.

Massimini M, Huber R, Ferrarelli F, Hill S, Tononi G (2004) The Sleep Slow Oscillation as a Traveling Wave. J Neurosci 24:6862–6870.

Mattis S (1976) Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient In: Geriatric Psychiatry .

Maurage P, de Timary P, Billieux J, Collignon M, Heeren A (2014) Attentional Alterations in Alcohol Dependence Are Underpinned by Specific Executive Control Deficits. Alcohol Clin Exp Res 38:2105–2112.

Mechtcheriakov S, Brenneis C, Egger K, Koppelstaetter F, Schocke M, Marksteiner J (2007) A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78:610–4.

Mello NK, Mendelson JH (1970) Behavioral studies of sleep patterns in alcoholics during intoxication and withdrawal. J Pharmacol Exp Ther 175:94–112.

Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, Leggio L, Gasbarrini A, Addolorato G (2015) Identification and Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. Drugs 75:353–365.

Miyake A, Friedman NP (2012) The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions. Curr Dir Psychol Sci 21:8–14.

Moerman-van den Brink WG, van Aken L, Verschuur EML, Walvoort SJW, Egger JIM, Kessels RPC (2019) Executive Dysfunction in Patients With Korsakoff's Syndrome: A Theory-Driven Approach. Alcohol Alcohol 54:23–29.

Monnig MA, Tonigan JS, Yeo RA, Thoma RJ, McCrady BS (2013) White matter volume in alcohol use disorders: a meta-analysis. Addict Biol 18:581–592.

Monnig MA, Yeo RA, Tonigan JS, McCrady BS, Thoma RJ, Sabbineni A, Hutchison KE (2015) Associations of White Matter Microstructure with Clinical and Demographic Characteristics in Heavy Drinkers. PLoS One 10:e0142042.

Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A (2002) Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26:1239–1244.

Muncie HL, Yasinian Y, Oge' L (2013) Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. Am Fam Physician 88:589–95.

Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F, Tononi G (2009a) Source modeling sleep slow waves. Proc Natl Acad Sci 106:1608–1613.

Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F, Tononi G (2009b) Source modeling sleep slow waves. Proc Natl Acad Sci U S A 106:1608–1613.

Nahum L, Pignat JM, Bouzerda-Wahlen A, Gabriel D, Liverani MC, Lazeyras F, Ptak R, Richiardi J, Haller S, Thorens G, Zullino DF, Guggisberg AG, Schnider A (2015) Neural Correlate of Anterograde Amnesia in Wernicke–Korsakoff Syndrome. Brain Topogr

28:760–770.

Nakamura-Palacios EM, Souza RSM, Zago-Gomes MP, de Melo AMF, Braga FS, Kubo TTA, Gasparetto EL (2014) Gray Matter Volume in Left Rostral Middle Frontal and Left Cerebellar Cortices Predicts Frontal Executive Performance in Alcoholic Subjects. Alcohol Clin Exp Res 38:1126–1133.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 53:695–9.

NELSON ME, REJESKI WJ, BLAIR SN, DUNCAN PW, JUDGE JO, KING AC, MACERA CA, CASTANEDA-SCEPPA C (2007) Physical Activity and Public Health in Older Adults. Med Sci Sport Exerc 39:1435–1445.

Neu P, Sofin Y, Danker-Hopfe H (2018) The Effect of Detoxification on Sleep: How Does Sleep Quality Change during Qualified Detoxification Treatment? J Addict 2018:1–7.

Nikolakaros G, Ilonen T, Kurki T, Paju J, Papageorgiou SG, Vataja R (2016) Non-alcoholic Korsakoff syndrome in psychiatric patients with a history of undiagnosed Wernicke's encephalopathy. J Neurol Sci 370:296–302.

Nikolakaros G, Kurki T, Paju J, Papageorgiou SG, Vataja R, Ilonen T (2018) Korsakoff Syndrome in Non-alcoholic Psychiatric Patients. Variable Cognitive Presentation and Impaired Frontotemporal Connectivity. Front psychiatry 9:204.

Nixon SJ, Bowlby D (1996) Evidence of alcohol-related efficiency deficits in an episodic learning task. Alcohol Clin Exp Res 20:21–24.

Noël X, Van der Linden M, Brevers D, Campanella S, Hanak C, Kornreich C, Verbanck P (2012) The contribution of executive functions deficits to impaired episodic memory in individuals with alcoholism. Psychiatry Res 198:116–122.

Noël X, Van der Linden M, D'Acremont M, Colmant M, Hanak C, Pelc I, Verbanck P, Bechara A (2005) Cognitive biases toward alcohol-related words and executive deficits in polysubstance abusers with alcoholism. Addiction 100:1302–1309.

Noël X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferrazza R, Hanak C, Le Bon O, De Mol J, Kornreich C, Pelc I, Verbanck P (2001) Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. Arch Gen Psychiatry 58:1152–8.

Nofzinger EA, Buysse DJ, Miewald JM, Meltzer CC, Price JC, Sembrat RC, Ombao H, Reynolds CF, Monk TH, Hall M, Kupfer DJ, Moore RY (2002) Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking. Brain

125:1105–1115.

Nolen-Hoeksema S (2004) Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. Clin Psychol Rev 24:981–1010.

Nowakowska-Domagała K, Jabłkowska-Górecka K, Mokros Ł, Koprowicz J, Pietras T (2017) Differences in the verbal fluency, working memory and executive functions in alcoholics: Short-term vs. long-term abstainers. Psychiatry Res 249:1–8.

Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A (2004) Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. Alcohol Clin Exp Res 28:667–75.

Oscar-Berman M, Marinković K (2007) Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain. Neuropsychol Rev 17:239–257.

Oscar-Berman M, Shagrin B, Evert DL, Epstein C (1997) Impairments of brain and behavior: the neurological effects of alcohol. Alcohol Health Res World 21:65–75.

Oscar-berman M, Valmas MM, Merritt D (2009) Frontal brain dysfunction in alcoholism with and without antisocial personality disorder 309–326.

Oscar-Berman M, Valmas MM, Sawyer KS, Ruiz SM, Luhar RB, Gravitz ZR (2014) Profiles of impaired, spared, and recovered neuropsychologic processes in alcoholism, pp 183–210.

Paille F, Reynaud M (2015) L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France. BEH.

Papez JW (1937) A proposed mechanism of emotion. Arch Neurol Psychiatry.

Parkin AJ, Blunden J, Rees JE, Hunkin NM (1991) Wernicke-Korsakoff syndrome of nonalcoholic origin. Brain Cogn 15:69–82.

Pase MP, Himali JJ, Grima NA, Beiser AS, Satizabal CL, Aparicio HJ, Thomas RJ, Gottlieb DJ, Auerbach SH, Seshadri S (2017) Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. Neurology 89:1244–1250.

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995) Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. J Clin Psychol 51:768–774.

Peigneux P, Laureys S, Delbeuck X, Maquet P (2001) Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. Neuroreport 12:A111-24.

Perney P, Lehert P (2018) Insomnia in Alcohol-Dependent Patients: Prevalence, Risk Factors and Acamprosate Effect: An Individual Patient Data Meta-Analysis. Alcohol Alcohol 53:611–618.

Perry EC (2014) Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. CNS Drugs.

Petersen SE, Posner MI (2012) The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. Annu Rev Neurosci.

Petit D, Gagnon JF, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J (2004) Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. J Psychosom Res 56:487–496.

Petit G, Luminet O, Cordovil de Sousa Uva M, Zorbas A, Maurage P, de Timary P (2017) Differential spontaneous recovery across cognitive abilities during detoxification period in alcohol-dependence. PLoS One 12:e0176638.

Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan E V. (2006) Supratentorial profile of white matter microstructural integrity in recovering alcoholic men and women. Biol Psychiatry 59:364–372.

Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C, Menon V, Glover GH, Sullivan E V (2001a) Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. Neuroimage 14:7–20.

Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB, Mathalon DH, Rosenbloom MJ, Lane B, Ha CN, Sullivan E V (1992) Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. Alcohol Clin Exp Res 16:1078–89.

Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Deshmukh A, Sullivan E V. (2001b) Sex differences in the effects of alcohol on brain structure. Am J Psychiatry 158:188–197.

Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Rohlfing T, Sullivan E V (2009) Degradation of Association and Projection White Matter Systems in Alcoholism Detected with Quantitative Fiber Tracking. Biol Psychiatry 65:680–690.

Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Chu W, Sassoon SA, Rohlfing T, Pohl KM, Zahr NM, Sullivan E V (2014) White matter microstructural recovery with abstinence and decline with relapse in alcohol dependence interacts with normal ageing: a controlled longitudinal DTI study. The Lancet Psychiatry 1:202–212.

Pfefferbaum A, Sullivan E V. (2005) Disruption of brain white matter microstructure by excessive intracellular and extracellular fluid in alcoholism: Evidence from diffusion tensor imaging. Neuropsychopharmacology.

Pfefferbaum A, Sullivan E V, Hedehus M, Adalsteinsson E, Lim KO, Moseley M (2000) In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 24:1214–21.

Pitel A-L, Chételat G, Le Berre AP, Desgranges B, Eustache F, Beaunieux H (2012)

Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. Neurology 78:1330–1333.

Pitel AL, Aupée AM, Chételat G, Mézenge F, Beaunieux H, de la Sayette V, Viader F, Baron JC, Eustache F, Desranges B (2009) Morphological and glucose metabolism abnormalities in alcoholic Korsakoff's syndrome: Group comparisons and individual analyses. PLoS One.

Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, de la Sayette V, Viader F, Desgranges B, Eustache F (2008) Episodic and Working Memory Deficits in Alcoholic Korsakoff Patients: The Continuity Theory Revisited. Alcohol Clin Exp Res 32:1229–1241.

Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, Desgranges B, Eustache F (2007) Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. Alcohol Clin Exp Res 31:1169–1178.

Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, Sullivan E V (2011) Signs of preclinical wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without korsakoff's syndrome. Neuropsychopharmacology 36:580–588.

Plihal W, Born J (1999) Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. Psychophysiology 36:S0048577299971536.

Plihal W, Born J (1997) Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. J Cogn Neurosci 9:534–47.

Popovici I, French MT (2013) Binge drinking and sleep problems among young adults. Drug Alcohol Depend 132:207–215.

Prigatano GP (2009) Anosognosia: clinical and ethical considerations. Curr Opin Neurol 22:606–611.

Rando K, Hong KI, Bhagwagar Z, Ray Li CS, Keri B, Joseph G, Sinha R (2011) Association of frontal and posterior cortical gray matter volume with time to alcohol relapse: A prospective study. Am J Psychiatry 168:183–192.

Ratti MT, Bo P, Giardini A, Soragna D (2002) Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are imparied? Acta Neurol Scand 105:276–281.

Rauchs G, Bertran F, Guillery-Girard B, Desgranges B, Kerrouche N, Denise P, Foret J, Eustache F (2004) Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. Sleep 27:395–401.

Rauchs G, Harand C, Bertran F, Desgranges B, Eustache F (2010) Étude des liens entre

sommeil et mémoire épisodique chez le sujet jeune et âgé, et dans la maladie d'Alzheimer. Rev Neurol (Paris) 166:873–881.

Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J (2009) Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. Lancet 373:2223–2233.

Rehm J, Samokhvalov A V., Shield KD (2013) Global burden of alcoholic liver diseases. J Hepatol 59:160–168.

Richard J, Andler R, Cogordon C, Spilka S, Nguyen-Thanh V (2019) La consommation d'alcool chez les adultes en france en 2017 // Alcohol consumption in adults in france in 2017. Bull Epidémiol Hebd 89–97.

Rieder A, Kunze U, Groman E, Kiefer I, Schoberberger R (2001) Nocturnal sleep-disturbing nicotine craving: a newly described symptom of extreme nicotine dependence. Acta Med Austriaca 28:21–2.

Rinn W, Desai N, Rosenblatt H, Gastfriend DR (2002) Addiction denial and cognitive dysfunction: a preliminary investigation. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14:52–7.

Ritz L, Coulbault L, Lannuzel C, Boudehent C, Segobin S, Eustache F, Vabret F, Pitel AL, Beaunieux H (2016a) Clinical and Biological Risk Factors for Neuropsychological Impairment in Alcohol Use Disorder. PLoS One 11:e0159616.

Ritz L, Coulbault L, Lannuzel C, Boudehent C, Segobin S, Eustache F, Vabret F, Pitel AL, Beaunieux H (2016b) Clinical and Biological Risk Factors for Neuropsychological Impairment in Alcohol Use Disorder. PLoS One 11.

Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Bordas N, Segobin S, Eustache F, Pitel AL, Beaunieux H (2015) Validation of a Brief Screening Tool for Alcohol-Related Neuropsychological Impairments. Alcohol Clin Exp Res 39:2249–2260.

Ritz L, Segobin S, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL (2016c) Direct voxel-based comparisons between grey matter shrinkage and glucose hypometabolism in chronic alcoholism. J Cereb Blood Flow Metab 36:1625–1640.

Ritz L, Segobin S, Lannuzel C, Laniepce A, Boudehent C, Cabé N, Eustache F, Vabret F, Beaunieux H, Pitel AL (2019) Cerebellar Hypermetabolism in Alcohol Use Disorder: Compensatory Mechanism or Maladaptive Plasticity? Alcohol Clin Exp Res 43:2212–2221.

Roerecke M, Rehm J (2013) Alcohol use disorders and mortality: a systematic review and meta-analysis. Addiction 108:1562–1578.

Rolland B, Dricot L, Creupelandt C, Maurage P, De Timary P (2019) Respective influence of current alcohol consumption and duration of heavy drinking on brain morphological alterations in alcohol use disorder. Addict Biol e12751.

Roux FJ, Kryger MH (2010) Medication Effects on Sleep. Clin Chest Med 31:397–405.

Ruiz SM, Oscar-Berman M, Sawyer KS, Valmas MM, Urban T, Harris GJ (2013) Drinking history associations with regional white matter volumes in alcoholic men and women. Alcohol Clin Exp Res 37:110–122.

Rundo JV, Downey R (2019) Polysomnography In: Handbook of Clinical Neurology , pp 381–392.

Ryback RS (1971) The continuum and specificity of the effects of alcohol on memory. A review. Q J Stud Alcohol 32:995–1016.

Saha T, Chou SP, Grant B (2006) Toward an alcohol use disorder continuum using item response theory: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Psychol Med 36:931.

Salmi J, Pallesen KJ, Neuvonen T, Brattico E, Korvenoja A, Salonen O, Carlson S (2010) Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system. J Cogn Neurosci 22:2663–2676.

Savage LM, Hall JM, Resende LS (2012) Translational Rodent Models of Korsakoff Syndrome Reveal the Critical Neuroanatomical Substrates of Memory Dysfunction and Recovery. Neuropsychol Rev 22:195–209.

Scalzo SJ, Bowden SC, Ambrose ML, Whelan G, Cook MJ (2015) Wernicke-Korsakoff syndrome not related to alcohol use: A systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 86:1362–1368.

Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, Balteau E, Boly M, Carrier J, Darsaud A, Degueldre C, Desseilles M, Gais S, Phillips C, Rauchs G, Schnakers C, Sterpenich V, Vandewalle G, Luxen A, Maquet P (2007) Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. Proc Natl Acad Sci U S A 104:13164–9.

Schabus M, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Klösch G, Anderer P, Klimesch W, Saletu B, Zeitlhofer J (2004) Sleep Spindles and Their Significance for Declarative Memory Consolidation. Sleep 27:1479–1485.

Schmidt RE, Richter M, Gendolla GHE, Van der Linden M (2010) Young poor sleepers mobilize extra effort in an easy memory task: evidence from cardiovascular measures. J Sleep Res 19:487–495.

Schmitz TW, Johnson SC (2007) Relevance to self: A brief review and framework of neural systems underlying appraisal. Neurosci Biobehav Rev 31:585–96.

Schmitz TW, Kawahara-Baccus TN, Johnson SC (2004) Metacognitive evaluation, self-relevance, and the right prefrontal cortex. Neuroimage 22:941–7.

Schulte T, Mller-Oehring EM, Sullivan E V., Pfefferbaum A (2012) Synchrony of corticostriatal-midbrain activation enables normal inhibitory control and conflict processing in recovering alcoholic men. Biol Psychiatry 71:269–278.

Schulte T, Mũller-Oehring EM, Pfefferbaum A, Sullivan E V (2010) Neurocircuitry of emotion and cognition in alcoholism: Contributions from white matter fiber tractography. Dialogues Clin Neurosci 12:554–560.

Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M (2008) Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med 4:487–504.

Schwarzinger M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J, Baillot S, Guibert Q, Planchet F, Luchini S (2018) Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. Lancet Public Heal 3:e124–e132.

Scullin MK, Bliwise DL (2015) Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half Century of Multidisciplinary Research. Perspect Psychol Sci 10:97–137.

Seda G, Tsai S, Lee-Chiong T (2014) Medication Effects on Sleep and Breathing. Clin Chest Med 35:557–569.

Segobin S, Laniepce A, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Cabé N, Urso L, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL (2019) Dissociating thalamic alterations in alcohol use disorder defines specificity of Korsakoff's syndrome. Brain 142:1458–1470.

Segobin S, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel A-L (2015) Integrity of white matter microstructure in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome. Hum Brain Mapp 36:2795–2808.

Segobin SH, Chételat G, Le Berre AP, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL (2014) Relationship between brain volumetric changes and interim drinking at six months in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res 38:739–748.

Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, Johansen-Berg H, Fjell AM (2014) Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. Neurology 83:967–973.

Sexton CE, Zsoldos E, Filippini N, Griffanti L, Winkler A, Mahmood A, Allan CL, Topiwala

A, Kyle SD, Spiegelhalder K, Singh-Manoux A, Kivimaki M, Mackay CE, Johansen-Berg H, Ebmeier KP (2017) Associations between self-reported sleep quality and white matter in community-dwelling older adults: A prospective cohort study. Hum Brain Mapp 38:5465–5473.

Sforza E, Chouchou F, Collet P, Pichot V, Barthélémy JC, Roche F (2011) Sex differences in obstructive sleep apnoea in an elderly French population. Eur Respir J 37:1137–1143.

Shany-Ur T, Lin N, Rosen HJ, Sollberger M, Miller BL, Rankin KP (2014) Self-awareness in neurodegenerative disease relies on neural structures mediating reward-driven attention. Brain 137:2368–2381.

Shimamura AP, Squire LR (1986) Memory and metamemory: a study of the feeling-of-knowing phenomenon in amnesic patients. J Exp Psychol Learn Mem Cogn 12:452–60.

Siegel JM (2009) The neurobiology of sleep. Semin Neurol 29:277–296.

Singh LK, Nizamie SH, Tikka SK (2018) Sleep architecture and EEG power spectra in recently detoxified alcohol dependent patients. Asian J Psychiatr 32:126–136.

Sjoerds Z, Van Tol M-J, van den Brink W, Van der Wee NJA, Van Buchem MA, Aleman A, Penninx BWJH, Veltman DJ (2013) Family history of alcohol dependence and gray matter abnormalities in non-alcoholic adults. World J Biol Psychiatry 14:565–573.

Smith JW, Johnson LC, Burdick JA (1971) Sleep, psychological and clinical changes during alcohol withdrawal in NAD-treated alcoholics. Q J Stud Alcohol 32(4):982–94.

Smith N, Hill R, Marshall J, Keaney F, Wanigaratne S (2014) Sleep related beliefs and their association with alcohol relapse following residential alcohol detoxification treatment. Behav Cogn Psychother 42:593–604.

Snyder S, Karacan I (1985) Sleep patterns of sober chronic alcoholics. Neuropsychobiology 13:97–100.

Société Française D'Alcoologie (2017) Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic, et traitement. Recommandation de bonne pratique., Alcoologie et Addictologie. Princeps éditions.

Song Y, Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Stone KL (2015) Relationships between sleep stages and changes in cognitive function in older men: the MrOS Sleep Study. Sleep 38:411–21.

Squire LR, Amaral DG, Press GA (1990) Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. J Neurosci 10:3106–3117.

Stavro K, Pelletier J, Potvin S (2013) Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. Addict Biol 18:203–213.

Stein MD, Friedmann PD (2005) Disturbed sleep and its relationship to alcohol use. Subst Abus 26:1–13.

Steinig J, Foraita R, Happe S, Heinze M (2011) Perception of sleep and dreams in alcohol-dependent patients during detoxication and abstinence. Alcohol Alcohol 46:143–147.

Stenuit P, Kerkhofs M (2008) Effects of sleep restriction on cognition in women. Biol Psychol 77:81–88.

Stoffers D, Moens S, Benjamins J, van Tol MJ, Penninx BWJH, Veltman DJ, Van der Wee NJA, Van Someren EJW (2012) Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: A neural correlate of insomnia complaints? Front Neurol JUN:1–7.

Sullivan E V., Lane B, Deshmukh A, Rosenbloom MJ, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A (1999) In vivo mammillary body volume deficits in amnesic and nonamnesic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 23:1629–1636.

Sullivan E V., Rohlfing T, Pfefferbaum A (2010) Pontocerebellar volume deficits and ataxia in alcoholic men and women: No evidence for "telescoping." Psychopharmacology (Berl).

Sullivan E V., Rose J, Pfefferbaum A (2006) Effect of Vision, Touch and Stance on Cerebellar Vermian-related Sway and Tremor: A Quantitative Physiological and MRI Study. Cereb Cortex 16:1077–1086.

Sullivan E V (2003) Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: Speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 27:1409–1419.

Sullivan E V, Mathalon DH, Zipursky RB, Kersteen-Tucker Z, Knight RT, Pfefferbaum A (1993) Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and in chronic alcoholism. Psychiatry Res 46:175–199.

Sullivan E V, Pfefferbaum A (2009) Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol 44:155–165.

Sullivan E V, Rosenbloom MJ, Lim KO, Pfefferbaum A (2000a) Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. Neuropsychology 14:178–88.

Sullivan E V, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A (2000b) Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. Alcohol Clin Exp Res 24:611–21.

Taveira KVM, Kuntze MM, Berretta F, de Souza BDM, Godolfim LR, Demathe T, De Luca

Canto G, Porporatti AL (2018) Association between obstructive sleep apnea and alcohol, caffeine and tobacco: A meta-analysis. J Oral Rehabil 45:890–902.

Tedstone D, Coyle K (2004) Cognitive impairments in sober alcoholics: Performance on selective and divided attention tasks. Drug Alcohol Depend 75:277–286.

ThomsonBSC AD, Jeyasingham MD, Pratt OE, Shaw GK (2009) Nutrition and alcoholic encephalopathies. Acta Med Scand 221:55–65.

Tomasi D, Wang RL, Telang F, Boronikolas V, Jayne MC, Wang GJ, Fowler JS, Volkow ND (2009) Impairment of attentional networks after 1 night of sleep deprivation. Cereb Cortex 19:233–240.

Tononi G, Cirelli C (2006) Sleep function and synaptic homeostasis. Sleep Med Rev 10:49–62.

Trivedi R, Bagga D, Bhattacharya D, Kaur P, Kumar P, Khushu S, Tripathi RP, Singh N (2013) White matter damage is associated with memory decline in chronic alcoholics: a quantitative diffusion tensor tractography study. Behav Brain Res 250:192–198.

Tsai G, Coyle JT (1998) THE ROLE OF GLUTAMATERGIC NEUROTRANSMISSION IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF ALCOHOLISM. Annu Rev Med 49:173–184.

Tsai L-L, Young H-Y, Hsieh S, Lee C-S (2005) Impairment of error monitoring following sleep deprivation. Sleep 28:707–713.

Tulving E (2001) Episodic memory and common sense: How far apart? In: Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences , pp 1505–1515.

Vabret F, Boudehent C, Blais A-C, Lannuzel C, Eustache F, Pitel A-L, Beaunieux H (2013) Profil neuropsychologique des patients alcoolo-dépendants: Identification dans un service d'addictologie et intérêt pour leur prise en charge. Alcoologie et addictologie Vol 35:215–223.

Van Dongen HP a, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF (2003) The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. Sleep 26:117–126.

Van Oort R, Kessels RPC (2009) Executive dysfunction in Korsakoff's syndrome: Time to revise the DSM criteria for alcohol-induced persisting amnestic disorder? Int J Psychiatry Clin Pract 13:78–81.

Visser PJ, Krabbendam L, Verhey FRJ, Hofman PAM, Verhoeven WMA, Tuinier S, Wester A, Den Berg YWMM V., Goessens LFM, Werf YDVD, Jolles J (1999) Brain correlates of memory dysfunction in alcoholic Korsakoff's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67:774–778.

Vitiello M V. (1997) Sleep, alcohol and alcohol abuse. Addict Biol 2:151–158.

Wagman AM, Allen RP (1975) Effects of alcohol ingestion and abstinence on slow wave sleep of alcoholics. Adv Exp Med Biol 59:453–466.

Wagner U (2001) Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep. Learn Mem 8:112–119.

Wallen GR, Brooks AT, Whiting B, Clark R, Krumlauf MC, Yang L, Schwandt ML, George DT, Ramchandani VA (2014) The Prevalence of Sleep Disturbance in Alcoholics Admitted for Treatment. Fam Community Health 37:288–297.

Walvoort SJW, van der Heijden PT, Wester AJ, Kessels RPC, Egger JIM (2016) Self-awareness of cognitive dysfunction: Self-reported complaints and cognitive performance in patients with alcohol-induced mild or major neurocognitive disorder. Psychiatry Res 245:291–296.

Wang J, Fan Y, Dong Y, Ma M, Ma Y, Dong Y, Niu Y, Jiang Y, Wang H, Wang Z, Wu L, Sun H, Cui C (2016) Alterations in brain structure and functional connectivity in alcohol dependent patients and possible association with impulsivity. PLoS One 11:e0161956.

Waters F, Bucks RS (2011) Neuropsychological effects of sleep loss: implication for neuropsychologists. J Int Neuropsychol Soc 17:571–586.

Weissman MM, Greenwald S, Niño-Murcia G, Dement WC (1997) The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. Gen Hosp Psychiatry 19:245–250.

Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E (1997) Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. Psychol Bull 121:331–54.

Wiers CE, Gawron CK, Gröpper S, Spengler S, Stuke H, Lindenmeyer J, Walter H, Bermpohl F (2015) Decreased gray matter volume in inferior frontal gyrus is related to stop-signal task performance in alcohol-dependent patients. Psychiatry Res - Neuroimaging 233:125–130.

Wilson S, Bair JL, Thomas KM, Iacono WG (2017) Problematic alcohol use and reduced hippocampal volume: a meta-analytic review. Psychol Med 47:2288–2301.

Wood E, Albarqouni L, Tkachuk S, Green CJ, Ahamad K, Nolan S, McLean M, Klimas J (2018) Will This Hospitalized Patient Develop Severe Alcohol Withdrawal Syndrome? JAMA 320:825.

Xiao P, Dai Z, Zhong J, Zhu Y, Shi H, Pan P (2015) Regional gray matter deficits in alcohol dependence: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Drug Alcohol Depend 153:22–28.

Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ,

Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M (2013) Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science (80-) 342:373–377.

Yaffe K, Nasrallah I, Hoang TD, Lauderdale DS, Knutson KL, Carnethon MR, Launer LJ, Lewis CE, Sidney S (2016) Sleep Duration and White Matter Quality in Middle-Aged Adults. Sleep 39:1743–1747.

Yang X, Tian F, Zhang H, Zeng J, Chen T, Wang S, Jia Z, Gong Q (2016) Cortical and subcortical gray matter shrinkage in alcohol-use disorders: a voxel-based meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 66:92–103.

Yeh P-H, Simpson K, Durazzo TC, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ (2009) Tract-based spatial statistics (TBSS) of diffusion tensor imaging data in alcohol dependence: Abnormalities of the motivational neurocircuitry. Psychiatry Res Neuroimaging 173:22–30.

Zahr NM (2014) Structural and microstructral imaging of the brain in alcohol use disorders In: Handbook of Clinical Neurology , pp 275–290.

Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG (2011) Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. Nat Rev Neurol 7:284–294.

Zahr NM, Pfefferbaum A, Sullivan E V. (2017) Perspectives on fronto-fugal circuitry from human imaging of alcohol use disorders. Neuropharmacology 122:189–200.

Zahr NM, Pohl KM, Saranathan M, Sullivan E V., Pfefferbaum A (2019) Hippocampal subfield CA2+3 exhibits accelerated aging in Alcohol Use Disorder: A preliminary study. NeuroImage Clin 22:101764.

Zahr NM, Sullivan E V (2008) Translational studies of alcoholism: bridging the gap. Alcohol Res Health 31:215–30.

Zhabenko N, Wojnar M, Brower KJ (2012) Prevalence and Correlates of Insomnia in a Polish Sample of Alcohol-Dependent Patients. Alcohol Clin Exp Res 36:1600–1607.

Zhao N, Zhong C, Wang Y, Zhao Y, Gong N, Zhou G, Xu T, Hong Z (2008) Impaired hippocampal neurogenesis is involved in cognitive dysfunction induced by thiamine deficiency at early pre-pathological lesion stage. Neurobiol Dis 29:176–185.

Zinke K, Noack H, Born J (2018) Sleep augments training-induced improvement in working memory in children and adults. Neurobiol Learn Mem 147:46–53.

Zinn S, Bosworth HB, Edwards CL, Logue PE, Swartzwelder HS (2003) Performance of recently detoxified patients with alcoholism on a neuropsychological screening test. Addict Behav 28:837–849.

Zinn S, Stein R, Swartzwelder HS (2004) Executive functioning early in abstinence from

alcohol. Alcohol Clin Exp Res 28:1338–46.

Zois E, Vollstädt-Klein S, Hoffmann S, Reinhard I, Charlet K, Beck A, Jorde A, Kirsch M, Walter H, Heinz A, Kiefer F (2017) Orbitofrontal structural markers of negative affect in alcohol dependence and their associations with heavy relapse-risk at 6 months post-treatment. Eur Psychiatry 46:16–22.

Zou X, Durazzo TC, Meyerhoff DJ (2018) Regional Brain Volume Changes in Alcohol-Dependent Individuals During Short-Term and Long-Term Abstinence. Alcohol Clin Exp Res 42:1062–1072.

6 ANNEXES

6.1. CURRICULUM VITAE DE LA CANDIDATE

LANIEPCE Alice

Née le : 14/12/1992
Mail : laniepce@cyceron.fr

FORMATION UNIVERSITAIRE

Diplômes universitaires :

2015-maintenant	**Doctorat en Psychologie,** Unité INSERM-EPHE-Unicaen 1077 « *Neuropsychologie Imagerie de la mémoire humaine* » (Caen, France). Thème de recherche : « *Modifications du sommeil associées à la consommation chronique et excessive d'alcool : liens avec les altérations cérébrales structurales et les troubles cognitifs* » Supervision : Dr. Anne-Lise Pitel et le Dr. Géraldine Rauchs.
2013/2015	**Master de Psychologie spécialité neuropsychologie,** Université de Caen Normandie. Mention Bien • Obtention du titre de psychologue spécialisé en neuropsychologie • Travail d'étude et de recherche Master 2 : « *Impact de la qualité subjective du sommeil dans l'alcoolo-dépendance : étude en neuropsychologie et en neuroimagerie.* » Sous la supervision du Dr Géraldine Rauchs et du Dr Anne-Lise Pitel, Unité Inserm U1077 – Caen. • Travail d'étude et de recherche Master 1 : « *Sommeil et mémoire prospective : étude chez les sujets jeunes et dans le vieillissement normal* ». Sous la supervision du Dr Rauchs et du Dr Desgranges, Unité Inserm U1077 – Caen.
2013	**Licence de Psychologie,** Université de Caen Normandie. Mention Assez Bien Travail d'étude et de recherche Licence 3 : « *Validation d'un outil d'évaluation rapide des troubles cognitifs dans l'alcoolo-dépendance*. » Sous la supervision du Pr Hélène Beaunieux, Unité Inserm U1077 – Caen.

Formations complémentaires :

2018	Formation à la radioprotection, Centre Cyceron, Caen (21 mars 2018).
2018	Formation à l'entretien motivationnel. Journées de la Société Française d'Alcoologie, Paris (15 mars 2018).
2017	*« Lecture et analyse des polysomnographies »* (Niveau 1). Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil, Marseille (Novembre 2017).
2016	*« Formation à la mission d'enseignement »*, Collège des écoles doctorales, Caen. Deux stages « *intensif anglais* », Carré International, Université de Caen Normandie, Caen.
2016	Formation aux techniques de médiation scientifique – niveau 1, Relais d'Sciences, Caen.

Expériences cliniques :

2014-2015	Stage clinique de neuropsychologie en service d'**addictologie**, CHU de Caen. (+ de 300 heures)
2014	Stage clinique de neuropsychologie en centre de **rééducation neurologique**, Aunay-sur-Odon. (100 heures) Stage clinique de neuropsychologie en **consultation mémoire**, Cherbourg-Octeville. (100 heures)
2013	Stage clinique en **consultation mémoire**, CHU de Caen (35 heures) Stage clinique en **service d'addictologie,** Centre André Hédouin, Valognes (35 heures).

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT ET D'ENCADREMENT

▪ ENSEIGNEMENT

2019-2020	**Attachée Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)** en Psychologie, Université de Rouen Normandie.
2018-2019	**Attachée Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)** en Psychologie, Université de Caen Normandie.
2016-2018	**Mission d'enseignement**, Université de Caen Normandie.

▪ ENCADREMENT

2015-2019	Encadrement principal de 4 étudiants de Licence de Psychologie Co-encadrement 8 d'étudiants en 1ère année de Master de Neuropsychologie et d'une étudiante en 2ème année de Master de Neuropsychologie

OBTENTION DE FINANCEMENT

- Obtention d'une bourse de thèse cofinancée par les fonds FEDER/ région Normandie et le laboratoire Lundbeck
- Novembre 2017 : Bourse de voyage (500€) « *Jeunes chercheurs et médecins du sommeil* » de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil
- Décembre 2016 : Participation à une demande de financement à destination de la Fondation pour la Recherche en Alcoologie, obtenue en février 2017 (6000€)

RESPONSABILITES ADMINISTRATIVES ET COLLECTIVES

- 2017-maintenant : Représentante des doctorants au conseil d'unité de l'Unité Inserm U1077
- 2015-maintenant : Organisation des séminaires sommeil au sein de l'unité Inserm U1077
- 2015 : Rédaction de l'amendement au protocole ALCOBRAIN (modification substantielle ALCOSLEEP)
- 2014-maintenant : ALCOBRAIN/ALCOSLEEP, Recueil de données en neuropsychologie, imagerie cérébrale et polysomnographie, cotation et prétraitement des données, remplissage des CRF et monitoring.

ACTIVITES DE VULGARISATION SCIENTIFIQUE

- 2016 : Activités de médiation et de vulgarisation scientifique dans le cadre de l'Atelier du Chercheur auprès d'un public de collégiens et de lycéens organisé par Relais d'Sciences et de la fête de la Science.
- 2015-maintenant : présentations des travaux menés au sein du groupe « Alcool » aux étudiants de licence de biologie en stage au centre Cyceron.
- 2014-maintenant : Fête de la Science, participation aux réunions de réflexions et d'animation du stand dédié à l'Unité U1077.

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES ET PUBLICATIONS

Publications scientifiques

- Ritz, L., Segobin, S., Lannuzel, C., **Laniepce, A,** Boudehent, C., Cabé, N., Eustache, F., Vabret, F., Beaunieux, H., Pitel, AL. Cerebellar hypermetabolism in alcohol use disorder: compensatory mechanism or maladaptive plasticity? Alcoholism Clinical and Experimental Research.
- Cabé, N, **Laniepce, A,** Boudehent, C, Vabret, F., Pitel, A-L, Repérage des troubles cognitifs liés à l'alcool : ientifier les patients à risque pour mieux comprendre leurs difficultés dans le suivi. La revue du praticien. Vol 69, 20-24. Octobre 2019
- **Laniepce, A,** Segobin, S., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Rauchs, G*, Pitel, AL*. (2019). Neuropsychological and neuroimaging examinations of self-reported sleep quality in alcohol use disorder with and without Korsakoff's syndrome. Alcoholism Clinical and Experimental Research.
- Segobin, S**., Laniepce, A**, Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Pitel, AL. (2019). Dissociating thalamic alterations in Alcohol Use Disorder defines specificity of Korsakoff syndrome. Brain. 142:1458–1470.
- Cabé, N, **Laniepce, A,** Boudehent, C, Pitel, A-L, Vabret, F. (2018). Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? La Presse Médicale. 14:565–574.
- Cabé, N**, Laniepce, A**, Ritz L , Lannuzel, C, Boudehent, C, Vabret, F, Eustache, F, Beaunieux, H, Pitel, A-L. (2015). Troubles cognitifs dans l'alcoolo-dépendance : intérêt du dépistage dans l'optimisation des prises en charge. L'encéphale (42) 74 – 81.

Chapitres d'ouvrage scientifiques

- André, C., **Laniepce, A**., Onen, F., Chetelat, G., Rauchs, G. Age-related sleep alterations: associations with cognitive and brain changes. *En préparation*
- Le Berre, AP, **Laniepce, A**, Segobin,S, Pitel, AL, Sullivan, EV. (2019). Alcohol Use Disorder: Permanent and Transient Effects on the Brain and Neuropsychological Functions. The Oxford Handbook of Adult Cognitive Disorders. 302-332

Communications orales lors de congrès nationaux et internationaux

- **Laniepce, A.,** Cabé, N., Segobin, S., Bertran, F., Maillard, A., Boudehent, C., Vabret, F., Rauchs, G., Pitel, AL. Comprendre les troubles du sommeil, leur expression clinique et leurs conséquences. Les journées de la société française d'alcoologie (16 mars 2018 ; Paris, France).
- **Laniepce, A.,** Segobin, S., Bertran, F., Boudehent, C., Cabé, N., Vabret, F., Pitel, AL., Rauchs, G. Etude du sommeil dans le trouble de l'usage de l'alcool : impact sur les altérations cognitives et cérébrales. 1er colloque de la Fondation pour la recherche en alcoologie (6 décembre 2017 ; Rennes, France).
- **Laniepce, A.,** Segobin, S., Bertan, F., Boudehent, C., Cabé, N., Vabret, F., Pitel, AL., Rauchs, G. Liens entre efficacité de sommeil et atteintes cérébrales et cognitives chez des patients présentant un trouble de l'usage d'alcool. Congrès français du sommeil (23 novembre 2017 ; Marseille, France).
- André, C., Fossey, M., Branger, P., Mézenge, F., Tomadesso, C., de Flores, R., **Laniepce, A**., Eustache, F., Chételat, G., Rauchs, G. Relationships between sleep fragmentation ans Alzheimer's disease biomarkers in healthy older adults: a multimodal imaging study. 23ème Congrès de l'European Sleep Research Socierty (13-16 septembre 2016; Bologne, Italie)
- **Laniepce, A.,** Segobin, S., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Pitel AL., Rauchs, G. Troubles du sommeil dans l'alcoolo-dépendance : intérêt de l'auto-évaluation ? Congrès français du sommeil (18 novembre 2015 ; Nantes, France).

Communications affichées lors de congrès nationaux et internationaux

- **Laniepce, A**., Cabé, N., André, C., Labhairi N., Maillard, M., Mary, A., Segobin, S., Vabret, F., Rauchs, G; Pitel, AL. The effect of alcohol withdrawal severity on sleep, brain and cognition. 17ème Congrès de l' "*European Society for Biomedical Research of Alcoholism*" ESBRA, (21-24 septembre 2019, Lille, France)
- **Laniepce, A,** Segobin, S., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Pitel AL, Rauchs, G. (2017). How does sleep complaint relate to structural and diffusion magnetic resonance imaging as well as cognition in alcohol use disorder? Congrès NeuroFrance, (17-19 mai 2017 ; Bordeaux, France).
- Mutlu J, Bertran F, Harand C, Doidy F, André C, **Laniepce A,** Eustache F, Rauchs G. Liens entre les performances mnésiques, la structure cérébrale et les paramètres du sommeil chez des sujets âgés sains. Congrès français du sommeil (23 novembre 2017 ; Marseille, France)
- Pitel, A-L., Ritz, L., **Laniepce, A.,** Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Segobin, S. (2017). Specific alterations of subthalamic regions in alcohol use disorder with and without Korsakoff's syndrome: a diffusion tensor imaging (DTI) investigation. Congrès NeuroFrance, (17-19 mai 2017 ; Bordeaux, France)
- **Laniepce, A,** Segobin, S., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Pitel AL, Rauchs, G. Sleep complaint in alcohol use disorder: relationships with structural brain alterations and cognition. 23ème Congrès de l'European Sleep Research Society (13-16 septembre 2016; Bologne, Italie)
- **Laniepce, A.,** Segobin, S., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Rauchs, G., Pitel AL. Sleep complaint in alcohol use disorder: limited awareness of difficulties? Société de Neuropsychologie de Langue Française, journée d'hiver (3 décembre 2015 ; Paris, France).
- **Laniepce, A.,** Bodin, S., Lannuzel, C., Boudehent, C., Segobin, S., Ritz, L., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Rauchs, G., Pitel AL. Sleep disorders in alcohol use disorder: interest of self-reported? Congrès Français de Psychiatrie (25-28 novembre 2015 ; Lille, France)

6.2. COLLABORATIONS A DES ETUDES PUBLIEES DANS DES REVUES NATIONALES ET INTERNATIONALES

6.2.1. Segobin et al., 2019, Brain.

doi:10.1093/brain/awz056 BRAIN 2019: 0; 1–13 | 1

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Dissociating thalamic alterations in alcohol use disorder defines specificity of Korsakoff's syndrome

Shailendra Segobin,[1] Alice Laniepce,[1] Ludivine Ritz,[1] Coralie Lannuzel,[1] Céline Boudehent,[1,2] Nicolas Cabé,[1,2] Laurent Urso,[3] François Vabret,[1,2] Francis Eustache,[1] Hélène Beaunieux[1] and Anne-Lise Pitel[1]

The thalamus, a relay organ consisting of several nuclei, is shared between the frontocerebellar circuit and the Papez circuit, both particularly affected in alcohol use disorder. Shrinkage of the thalamus is known to be more severe in alcoholics with Korsakoff's syndrome than in those without neurological complications (uncomplicated alcoholics). While thalamic atrophy could thus be a key factor explaining amnesia in Korsakoff's syndrome, the loci and nature of alterations within the thalamic nuclei in uncomplicated alcoholics and alcoholics with Korsakoff's syndrome remains unclear. Indeed, the literature from animal and human models is disparate regarding whether the anterior thalamic nuclei, or the mediodorsal nuclei are particularly affected and would be responsible for amnesia. Sixty-two participants (20 healthy controls, 26 uncomplicated alcoholics and 16 patients with Korsakoff's syndrome) underwent a diffusion tensor imaging sequence and T_1-weighted MRI. State-of-the-art probabilistic tractography was used to segment the thalamus according to its connections to the prefrontal cortex and cerebellar Cruses I and II for the frontocerebellar circuit's executive loop, the precentral gyrus and cerebellar lobes IV–VI for the fronto-cerebellar circuit's motor loop, and hippocampus for the Papez circuit. The connectivity and volumes of these parcellations were calculated. Tractography showed that the hippocampus was principally connected to the anterior thalamic nuclei while the prefrontal cortex was principally connected to the mediodorsal nuclei. The fibre pathways connecting these brain regions and their respective thalamic nuclei have also been validated. ANCOVA, with age and gender as covariates, on connectivity measures showed abnormalities in both patient groups for thalamic parcellations connected to the hippocampus only [$F(2,57) = 12.1$; $P < 0.0001$; $\eta^2 = 0.2964$; with graded effects of the number of connections from controls to uncomplicated alcoholics to Korsakoff's syndrome]. Atrophy, on the other hand, was observed for the prefrontal parcellation in both patient groups and to the same extent compared to controls [$F(2,56) = 18.7$; $P < 0.0001$; $\eta^2 = 0.40$]. For the hippocampus parcellation, atrophy was found in the Korsakoff's syndrome group only [$F(2,56) = 5.5$; $P = 0.006$; $\eta^2 = 0.170$, corrected for multiple comparisons using Bonferroni, $P < 0.01$]. *Post hoc* Tukey's test for unequal sample sizes, healthy controls > patients with Korsakoff's syndrome ($P = 0.0036$). Two different mechanisms seem to affect the thalamus. In the frontocerebellar circuit, atrophy of the mediodorsal nuclei may lead to the alterations, whereas in the Papez circuit, disconnection between the anterior nuclei and hippocampus may be the leading factor. Shrinkage of the anterior nuclei could be specific to patients with Korsakoff's syndrome, hence a potential neuroimaging marker of its pathophysiology, or more generally of thalamic amnesia for which Korsakoff's syndrome has historically been used as a model.

1 Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France
2 Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France
3 Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Roubaix, 59056 Roubaix, France

Received October 23, 2018. Revised December 23, 2018. Accepted January 20, 2019
© The Author(s) (2019). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved.
For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

Correspondence to: Dr Shailendra Segobin
GIP Cyceron
Boulevard Henri Becquerel
F-14074 Caen Cedex
France
E-mail: segobin@cyceron.fr

Keywords: Korsakoff's syndrome; diffusion tensor imaging; segmentation; anterior thalamic nuclei; mediodorsal thalamic nuclei

Abbreviations: AUD = alcohol use disorder; DTI = diffusion tensor imaging; FCC = frontocerebellar circuit

Introduction

Korsakoff's syndrome is a severe neurological disorder stemming from a combination of chronic and excessive alcohol consumption and altered thiamine metabolism (Kopelman *et al.*, 2009). It mainly results in severe amnesia and is potentially associated with executive deficits and ataxia. 'Uncomplicated' alcoholics, i.e. patients with alcohol use disorder (AUD) without such ostensible and severe neurological complications, are heterogeneous as some have preserved cognitive performances while others can have deficits close to those of patients with Korsakoff's syndrome (Pitel *et al.*, 2008).

In both uncomplicated alcoholics and patients with Korsakoff's syndrome, two brain networks and associated cognitive functions are predominantly affected: the frontocerebellar circuit (FCC) and the Papez circuit (Papez, 1937; Chanraud *et al.*, 2010; Pitel *et al.*, 2014). Both functional circuits have been well described structurally in terms of grey matter nodes (Papez, 1937; Kelly and Strick, 2003) and the potential white matter tracts that connect them (Mori *et al.*, 2010; Segobin *et al.*, 2015). The FCC consists of two parallel closed loops, one executive [Brodmann areas (BA) 9 and 46; pons; cerebellar cruses I and II] and one motor (cerebellar lobes IV–VI; pons and motor cortex). The Papez circuit encompasses the hippocampus, mammillary bodies and cingulate gyrus. The thalamus is shared between the FCC and Papez circuit and has been described as 'the gateway to the cortex' (Sherman and Guillery, 2001).

The effect of AUD on the thalamus has been documented mostly through the prism of Korsakoff's syndrome via neuropathological and neuroimaging studies. In fact, patients with Korsakoff's syndrome have historically been used as a model for understanding the pathophysiological mechanisms underpinning thalamic/diencephalic amnesia (Kopelman, 2015). Generally, the thalamus was found to be affected in both uncomplicated alcoholics and those with Korsakoff's syndrome (Harding *et al.*, 2000; Kopelman *et al.*, 2009; Pitel *et al.*, 2014). Furthermore, graded effects were found in grey matter thalamic shrinkage from uncomplicated alcoholics to patients with Korsakoff's syndrome (Sullivan and Pfefferbaum, 2008; Pitel *et al.*, 2012). Histological examinations have pointed towards the mediodorsal nuclei and the anterior nuclei of the thalamus as being especially affected in AUD (Victor *et al.*, 1971; Harding *et al.*, 2000). However, the specificity of these two nuclei, in terms of how they contribute towards the FCC or the Papez circuit, and how they are differentially altered in uncomplicated alcoholics and Korsakoff's syndrome patients, is still under debate (Aggleton, 2012; Carlesimo *et al.*, 2014; Pitel *et al.*, 2014; Kopelman, 2015). While several studies involving both human and animal models have suggested that the mediodorsal nuclei could be critically affected in Korsakoff's syndrome (Victor *et al.*, 1971; Pitel *et al.*, 2012; Savage *et al.*, 2012), hence explaining their anterograde amnesia, others have pointed towards lesions in the anterior nuclei as being key to this pathology (Mair *et al.*, 1979; Mayes *et al.*, 1988; Harding *et al.*, 2000).

Neuroimaging in humans has provided little to no evidence regarding the loci and nature of thalamic lesions at nuclear level. Conventional structural MRI sequences in the whole brain do not provide for high resolution contrast between the different thalamic nuclei. However, development of diffusion tensor imaging (DTI) sequences, in tandem with state-of-the-art probabilistic tractography algorithms now allows the estimation of the number of white matter fibres connecting two regions at a voxel level (Behrens *et al.*, 2003, 2007; Johansen-Berg *et al.*, 2005). It is therefore possible to segment the thalamus into parcellations that connect to key nodes of the FCC and Papez circuit, defined *a priori*, and estimate the number of fibre tracts contained in each parcellation. Corresponding volumes of these parcellations can subsequently be obtained through high resolution T_1-weighted MRI. Using these refined measurements, our objectives were (i) to identify which intra-thalamic regions the nodes of the FCC and Papez circuit were connected to; and (ii) to specify the mechanisms (specific thalamic shrinkage and/or disconnection) that lead to the brain pathophysiology in uncomplicated alcoholics and patients with Korsakoff's syndrome for each brain circuit.

Materials and methods

Population

Forty-two patients (28 males, 14 females) with AUD (DSM-5 criteria, American Psychiatric Association, 2013) and 20 healthy subjects (15 males, five females) were included in the study.

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

Of the 42 AUD patients, 16 (seven males, nine females) filled the DSM-5 criteria for alcohol-induced major neurocognitive disorder, amnestic-confabulatory type, persistent and were therefore diagnosed as patients with Korsakoff's syndrome. They were recruited as inpatients at Caen University Hospital ($n = 8$) and in a nursing home (Maison Vauban, Roubaix, France; $n = 8$). All patients with Korsakoff's syndrome had a history of heavy drinking (longer than 20 years), but it was difficult to obtain accurate information about their alcohol intake because of their amnesia. The background information for the patients with Korsakoff's syndrome came mainly from family members and medical records. For each patient with Korsakoff's syndrome, the selection was made according to a codified procedure in a French officially registered centre for addiction. The case of each patient was examined by a multidisciplinary team made up of specialists in cognitive neuropsychology and behavioural neurology. A detailed neuropsychological examination enabled the diagnosis of all Korsakoff's syndrome patients presenting disproportionately severe episodic memory disorders compared to other cognitive functions (Table 1). The consequences of their memory impairments were such that none of the patients with Korsakoff's syndrome were able to return to their previous jobs and all lived in sheltered accommodation or were inpatients waiting for a place in an institution. Clinical and neuroimaging investigations ruled out other possible causes of memory impairments (particularly focal brain damage).

The 26 AUD patients without Korsakoff's syndrome were considered as 'uncomplicated alcoholic patients'. They were recruited by clinicians while being inpatients for AUD at Caen University Hospital. Although patients were in early abstinence (16.7 ± 21.4 days of sobriety prior to inclusion), none of them presented with physical symptoms of alcohol withdrawal as assessed by the Cushman's scale (Cushman *et al.*, 1985) at inclusion. They were interviewed with the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Gache *et al.*, 2005) and a modified version of the semi-structured lifetime drinking history (Pfefferbaum *et al.*, 1988). Measures included the duration of alcohol use (in years), alcohol misuse (in years), number of withdrawal and daily alcohol consumption prior to treatment (in units, a standard drink corresponding to a beverage containing 10 g of pure ethanol).

The control group (healthy controls) was recruited locally and matched the demographics of the uncomplicated alcoholics. Inclusion criteria were: a minimum Mini-Mental State Examination (MMSE) score of 26 or a minimum Mattis Dementia Rating score of 129, and a maximum Beck Depression Inventory (BDI) of 29. The maximum AUDIT score was 6 for females and 7 for males.

To be included, all participants had to be between 18 and 70 years old, and to have French as their native language. No participant had a co-morbid psychiatric disorder, taking psychotropic medication, had a history of serious chronic pathology (diabetes, hepatitis, HIV, endocrinal disorder, as revealed by participants' blood tests), neurological problems (traumatic head injury causing loss of consciousness for >30 min, epilepsy, stroke, etc.) that might have affected cognitive function. No participant fulfilled the DSM-5 criteria for use disorder of another substance over the last 3 months (except tobacco). They had not taken any other psychoactive substance more than five times over the last month (except alcohol for the patients). All participants were also evaluated for any signs of lacunar stroke, small vessel diseases or any overt vascular damage. We systematically performed this evaluation through a FLAIR sequence and a T_2* sequence. The images were scrutinized by a neurologist who validated the inclusion of the patient in our research protocol, having excluded patients that potentially showed any form of neurological alterations due to any pathology other than that linked with the pathophysiology of AUD. All participants gave their informed written consent to the study, which was approved by the local ethics committee. The study was carried out in line with the Declaration of Helsinki (1964).

Uncomplicated alcoholics and healthy controls were age- and education-matched ($P = 0.72$ and $P = 0.76$, respectively). Patients with Korsakoff's syndrome differed from both healthy controls and uncomplicated alcoholics in age, education (years of schooling) and MMSE scores. Age, education, depression (BDI), and anxiety scores (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) (Spielberger *et al.*, 1983) as well as nicotine dependence level are reported in Table 1.

Acquisition of neuroimaging data

Volumetric data

A high-resolution T_1-weighted anatomical image was acquired for each subject on a Philips Achieva 3 T scanner using a 3D fast-field echo sequence (sagittal; repetition time = 20 ms; echo time = 4.6 ms; flip angle = 10°; 180 slices; slice thickness, 1 mm; field of view, 256×256 mm^2; matrix, 256×256).

DTI data

All participants also underwent a DTI sequence on the same scanner. Seventy slices (slice thickness of 2 mm, no gap) were acquired axially using a DTI spin echo (DWI-SE) sequence (32 directions at b = 1000 s/mm^2, repetition time = 10 000 ms; echo time = 82 ms; flip angle = 90°, field of view = 224×224 mm^2; matrix = 112×112 and in-plane resolution of 2×2 mm^2). One no-diffusion weighted image at b = 0 s/mm^2 was also acquired.

Processing of neuroimaging data

Volumetric data processing

Volumetric datasets were preprocessed using the SPM12 toolbox (https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/ Statistical Parametric Mapping software; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK). T_1-weighted images were segmented into grey matter and spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space (voxel size = 1.5 mm^3; matrix = $121 \times 145 \times 121$). The normalized grey matter images were modulated by the Jacobian determinants to preserve volume concentrations. The normalization parameters (forward and inverse) were also saved to generate the required thalamic seed and regional target masks for the thalamus classification step, and for the subsequent calculation of thalamic parcellated volumes. The flowchart describing the image processing steps is shown in Fig. 1.

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

Table 1 Demographic, clinical and neuropsychological description of the control participants and alcoholics with and without Korsakoff's syndrome

Variable	HC (*n* = 20) M = 15; F = 5	UA (*n* = 26) M = 21; F = 5	KS (*n* = 6) M = 7; F = 9	Group differences[a]
Demographic data				
Age[b], years	44.5 ± 6.8 [31–55]	46.6 ± 8.5 [33–66]	55.9 ± 5.7 [44–67]	HC = UA HC < KS (*P* = 0.0002) UA < KS (*P* = 0.0016)
Education, years	11.5 ± 2.1 [9–15]	11.9 ± 1.9 [9–15]	9.9 ± 2.1 [6–15]	HC = UA = KS
AUDIT	2.8 ± 1.5 [0–5]	29.4 ± 6.9 [9–39]	15.0 ± 13.6 [1–37]	HC < UA (*P* = 0.0001) HC < KS (*P* = 0.0034) KS < UA (*P* = 0.0006)
BDI	3.8 ± 3.7 [0–14]	11.3 ± 7.4 [2–27]	7.9 ± 8.0 [0–29]	HC < UA (*P* = 0.0021) HC = KS UA = KS
STAI[c] A	27.3 ± 7.0 [20–47]	29.9 ± 10.4 [20–59]	30.5 ± 9.5 [20–51]	HC = UA = KS
STAI[c] B	33.6 ± 7.1 [23–50]	43.0 ± 11.9 [28–66]	38.7 ± 11.3 [24–57]	HC < UA (*P* = 0.0152) HC = KS UA = KS
Fagerstrom[d]	0.6 ± 1.5 [0–6]	4.4 ± 3.5 [0–14]	4.0 ± 4.0 [0–10]	HC < UA (*P* = 0.0002) HC = KS UA = KS
Clinical data				
Abstinence before inclusion, days	N/A	11.4 ± 5.0 [4–24]	N/A	
Alcohol use, years	N/A	31.3 ± 9.4 [18–51]	N/A	
Alcohol misuse, years	N/A	19.7 ± 9.1 [2–34]	N/A	
Alcohol dependence, years	N/A	9.9 ± 8.1 [1–34]	N/A	
Alcohol consumption over last 30 days	N/A	20.0 ± 9.0 [0–40]	N/A	
Number of previous detoxifications	N/A	2.5 ± 2.4 [0–11]	N/A	
Neuropsychological data				
Global cognitive evaluation				
MMSE (/30)	28.6 ± 1.1 [27–30]	27.1 ± 2.7 [20–30]	23.6 ± 2.6 [18–27]	HC > KS (*P* = 0.0001) UA > KS (*P* = 0.0003)
Mattis total score	141 ± 2.0 [136–144]	135 ± 8.5 [107–143]	120 ± 9.9 [95–133]	HC > UA (*P* = 0.0254) HC > KS (*P* = 0.0001) UA > KS (*P* = 0.0001)
Verbal episodic memory				
FSCRT: sum of three free recalls	33.6 ± 4.9	28.1 ± 8.6	5.9 ± 2.9	HC > UA (*P* = 0.0403) HC > KS (*P* = 0.0001) UA > KS (*P* = 0.0001)
CVLT: sum of five immediate recalls	62.2 ± 6.6	53.8 ± 17.2	23.4 ± 11.0	HC = UA (*P* = 0.0877) HC > KS (*P* = 0.0001) UA > KS (*P* = 0.0001)
Executive functions				
MCST: number of perseverative responses	0.95 ± 1.2	2.8 ± 3.4	5.4 ± 4.7	HC = UA HC < KS (*P* = 0.0079) UA = KS

Mean ± standard deviation and range [minimum–maximum] are reported. *Post hoc* HSD Tukey for unequal sample sizes (*P*-values shown for when $P < 0.05$).
[a]ANCOVA with age and gender as covariate $F(2,57)$.
[b]ANCOVA with gender as covariate $F(2,58)$.
[c]State-Trait Anxiety Inventory (STAI) for adults, Y-A for 'state anxiety' and Y-B for 'trait anxiety'.
[d]Fagerstrom.
Note: Alcohol drinking history data for patients with Korsakoff's syndrome could either not be obtained or their accuracy could not be verified.
AUDIT = Alcohol Use Disorders Test; BDI = Beck Depression Inventory; CVLT = California Verbal Learning Test; F = female; FSCRT = Free and Cued Selective Reminding Test; HC = healthy controls; KS = alcoholics with Korsakoff's syndrome; M = male; MCST = Modified Card Sorting Test; MMSE = Mini-Mental State Examination; N/A = not available; UA = uncomplicated alcoholics.

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

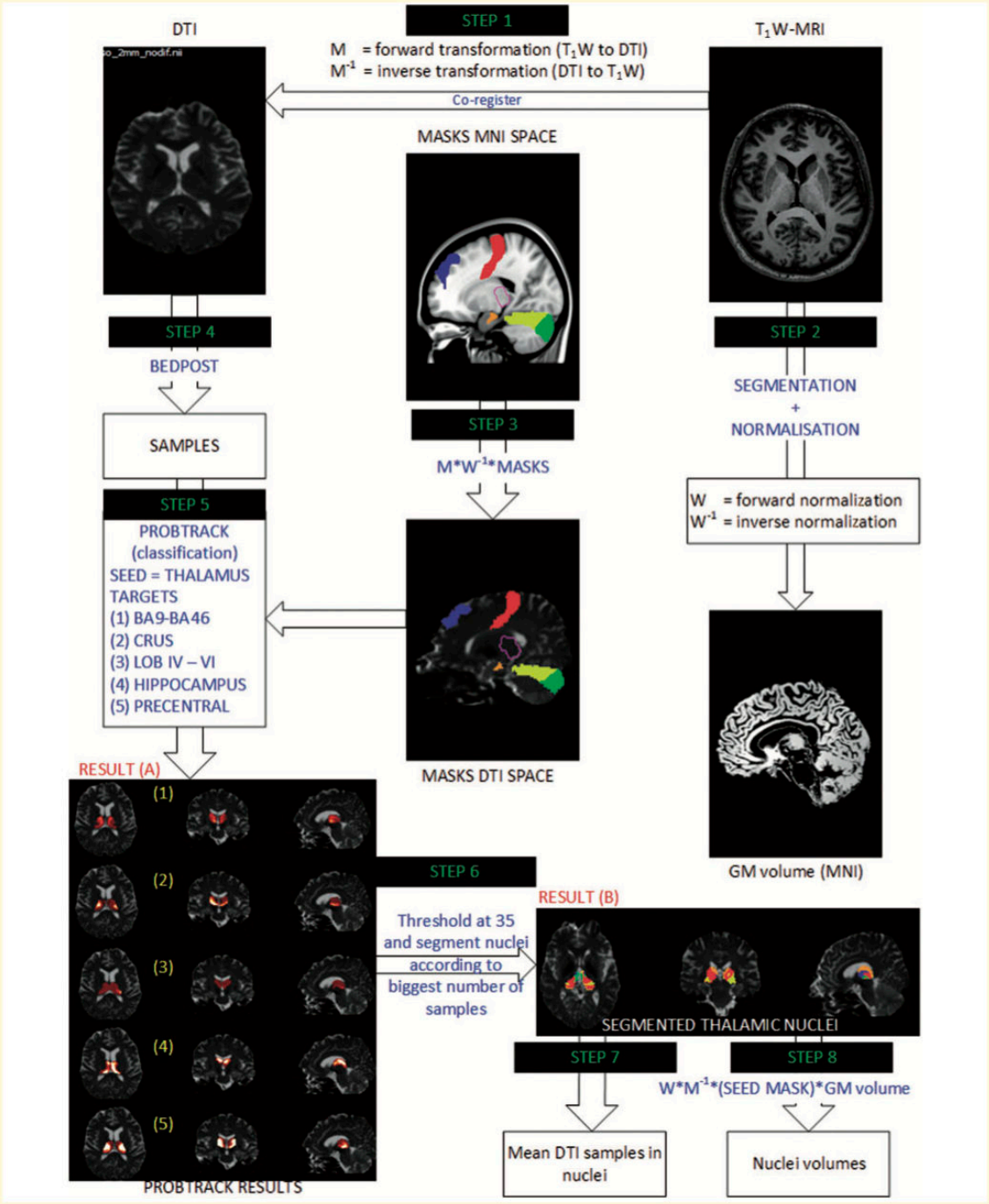


Figure 1 Processing steps for the anatomical T_1-weighted image and the DTI sequence to output mean number of connections per sub-nuclei and their corresponding volumes. Step 1: The T_1-weighted-MRI image is co-registered to the DWI image (b = 0 image) and the forward transformation parameters mapping the transformation from T_1-weighted-MRI space (M matrix) and its inverse transformation parameters (M^{-1} matrix) are saved. Step 2: The T_1-weighted-MRI image is also segmented into grey matter (GM, accounting for brain size by multiplying with the Jacobian determinants) and spatially normalized to MNI space, and the warping parameters mapping the normalization from native MRI to MNI space (W matrix) and its inverse (W^{-1} matrix) are also saved. Step 3: The W^{-1} and M matrix transformations are

(continued)

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

DTI data processing

The DWI-SE images for all subjects were pr-processed using the FSL 5.0.9 Diffusion Toolbox (Smith *et al.*, 2004) (FDT) (http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT). For each subject, the DWI images were first corrected for distortions due to Eddy currents and aligned to the b = 0 s/mm^2 image using rigid-body registration for motion correction. Then, diffusion parameters at each voxel in the whole brain were first estimated using latest version of BEDPOST (Behrens *et al.*, 2003). The resulting distributions were then used for connectivity-based classification of the thalamus using the latest version of PROBTRACK (Behrens *et al.*, 2007). The algorithm evaluates connectivity values between the seed (thalamus) and the target masks defined *a priori*. The target masks used in the present study were (i) 'frontal-executive', which included BA9 and BA46; (ii) 'cerebellar-executive' consisting of cerebellar crus I and II; (iii) 'frontal-motor' containing the precentral gyrus; (iv) 'cerebellar-motor': cerebellar lobes IV–VI, as key nodes of the FCC; and (v) hippocampus as a key node for the Papez circuit. The classification was carried out in native DTI space. The output from PROBTRACK was a seed image for each target (five images per subject) in which each voxel held the number of samples from that voxel to the relevant target mask. The value of all voxels outside the seed mask was zero. The number of samples in a thalamic voxel effectively refers to the number of streamlines in that voxel that will reach the target region. It represents a quantitative indication of the likelihood of a path existing between the seed and target region. The higher the number, the higher the likelihood that seed and target region are well connected, thus providing an indication of the global connectivity existing between them.

Extracting number of samples and volumes

Using the five seed images, the thalamus was then individually segmented by classifying each of its voxels as belonging to the target mask with the highest number of samples, reflecting the highest connection probability (Behrens *et al.*, 2003, 2007). Thalamic voxels could be wrongly segmented as reflected by a low number of samples for each target mask in the seed images (Fig. 2). A low number of samples can be recorded in a voxel for two main reasons. First, it can be related to the fact that the voxel is effectively connected to a region that has not been defined as an *a priori* target mask. The number recorded is thus noise in the data and should be ignored. Second, the pathology can result in a disconnection between the thalamus and a specific brain region such that the number of samples decreases drastically. Despite its low value, this voxel should not be ignored in the subsequent calculation of the mean number of samples connected to the target mask. Prior to performing a hard segmentation of the thalamus, the seed images had to be thresholded to eliminate noise while keeping the voxels in which low values could be explained by the inherent pathology. To date, there is no standard methodology regarding thresholding of the number of samples resulting from probabilistic tractography to cater for noise (Morris *et al.*, 2008). Previous studies have intuitively chosen to threshold data at $n = 2$ from 5000 (Fan *et al.*, 2016), $n = 10$ from 5000 (Heiervang *et al.*, 2006); $n = 25$ of 25 000 samples (Johansen-Berg *et al.*, 2007). The use of histograms has allowed for a data-driven way of selecting a threshold value. Histograms are useful as they allow for a visual representation of data distributions, hence facilitating the localization of noise within the data, observed as a high frequency of low numbers on the plot (Fig. 2). For the control group, the noise distribution becomes less as the histograms start to 'plateau'. However, for the patient groups, the 'curve' before the plateau could be important, as these values could be a mixture of noise and a low number of samples due to the inherent pathology (Fig. 2). In the absence of a gold standard as to how to threshold such measurements, we drew a horizontal line where the histograms generally start to curve, measured the corresponding *x*-values (number of samples) and calculated an average of those measurements. This cut-off number was found to be equal to 35. Nevertheless, this threshold value remains an approximation that would very likely vary due to sample size, or different patient groups.

Post-segmentation, the mean number of samples in each parcellation was calculated for each subject in their native space. To calculate the volumes of these parcellations, the segmented thalami for each subject were warped to their corresponding grey matter volumes in MNI space by applying the forward transformation parameters from the normalization process and the sum of the number of modulated grey matter voxels calculated from there.

The digital thalamic atlas (Krauth *et al.*, 2010), derived from histological data, was used to identify the parcellations that the target regions were connected to. This was conducted in controls first (to visually assess for consistency) and then in each patient.

Statistical analyses

For each thalamic parcellation, one-way analysis of covariance (ANCOVA) was performed to analyse group effect (healthy controls, uncomplicated alcoholics, and Korsakoff's syndrome) for connectivity measures (mean number of samples) and volumes with age, gender and total intercranial volume as covariates. The main effects were corrected for multiple comparisons

Figure 1 Continued
successively applied to the target masks in MNI space to put them into DTI native space. Step 4: The diffusion parameters are estimated using BEDPOST. Step 5: The number of connections from each target mask to the seed mask (thalamus) is estimated using PROBTRACK, which outputs one image for each target mask [Result (**A**), five images per subject on the overall]. Step 6: A hard-segmentation is performed on Result (**A**) to produce one image [Result (**B**)] where each voxel within the thalamus is assigned to the target mask that has the highest number of connections. Hence the nuclei are segmented. Step 7: The segmented nuclei are used to calculate the mean number of connections from Result (**A**). Step 8: The corresponding volumes of the nuclei are calculated by transforming Result (**B**) into MNI space using the M^{-1} and W transformation matrices and multiplying by the grey matter volume. T_1W = T_1-weighted.

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

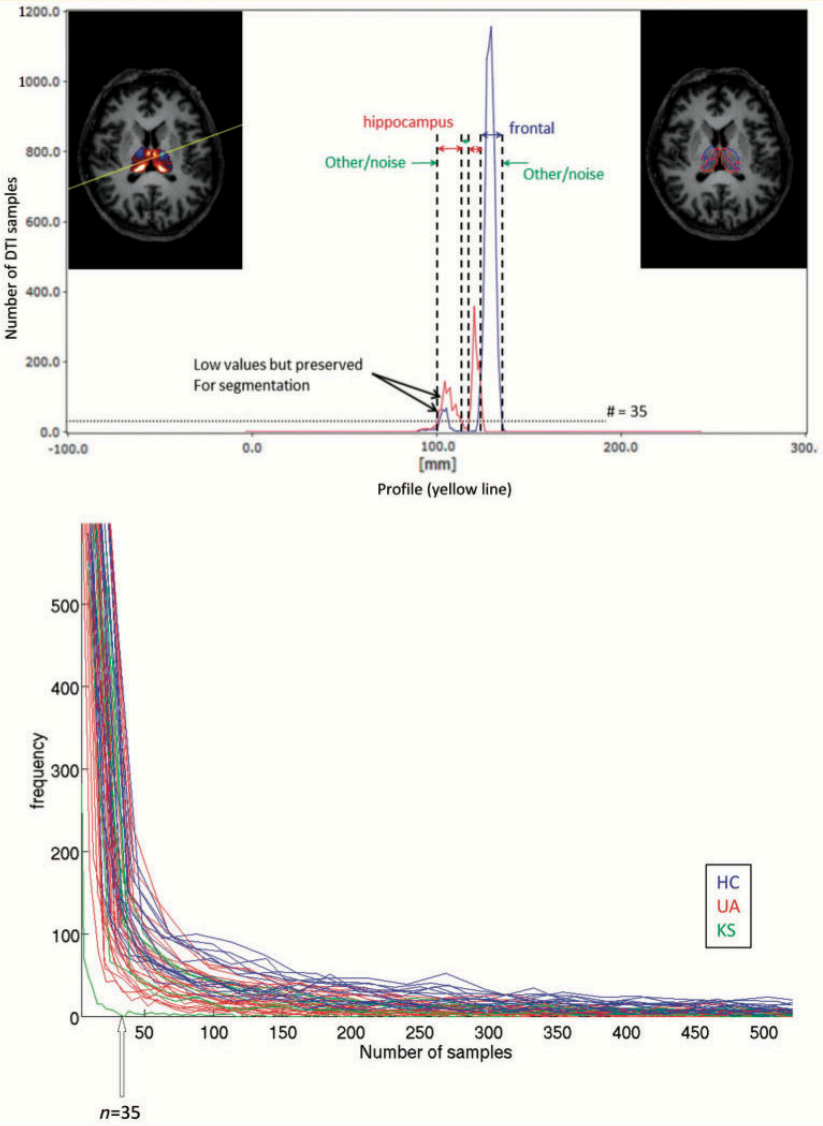


Figure 2 Illustration of the use of histograms to threshold for noise. *Top left* image shows the seed results obtained for targets: hippocampus (red thalamic clusters) and frontal-executive (blue thalamic clusters). The contours of those two clusters are drawn on the *top right* image (red contour for hippocampus as a target and blue contour for the frontal-executive target). A profile has been drawn across the image (yellow line corresponds to *x*-axis on the *top* graph) and the voxel intensities (corresponds to *y*-axis on the *top* graph) in the seed results are plotted on the graph. These voxel intensities correspond to the number of DTI samples for each seed in their respective images. Histograms (*bottom* graph showing number of voxels in seed image containing the corresponding number of DTI samples) show how the cut-off of 35 was selected for thresholding for the frontal executive region. Low values that represent noise are likely to be in the 'vertical' part of the histogram. The range of values lying in the vertical area for all three groups were taken and averaged. This average number for the seeds converged towards $n = 35$. Beyond $n = 35$, the voxel values for each seed image for each subject started to plateau such that they can be considered to be part of the connectivity distribution and not noise. This cut-off ($n = 35$) was consistent for all seed images and was therefore used across the whole dataset. HC = healthy controls; KS = Korsakoff's syndrome; UA = uncomplicated alcoholics.

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

using a Bonferroni correction accounting for the five thalamic parcellations (new significant P-value < 0.01). The effect sizes for DTI and volumetric measures were also calculated (η^2). *Post hoc* (HSD Tukey, unequal sample sizes) comparisons between healthy control, uncomplicated alcoholic and Korsakoff's syndrome groups were then carried out. Over and above the debates on how multiplicity should be corrected for (Schulz and Grimes, 2005), we also considered the fact that the ANCOVAs already consider the three groups and that volumetric measures are not independent of the connectivity measures. These tests, and the number of comparisons therefore offer a good compromise and maintain the confidence and integrity of our statistical analyses. Correlations between connectivity and volumetric measurements on one hand, and alcohol drinking history on the other hand, with age and gender as covariates, were also carried out.

Data availability

All data and materials used within this study will be made available, upon reasonable request, to research groups wishing to reproduce/confirm our results.

Results

Segmentation results were visually labelled using the thalamic histological atlas (Fig. 3) and revealed that the 'frontal-executive' target had a high number of connections to a major portion of the mediodorsal nuclei and a small part of the ventral anterior nuclei (Krauth *et al.*, 2010). The 'cerebellar-executive' target had a high number of connections essentially to the ventral anterior nuclei and a small part of the mediodorsal nuclei. The 'frontal-motor' target was mainly connected to the ventral lateral and latero-dorsal part of the thalamus, while the 'cerebellar-motor' was mostly connected to the ventral lateral part of the thalamus and part of the lateral geniculate. The hippocampus had a high number of connections to the anterior nuclei and the ventral midline nuclei (part of the mediodorsal nuclei in atlas), pulvinar and latero-dorsal nuclei. For ease of comprehension, the parcellations connected to their respective targets will henceforth be referred to as 'frontal-executive parcellation', 'cerebellar-executive parcellation', 'frontal-motor parcellation', 'cerebellar-motor parcellation' and 'hippocampus-parcellation', respectively.

The ANCOVAs conducted on the connectivity measures showed significant between-group differences for the hippocampus-parcellation only [$F(2,57) = 12.1$; $P < 0.0001$; $\eta^2 = 0.2964$]. *Post hoc* comparisons revealed graded effects from healthy controls to uncomplicated alcoholics ($P = 0.002$) to Korsakoff's syndrome ($P = 0.0001$) and uncomplicated alcoholics to Korsakoff's syndrome ($P = 0.0169$).

Regarding the volumes of the thalamic parcellations, significant differences were observed for the frontal-executive parcellation [$F(2,56) = 18.7$; $P < 0.0001$; $\eta^2 = 0.40$], and hippocampus parcellation [$F(2,56) = 5.5$; $P = 0.0060$; $\eta^2 = 0.170$]. Subsequent *post hoc* comparisons showed lower volumes in the frontal-executive parcellation in uncomplicated alcoholics ($P < 0.0001$) and Korsakoff's syndrome compared to healthy controls ($P < 0.0001$). The hippocampus parcellation had significantly lower volumes only in the Korsakoff's syndrome group compared to healthy controls ($P = 0.0036$). The total volume of the thalamus also differed significantly [$F(2,56) = 12.6$; $P < 0.0001$; $\eta^2 = 0.310$] between the three groups, with graded effects from healthy controls and uncomplicated alcoholics ($P < 0.0001$), healthy controls and Korsakoff's syndrome ($P < 0.0001$) and uncomplicated alcoholics and Korsakoff's syndrome ($P = 0.0275$), both the uncomplicated alcoholic and Korsakoff's syndrome groups being significantly different from healthy controls in *post hoc* comparisons ($P < 0.0001$). For all other parcellations, volumetric differences between uncomplicated alcoholic and Korsakoff's syndrome groups were not significant (Fig. 4).

There were no significant correlations between alcohol drinking history and DTI, or volumetric measurements (all P-values > 0.05).

Discussion

Our results show that connections to the nodes of the FCC and Papez circuit are not limited to one nucleus only within the thalamus. The scientific explanation would be that thalamic nuclei are interconnected and the tractography algorithm independently evaluates the number of samples within each parcellation for every voxel. From a methodological point of view, the overlap between one or more nuclei for each parcel could be a resolution consideration. Nevertheless, the scientific explanation is more potent since it has been shown that the effective resolution of the resulting parcellations should be finer than that of the original diffusion images as the tractography algorithm works on diffusion measurements on a global scale rather than at a voxel level (Johansen-Berg *et al.*, 2005).

The present study showed that the motor loop of the FCC is mostly connected to the ventral lateral and lateral-dorsal part of the thalamus, which is consistent with previous studies showing the functional-anatomical involvement of the thalamus within this loop in healthy subjects (Johansen-Berg *et al.*, 2005) and in patients with tremors (Fang *et al.*, 2016). The absence of between-group difference for the 'frontal-motor parcellations' probably implies that this part of the FCC circuitry is relatively preserved in AUD as has been previously reported (Harper, 2009). On the executive front, the connections between the cerebellum and specific thalamic nuclei have not been well documented in the literature. In fact, the perspective of the cerebellum playing a role in cognition, above motor performances, is fairly new (Buckner, 2013), which in-part explains why no studies in humans have specifically pointed to thalamic nuclei that connect to the cerebellar cruses. The present investigation and previous studies (Behrens *et al.*, 2003; Johansen-Berg *et al.*, 2005) suggest that the nuclei

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

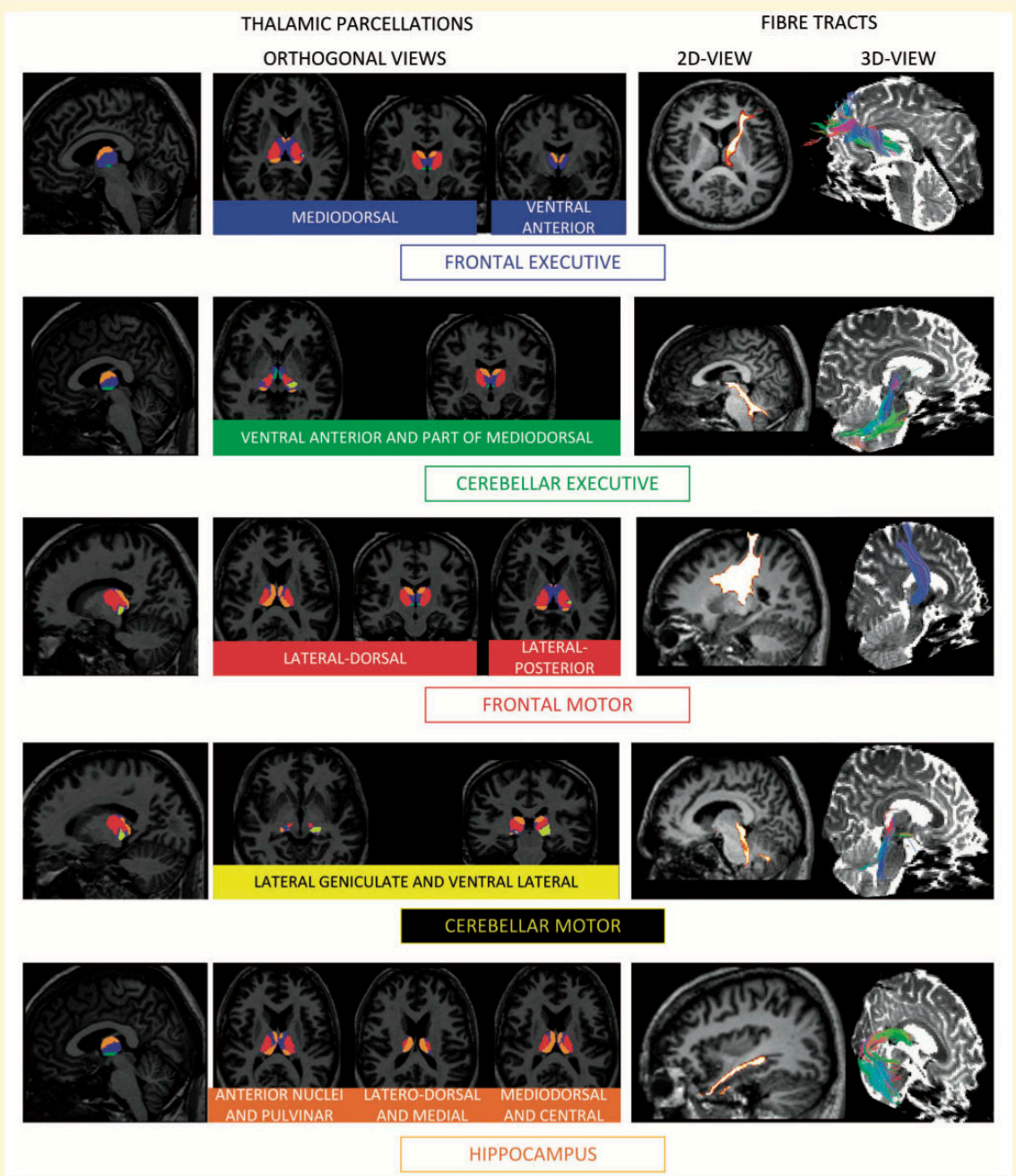


Figure 3 Thalamic parcellations that result from the segmentation using PROBTRACK. The thalamus used as a seed and the targets being the 'frontal-executive' (blue), 'frontal-motor' (red), 'cerebellar-executive' (green), 'cerebellar-motor' (yellow), and hippocampus (orange). *Left* and *middle* columns shows the thalamic parcellations in the orthogonal views. *Right* column shows the fibre tracts that effectively connect the thalamic parcellations to their respective targets, first in 2D view, then in 3D view. These tracts have been produced for graphical representation only. The figure has been rendered from the data of one healthy control in native space. This visual assessment also served as systematic quality control for all 62 participants.

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

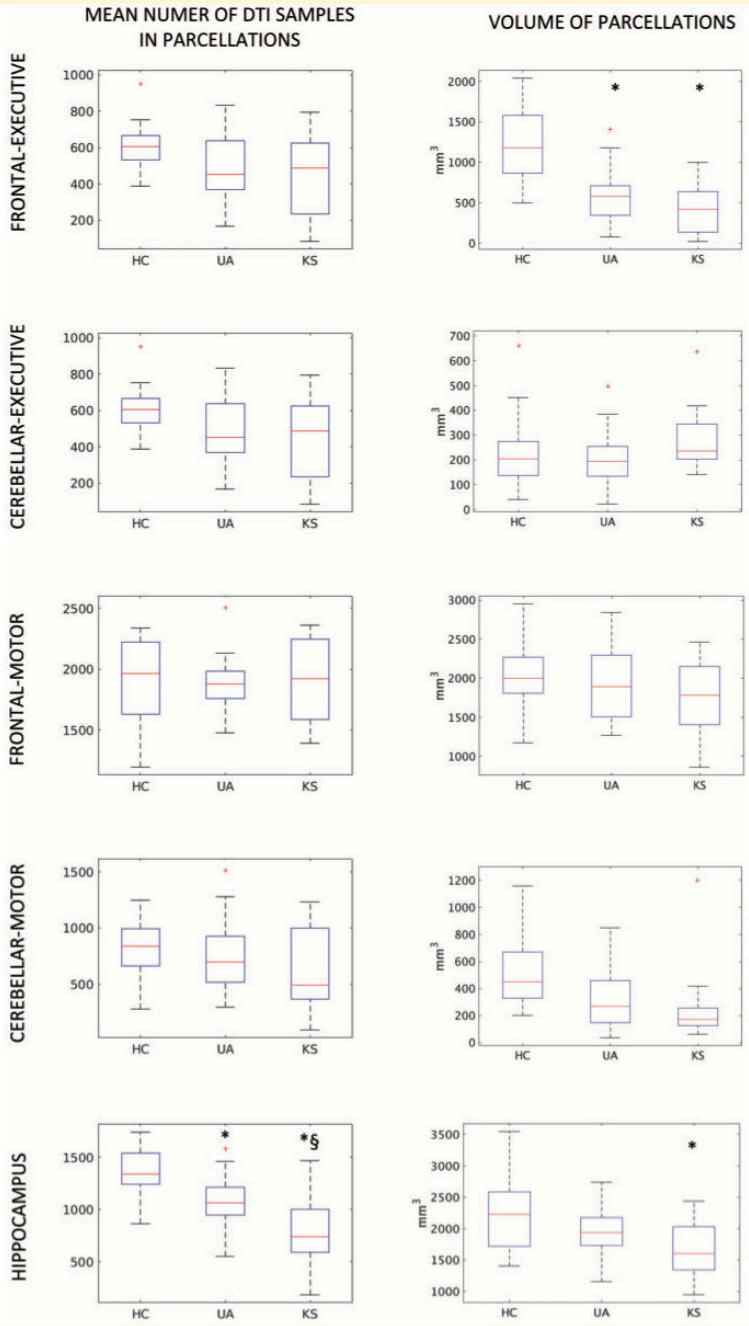


Figure 4 Boxplots showing group comparisons for mean number of DTI samples and volumes for each thalamic parcellation. HC = healthy controls; KS = Korsakoff's syndrome; UA = uncomplicated alcoholics. Plus symbols denote outliers within respective group, included in the statistical comparisons but excluded from boxplots when calculating median, lower and upper percentiles. Asterisk indicates subsequent significant differences between healthy controls and uncomplicated alcoholics. Section sign (§) indicates significant differences between uncomplicated alcoholics and Korsakoff's syndrome (*post hoc*, Tukey, unequal sample sizes) $P < 0.01$ (corrected for multiple comparisons for main effects and at *post hoc* level, Tukey HSD for unequal sample sizes).

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

connected to the cerebellar-executive regions (ventral anterior and mediodorsal nuclei) are also connected to the frontal part of the executive loop.

That the hippocampus has connections to several thalamic nuclei fits well with the literature on hippocampothalamo connectivity. While connections between the anterior nuclei and hippocampus via the fornix is well established, non-fornical projections via the entorhinal cortex to the medial nuclei, pulvinar and part of the lateral-dorsal nuclei have also been observed using tracer techniques in macaques (Saunders *et al.*, 2005). In healthy humans, probabilistic tractography between the medial temporal lobe and the thalamus has confirmed these non-fornical fibre projections (Johansen-Berg *et al.*, 2005). Several animal and human studies (Aggleton and Brown, 1999; Carlesimo *et al.*, 2011, 2014; Mitchell and Chakraborty, 2013), some involving resting state functional MRI (Kafkas and Montaldi, 2014), have highlighted the implication of the mediodorsal nuclei in memory functioning through this non-fornical route. In fact, the implication of which specific nuclei, anterior or mediodorsal, whose lesions contribute directly towards amnesia, has so far been elusive (Mair *et al.*, 2015).

To understand why part of the mediodorsal nuclei, known to be rather involved in higher order cognitive functions than in episodic memory, could contribute to amnesia, calculations were made *a posteriori* using a histological atlas (Krauth *et al.*, 2010). These showed that 83.9% of the anterior nuclei were involved in the hippocampus parcellations (13.9% of the mediodorsal nuclei, 29.2% of pulvinar, and 14.1% of lateral-dorsal). The atlas is known to have limitations regarding accurate quantitation (Pergola, 2016) and does not contain the smaller nuclei, such as the reuniens and rhomboid nuclei, both suspected to be involved in diencephalic amnesia (Barnett *et al.*, 2018). A further detailed visual inspection of the atlas has allowed us to observe that these nuclei are potentially included in the mediodorsal nuclei indices of the atlas, hence offering an alternative explanation to the observed direct connections between the so-called mediodorsal nuclei and the hippocampus and its subsequent implication in memory. Taken together, it can be assumed that it is the anterior nuclei that are mainly and directly connected to the hippocampus. Similar calculations were carried out for the frontal-executive parcellations and it was found that 70.1% of the mediodorsal nuclei were involved in that parcellation. Hence, it can be assumed that the mediodorsal nuclei are mainly connected to the frontal-executive target.

These neuroanatomical findings are crucial to the better understanding of the pathophysiology of AUD as they allow the specification of the nature of the structural damage occurring within thalamic nuclei (Mair *et al.*, 1979; Mayes *et al.*, 1988; Harding *et al.*, 2000). The novelty of the present study is to involve uncomplicated alcoholics and Korsakoff's syndrome patients having brain abnormalities along a continuum that is known to slowly evolve from mild to moderate to severe so that we can concretely formulate a general model of specific thalamic structural alterations happening in the pathology. In AUD, two distinct pathophysiological mechanisms may thus affect the Papez circuit and FCC. In the Papez circuit, disconnection between the hippocampus and its related thalamic parcellation, involving mainly the anterior nuclei, may be leading the alterations. In the FCC, shrinkage of the 'frontal-executive' parcellation, involving mainly the mediodorsal nuclei, seems to be the most prominent. These results are in agreement with previously reported findings in animal, histological and neuroimaging studies that both the anterior and mediodorsal thalamus are severely damaged in Korsakoff's syndrome (Mair *et al.*, 1979; Mayes *et al.*, 1988; Harding *et al.*, 2000; Savage *et al.*, 2012). While the extent of damage to the mediodorsal nuclei is similar in uncomplicated alcoholics and Korsakoff's syndrome, shrinkage of the anterior nuclei seems specific to Korsakoff's syndrome. Having showed that the mechanism that leads the pathophysiology of alterations in the anterior nuclei of the thalamus in AUD is a disconnection, it can be hypothesized that this graded disconnection among AUD groups potentially cascades into atrophy of the anterior thalamus, leading to Korsakoff's syndrome. This would corroborate with case studies in Korsakoff's syndrome that have found disruption of the mammillothalamic tract and lesions within the anterior nuclei and mammillary bodies (Mair *et al.*, 1979; Mayes *et al.*, 1988). A quantitative histological study has also echoed the same findings (Harding *et al.*, 2000), pinpointing the anterior nuclei as being a critical site of damage in patients with Korsakoff's syndrome. Nevertheless, a couple of studies have found the mediodorsal nuclei to be significantly atrophied in Korsakoff's syndrome patients compared to control subjects (Victor *et al.*, 1971), and Korsakoff's syndrome patients compared to both uncomplicated alcoholics and control subjects (Pitel *et al.*, 2012). Over and above the criticism regarding the neuropsychological criteria that were used to fit the aetiology of patients with Korsakoff's syndrome in the study by Victor *et al.* (1971), another potential explanation is that what is identified as being part of the mediodorsal nuclei is in fact a thalamic region that effectively houses the reuniens and rhomboid nuclei involved in memory functions (Barnett *et al.*, 2018). This is also reflected in a neuroimaging study (Pitel *et al.*, 2012) in which, from the results portrayed, atrophy of the thalamus is evident on both the anterior as well as part of the mediodorsal front.

It was surprising to find no significant between-group difference for the 'cerebellar-executive parcellations', which is known to be altered in AUD. The reason could be methodological, as the brainstem, midbrain and cerebellum contain dense crossing fibres that make tracking of pathways difficult. Yet, this did not seem to be the case for the 'cerebellar-motor' target in which the fibre tracts go through these same regions. Another reason could be that the leading mechanism is a demyelination, as reflected

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

through decrease in fractional anisotropy values in the inferior and superior cerebellar peduncles, but is not necessarily accompanied by neuronal death, such that the number of connections does not necessarily decrease. The absence of between-group difference for the 'frontal-motor parcellations' probably implies that this part of the FCC circuitry is relatively preserved in AUD, as has been previously reported.

For the cerebellar-motor parcellation, the presence of an outlier could be a reason why no significant comparisons were observed [$F(2,55) = 3.8782$; $P = 0.0266$ if the outlier is not considered in the statistics]. However, interpretation of results from this parcellation was not deemed comparable to the hippocampus parcellation since no significant results were obtained on the connectivity side. Atrophy of the cerebellar-motor parcellation could therefore be a consequence within the main pathophysiological mechanism of Korsakoff's syndrome.

Methodological and statistical considerations

Cortical atrophy has not been explicitly accounted for. However, it has been indirectly considered as tractography is performed in native space. The seed and target masks have been obtained from MNI space, segmented and normalized into native space and should technically not contain atrophied voxels. However, it is difficult to say whether cortical atrophy needs to be corrected for or not, as structural disconnection could induce atrophy and vice versa. While the relationships between thalamic atrophy and disconnections are complex to interpret at the current stage, what is interesting is that we observe clearly defined mechanisms across two groups of patients that lie along a continuum, such that we can suppose which mechanisms are more prominent in their respective brain circuits, as detailed above.

Conclusion

Overall, the results of this study show, *in vivo* and across a continuum of AUD pathology, that the chronic and excessive consumption of alcohol is associated with structural damage to both the mediodorsal and anterior nuclei. However, despite a relatively small but robust sample size, atrophy of the anterior nuclei has shown a tendency to be specific to patients with Korsakoff's syndrome and offers the prospect of being a neuroimaging marker that could define not only the pathophysiology of Korsakoff's syndrome but also that of other neurological disorders directly linked to thalamic amnesia. Further studies should be geared towards confirming this line of thought.

Funding

This study was funded by Fondation pour la Recherche Medicale (FRM, ING20140129160), ANR-Retour postdoctorant 2010, Conseil Regional Basse Normandie, and MILDECA.

Competing interests

All authors declare no conflict of interest in any form or kind in relation to this study and its publication.

References

Aggleton JP. Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: Implications for hippocampal function. Neurosci Biobehav Rev 2012; 36: 1579–6.

Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. Behav Brain Sci 1999; 22: 425–44; discussion 444–89.

Barnett SC, Perry BAL, Dalrymple-Alford JC, Parr-Brownlie LC. Optogenetic stimulation: Understanding memory and treating deficits. Hippocampus 2018; 28: 457–70.

Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? Neuroimage 2007; 34: 144–55.

Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CAM, Boulby PA, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. Nat Neurosci 2003; 6: 750–7.

Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. Magn Reson Med 2003; 50: 1077–88.

Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. Neuron 2013; 80: 807–15.

Carlesimo GA, Lombardi MG, Caltagirone C. Vascular thalamic amnesia: a reappraisal. Neuropsychologia 2011; 49: 777–89.

Carlesimo GA, Lombardi MG, Caltagirone C, Barban F. Recollection and familiarity in the human thalamus. Neurosci Biobehav Rev 2014; 54: 18–28.

Chanraud S, Pitel A-L, Rohlfing T, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Dual tasking and working memory in alcoholism: relation to frontocerebellar circuitry. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 1868–78.

Cushman PJ, Forbes R, Lerner W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. Alcohol Clin Exp Res. 1985; 9: 103–8.

Fan L, Li H, Zhuo J, Zhang Y, Wang J, Chen L, et al. The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connectional architecture. Cereb Cortex 2016; 26: 3508–26.

Fang W, Chen H, Wang H, Zhang H, Puneet M, Liu M, et al. Essential tremor is associated with disruption of functional connectivity in the ventral intermediate Nucleus-Motor Cortex-Cerebellum circuit. Hum. Brain Mapp 2016; 37: 165–78.

Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. Alcohol Clin Exp Res 2005; 29: 2001–7.

Harding A, Halliday G, Caine D, Kril J. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. Brain 2000; 123 (Pt 1): 141–54.

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. Alcohol Alcohol 2009; 44: 136–40.
Heiervang E, Behrens TEJ, Mackay CE, Robson MD, Johansen-Berg H. Between session reproducibility and between subject variability of diffusion MR and tractography measures. Neuroimage 2006; 33: 867–877.
Johansen-Berg H, Behrens TEJ, Sillery E, Ciccarelli O, Thompson AJ, Smith SM, et al. Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus. Cereb Cortex 2005; 15: 31–9.
Johansen-Berg H, Della-Maggiore V, Behrens TEJ, Smith SM, Paus T. Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. Neuroimage 2007; 36 (Suppl 2): T16–21.
Kafkas A, Montaldi D. Two separate, but interacting, neural systems for familiarity and novelty detection: A dual-route mechanism. Hippocampus 2014; 24: 516–27.
Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. J Neurosci 2003; 23: 8432–44.
Kopelman MD. What does a comparison of the alcoholic Korsakoff syndrome and thalamic infarction tell us about thalamic amnesia? Neurosci Biobehav Rev 2015; 54: 46–56.
Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. Alcohol Alcohol 2009; 44: 148–54.
Krauth A, Blanc R, Poveda A, Jeanmonod D, Morel A, Székely G. A mean three-dimensional atlas of the human thalamus: generation from multiple histological data. Neuroimage 2010; 49: 2053–62.
Mair RG, Miller RLA, Wormwood BA, Francoeur MJ, Onos KD, Gibson BM. The neurobiology of thalamic amnesia: contributions of medial thalamus and prefrontal cortex to delayed conditional discrimination. Neurosci Biobehav Rev 2015; 54: 161–74.
Mair WGP, Warrington EK, Weiskrantz L. Memory disorder in Korsakoff's psychosis: a neuropathological and neuropsychological investigation of two cases. Brain 1979; 102: 749–783.
Mayes AR, Meudell PR, Mann D, Pickering A. Location of Lesions in Korsakoff's syndrome: neuropsychological and neuropathological data on two patients. Cortex 1988; 24: 367–388.
Mitchell AS, Chakraborty S. What does the mediodorsal thalamus do? Front Syst Neurosci 2013; 7: 37.
Mori S, van Zijl PCM, Oishi K, Faria A V. MRI atlas of human white matter. 2nd edn. London: Elsevier Science; 2010.
Morris DM, Embleton KV, Parker GJM. Probabilistic fibre tracking: differentiation of connections from chance events. Neuroimage 2008; 42: 1329–39.
Papez J. A proposed mechanism of emotion. Arch Neurol Psychiatry 1937; 28: 725–43.
Pergola G. Thalamic amnesia after infarct: the role of the mammillothalamic tract and mediodorsal nucleus. Neurology 2016; 86: 1928.
Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Crusan K, Jernigan TL. Brain CT. Changes in alcoholics: effects of age and alcohol consumption. Alcohol Clin Exp Res 1988; 12: 81–7.
Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, de la Sayette V, Viader F, et al. Episodic and working memory deficits in alcoholic Korsakoff patients: the continuity theory revisited. Alcohol Clin Exp Res 2008; 32: 1229–41.
Pitel AL, Chételat G, Le Berre a P, Desgranges B, Eustache F, Beaunieux H. Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. Neurology 2012; 78: 1330–3.
Pitel AL, Segobin SH, Ritz L, Eustache F, Beaunieux H. Thalamic abnormalities are a cardinal feature of alcohol-related brain dysfunction. Neurosci Biobehav Rev 2014; 54: 38–45.
Saunders RC, Mishkin M, Aggleton JP. Projections from the entorhinal cortex, perirhinal cortex, presubiculum, and parasubiculum to the medial thalamus in macaque monkeys: identifying different pathways using disconnection techniques. Exp Brain Res 2005; 167: 1–16.
Savage LM, Hall JM, Resende LS. Translational rodent models of Korsakoff syndrome reveal the critical neuroanatomical substrates of memory dysfunction and recovery. Neuropsychol Rev 2012; 22: 195–209.
Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials I: endpoints and treatments. Lancet 2005; 365: 1591–95.
Segobin S, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, et al. Integrity of white matter microstructure in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome. Hum Brain Mapp 2015; 36: 2795–808.
Sherman SM, Guillery RW. Chapter {III} - the afferent axons to the thalamus. In: Guillery SMSW, editor. Exploring the Thalamus. San Diego: Academic Press; 2001. p. 59–107.
Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. Neuroimage 2004; 23 (Suppl): S208–19.
Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR JG. Manual for the state-trait anxiety inventory (form Y). Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1983.
Sullivan E V, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol 2008; 44: 155–65.
Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. Philadelphia: F.A. Davis Co.; 1971.

Downloaded from https://academic.oup.com/brain/advance-article-abstract/doi/10.1093/brain/awz056/5382116 by University of Cambridge user on 17 March 2019

6.2.2. Ritz et al., 2019, ACER.

ALCOHOLISM CLINICAL & EXPERIMENTAL RESEARCH

Cerebellar Hypermetabolism in Alcohol Use Disorder: Compensatory Mechanism or Maladaptive Plasticity?

Ludivine Ritz, Shailendra Segobin, Coralie Lannuzel, Alice Laniepce, Céline Boudehent, Nicolas Cabé, Francis Eustache, François Vabret, Hélène Beaunieux, and Anne Lise Pitel

Background: Despite severe structural brain abnormalities within the frontocerebellar circuit (FCC), cerebellar metabolism studied with ^{18}F-2-fluoro-deoxy-glucose–positron emission tomography (FDG-PET) is relatively preserved in patients with alcohol use disorder (AUD). The compensatory role of the cerebellum has been explored mainly through fMRI examination of AUD patients with the preserved level of performance. The present study aims at examining cerebellar metabolism and its relationship with regional brain metabolism and neuropsychological functioning in AUD patients.

Methods: Thirty-two recently detoxified AUD patients and 23 controls underwent an FDG-PET examination at rest. Participants also performed a neuropsychological battery assessing executive functions, verbal memory, and ataxia.

Results: Compared to controls, AUD patients had higher glucose uptake in the cerebellar lobule VIII, in association with hypometabolism, notably in several nodes of the FCC. Cerebellar hypermetabolism correlated negatively with regional hypometabolism in the premotor and frontal cortices. This pattern of regional hypermetabolism and hypometabolism related to ataxia and working memory deficits.

Conclusions: These specific brain–behavior relationships do not fulfill the criteria for brain compensatory processes. Cerebellar hypermetabolism may rather reflect the involvement of different pathological mechanisms, leading to a maladaptive plasticity phenomenon within the FCC in AUD patients who are early in abstinence. Further studies are required to examine the contributions of structural and functional connectivity alterations in the cerebellar hypermetabolism and the changes in these pathological mechanisms with abstinence or relapse.

Key Words: Alcohol Use Disorder, Hypermetabolism, Cerebellum, Maladaptive Plasticity, FrontoCerebellar Circuit.

ALCOHOL USE DISORDER (AUD) is associated with brain damage affecting notably the fronto-cerebellar circuit (FCC) (Cardenas et al., 2007; Chanraud et al., 2007; Pitel et al., 2012; Zahr, 2014). The FCC includes 2 parallel closed loops passing through the thalamus and the pons: the motor loop that connects the cerebellar vermis (IV-VI) to the motor cortex (BA 6) and the executive loop that involves the cerebellar neocortex (lobules VII and VIII, and Crus I and Crus II) and the prefrontal cortex (BA 9 and BA 46) (Kelly and Strick, 2003). Structural imaging studies conducted in AUD patients showed relationships between brain abnormalities in the FCC and verbal and spatial working memory, executive functions, and gait and balance (Chanraud et al., 2007, 2010; Sullivan, 2003). While cerebellar gray matter (GM) volume seems particularly vulnerable in AUD (Chanraud et al., 2007; Zahr et al., 2010), cerebellar metabolism may be relatively preserved in AUD patients with and without Korsakoff's syndrome (KS) (Gilman et al., 1990; Pitel et al., 2009; Ritz et al., 2015), in contrast with the severe hypometabolism found in the frontal cortices (Dao-Castellana et al., 1998; Gilman et al., 1990; Ritz et al., 2015; Wang et al., 1993).

This relative preservation of cerebellar metabolism was first considered to probably reflect compensatory mechanisms within the FCC (Pitel et al., 2009; Ritz et al., 2015), which is in line with previous functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies conducted in AUD patients with preserved behavioral performance (Chanraud et al., 2011, 2013; Desmond et al., 2003). Cerebellar activation found in patients, but not in controls, may serve to augment frontal loop-based function by maintaining processes at a sufficient level of performance to complete a task. Chanraud and colleagues (2013) showed that, during a working memory task, AUD patients recruited a parallel pathway (not invoked by controls) involving the middle frontal gyrus (BA 45, executive loop) and cerebellar lobules VI (motor loop) and VIII (a hypothesized third reorganization loop). The fact that this

From the UNICAEN, (LR, HB), LPCN, Normandie Univ, Caen, France; Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (LR, SS, CL, AL, CB, NC, FE, FV, HB, ALP), CHU de Caen, U1077, INSERM, EPHE, PSL Research University, UNICAEN, Normandie Univ, Caen, France; and Service d'Addictologie (CB, NC, FV), Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France.

Received for publication January 11, 2019; accepted July 17, 2019.

Reprint requests: Ludivine Ritz, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen 14000, France. E-mail: ludivine.ritz@unicaen.fr

© 2019 by the Research Society on Alcoholism.

DOI: 10.1111/acer.14158

pattern of activations in the FCC was associated with preserved behavioral performance in the AUD patients fulfilled the criteria for brain activation to be considered as compensatory (Davis et al., 2008). These findings highlight the preponderant role of the cerebellum in functional reorganization and compensatory mechanisms within the brain of AUD patients (Chanraud et al., 2011, 2013).

fMRI technique measures the blood oxygen level–dependent (BOLD) signal that indirectly reflects neuronal activity (Di and Biswal, 2012). Since glucose metabolism reflects synaptic activity (Rocher et al., 2003; Segobin et al., 2015) and indirectly the functional integrity of a brain region at rest, ^{18}F-2-fluoro-deoxy-glucose–positron emission tomography (FDG-PET) imaging may also allow the observation of cerebellar compensatory processes and provide complementary information about pathophysiological mechanisms occurring within the cerebellum of AUD patients. The contribution of cerebellar metabolism to cognitive and motor performances and its relationships with metabolism measured in other nodes of the FCC in AUD patients has never been studied. First insights can be found in a longitudinal study conducted in 2 alcoholic patients with the Wernicke–Korsakoff syndrome. At the onset of the disease, they presented cerebellar glucose hypermetabolism, together with severe ataxia (Fellgiebel et al., 2004). At follow-up, several months later, cerebellar metabolism had decreased and gait and balance had recovered, suggesting that hypermetabolism may reflect reorganization mechanisms and cerebellar plasticity.

The goals of the present study, conducted in AUD patients early in abstinence and control subjects, were (i) to examine cerebellar metabolism using optimized methodological procedures, (ii) to assess the relationships between cerebellar metabolism and hypometabolism of other brain regions in patients, and (iii) to assess the relationships between regional brain metabolism and neuropsychological performance of AUD patients. Most FDG-PET studies focused on hypometabolism in patients compared with controls; the novelty of the present study is to consider hypermetabolism. Given that the cerebellum did not seem to be hypometabolic in AUD (Ritz et al., 2015) and KS patients (Pitel et al., 2009) and that hypermetabolism was found in patients with the Wernicke–Korsakoff syndrome, we first expected to find cerebellar hypermetabolism in AUD patients compared to controls. Second, we hypothesized that this cerebellar hypermetabolism would correlate with hypometabolism affecting other nodes of the FCC. Third, we expected to find relationships between cerebellar metabolism and neuropsychological abilities related to the FCC (executive and motor performances but not episodic memory results).

MATERIALS AND METHODS

Participants

Thirty-two AUD patients and 23 healthy controls (HC) matched for age, education, and sex (Table 1) were included in the present study. The study protocol is the same as previously published (Ritz et al., 2015) and differs only in the number of subjects included as recruitment for the same study population continued. None of the participants had a history of neurological pathology, endocrinal or other infectious diseases (diabetes, HIV, and hepatitis as confirmed by the blood analysis), mental illness (psychiatric disorders assessed by the MINI [Mini-International Neuropsychiatric Interview]), or other forms of substance misuse or dependence (except tobacco, assessed by physicians; Table 1). None of them were under psychotropic medication (such as benzodiazepines used in alcohol withdrawal) that might have had an effect on their cerebral or cognitive functioning. All participants were informed about the study, approved by the local ethics committee of the Caen University Hospital (CPP Nord Ouest III no. IDRCB: 2011-A00495), prior to their inclusion, and provided their written informed consents.

AUD patients were recruited by clinicians while they were receiving withdrawal treatment as inpatients at Caen University Hospital. All patients met both criteria for alcohol dependence (DSM-IV) and criteria for AUD (DSM-5) for at least 5 years. At inclusion, none of the patients presented physical symptoms of alcohol withdrawal as assessed by Cushman's scale (Cushman et al., 1985). They were interviewed with the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT; Gache et al., 2005), a semistructured interview (Skinner, 1982), and questions accompanying the Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID; First and Gibbon, 2004) with measures regarding the duration of alcohol use (age of onset) and

Table 1. Main Features of the Participants

	AUD patients	Control subjects	*p*-Value
Number	32	23	
Men/women	27/5	19/4	0.84[a]
Smokers	25	6	<0.001
Age (years)	46.72 ± 9.12	44.65 ± 11.74	0.36
Range	34 to 66	31 to 55	
Education (years)	11.59 ± 2.04	11.74 ± 2.16	0.80
Range	9 to 16	9 to 15	
BEARNI (total cognitive score/22)	11.39 ± 3.66	18.25 ± 1.79	0.04*
Range	2 to 18.5	16 to 22	
AUDIT	31.12 ± 14.28	3.17 ± 1.72	<0.001*
Range	9 to 38	0 to 6	
Days of sobriety before inclusion	11.69 ± 5.21	–	–
Range	4 to 29		
Alcohol misuse (years)	23.06 ± 7.33	–	–
Range	5 to 43		
Number of withdrawals	3.12 ± 1.62	–	–
Range	1 to 8		
Cushman score	5.17 ± 2.11	–	–
Range	1 to 9		
Duration of alcohol withdrawal (days)	7.10 ± 4.96	–	–
Range	0[b] to 17		
Daily alcohol consumption (units)	18.87 ± 7.71	–	–
Range	0[c] to 32.6		

– data not available.

[a]Chi^2 (correction of Yates applied).

[b]Eight alcohol use disorder (AUD) patients did not take psychotropic medication during withdrawal.

[c]One AUD patient declared no alcohol consumption the month prior to treatment but had 21 days of psychotropic mediation for withdrawal from alcohol and a maximum Cushman scale at 4, suggesting very recent alcohol consumption.

*Significant difference between AUD patients and control participants at $p < 0.05$ (*t*-tests).

Data are shown as means ± standard deviation.

misuse (years since age of loss of control of alcohol consumption, allowing to determine the number of years), number of withdrawals (including the current withdrawal), and daily alcohol consumption over the month prior to treatment (in units, a standard drink corresponding to a beverage containing 10 g of pure alcohol). The highest Cushman score during withdrawal and the duration of withdrawal (in days, corresponding to the number of days of psychotropic medication) are also recorded and reported in Table 1. HC were recruited to match the AUD patients for sex, age, and education. All of the controls were interviewed with the AUDIT questionnaire (Gache et al., 2005) to ensure that they were not at risk of alcohol abuse or dependence (AUDIT < 7 for men and < 6 for women). None of the HC had neuropsychological impairments assessed by the Brief Examination of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments, especially designed to evaluate the cognitive and motor impairments in AUD (BEARNI; total cognitive score excluding the ataxia subtest, Ritz et al., 2015).

Brain Imaging Data Acquisition and Preprocessing

Each participant also underwent both MRI and PET examinations. The acquisition and preprocessing of the brain data were similar to those described in a previous study (Ritz et al., 2015).

Acquisition and Preprocessing of MRI Data. For each participant, a high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired on a Philips Achieva 3T scanner using a 3D fast-field echo sequence (sagittal; repetition time, 20 ms; echo time, 4.6 ms; flip angle, 10°; 180 slices; slice thickness, 1 mm; field of view, 256 × 256 mm^2; and matrix, 256 × 256).

MRI data sets were preprocessed using SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK). Briefly, raw MRI data were spatially normalized into the Montreal Neurological Institute (MNI) space (voxel size = 1.5 mm^3 and matrix = 121 × 145 × 121) and segmented into GM, white matter (WM), and cerebrospinal fluid (CSF). The normalized GM images were modulated by the Jacobian determinants to correct for nonlinear warping only, so that the resulting brain volumes were corrected for brain size. The segmented images (WM and CSF and normalization parameters estimated from this VBM protocol) were used for the preprocessing of the PET data.

The mask of GM tissue was obtained by averaging the GM images in MNI space of the control subjects and setting all voxels, where GM was greater than both WM and CSF, to 1 (i.e., (GM > WM) ∩ (GM > CSF) = 1). The resulting binary GM mask was applied to the PET data sets.

Acquisition and Preprocessing of PET Data. PET data were acquired using a Discovery RX VCT 64 PET-CT scanner (GE Healthcare) with a resolution of 3.76 × 3.76 × 4.9 mm^3 and axial field of view of 157 mm. Subjects had fasted for at least 6 hours before scanning and had been asked not to smoke on the day of the PET examination. To minimize anxiety, the PET procedure was explained in detail beforehand. The head was positioned on a headrest relative to the canthomeatal line and gently restrained with straps. FDG uptake was measured in the resting condition, with eyes closed, in a quiet and dark environment. Subjects were told to avoid focusing on any specific mental process during scanning. A catheter was inserted into a vein of the arm to inject the radiotracer. About 3 to 5 mci of FDG was injected as a bolus at time 0, and a 10-minute data acquisition period started 50 minutes postinjection that was preceded by the acquisition of a low-dose CT transmission scan (140 kV, 10 mA). Forty-seven planes were acquired with septa out (3D listmode data acquisition), and the image was reconstructed with ordinary Poisson–ordered-subset expectation maximization algorithm (OP-OSEM; 21 subsets, 2 iterations) using a voxel size of 1.95 × 1.95 × 3.2 mm (x, y, z). During data acquisition, head motion was continuously monitored with, and whenever necessary corrected according to, laser beams projected onto ink marks drawn on the forehead. Under the current clinical setup, and in the absence of a motion detection and quantification device, movements could not be corrected for at sinogram level. Only one 10-minute frame was acquired, and manufacturer's software and limitations did not allow further splitting of the listmode data for potential frame-by-frame realignment.

The PET data were first corrected for CSF and WM partial volume effects (PVEs) in GM, using the voxel-by-voxel "modified Müller-Gartner" method. To ensure that hypermetabolism is not the result of a wrong correction for partial volume effects, regional analyses were performed on the brain region showing hypermetabolism with and without partial volume correction (PVC; MANOVA, group × PVC). Using SPM12, the PVE-corrected PET data set was then coregistered (rigid-body coregistration) onto their respective native MRIs and normalized into the MNI space by reapplying the normalization parameters estimated from the VBM protocol described above (final voxel size = 2 mm^3 and matrix = 79 × 95 × 79).

To control for interindividual variations in PET measurements, semiquantitative normalization was performed in scaling the PET images with the mean PET value of the cerebellar mask (including only the cerebellar lobules III, IX, and X), described in detail in Ritz and colleagues (2015). Briefly, when the direct and absolute quantification of glucose metabolism cannot be conducted due to the absence of an arterial input function measurement, as in the present study, a reference region must be chosen to control for interindividual variations in PET measurements (Mevel et al., 2007) (i.e., for semiquantitative normalization). The choice of an inappropriate region may cause an artificial increase of metabolism in altered regions (Borghammer et al., 2008). According to Yakushev and colleagues (2008), an appropriate reference area should fulfill several criteria, the first of which is that activity in the reference region should be unaffected (or least affected) by the disease of interest. In the previous study (Ritz et al., 2015), we have identified the brain region with the best-preserved FDG uptake value compared to control subjects. Metabolism in most of the cerebellum (lobules III, IV, V, VII, VIII, IX, and X and vermis I, II, III, VIII, IX, and X) was not affected in AUD patients. The present study aimed at examining metabolism in the FCC, which includes specific cerebellar regions (vermis IV, V, and VI, and cerebellar neocortex lobules VII and VIII and Crus I and Crus II) (Kelly and Strick, 2003). In order not to bias the results of our subsequent analyses, we excluded those cerebellar regions from the reference region and only included the cerebellar lobules III, IX, and X for the semiquantitative normalization.

In previous studies conducted in AUD patients with Wernicke's encephalopathy or Korsakoff's syndrome, FDG-PET data were respectively semiquantitatively normalized by the postcentral gyrus or entire vermis (Fellgiebel et al., 2004; Pitel et al., 2009). In our previous study (Ritz et al., 2015), supplementary analyses were conducted to compare the coefficient of variation (COV) in the GM whole brain, the postcentral gyrus, and our proposed cerebellar reference region for semiquantitative normalization (cerebellum lobules III, IX, and X). The 2 groups (AUD patients vs. control subjects) × 3 masks (GM whole brain, postcentral gyrus, and cerebellum) ANOVA conducted on the coefficients of variation revealed significant effects of group, $F(1, 31) = 18.18$, $p < 0.001$, mask, $F(2, 62) = 66.32$, $p < 0.001$, and interaction between group and mask, $F(2, 62) = 10.45$, $p < 0.001$. Tukey's post hoc tests indicated (i) smaller COV in control subjects than AUD patients whatever the mask, (ii) smaller COV in the cerebellum than in both the GM whole brain and postcentral gyrus, which did not differ from each other, and (iii) similar variability in AUD patients and control subjects regarding the cerebellum (but between-group differences

for the 2 others masks, $p < 0.05$). Smaller COV in the cerebellum in the 2 groups compared with the other masks is in agreement with the criteria regarding low variability in the brain region of reference for quantitative normalization of PET data (Yakushev et al., 2008).

Finally, PET data were smoothed with a Gaussian kernel 10 mm full width at half maximum (FWHM) and the mask of GM tissue described above was applied to PET images before the statistical analyses.

Neuropsychological Examination

Each participant underwent a neuropsychological examination assessing executive functions, working memory, ataxia, and verbal episodic memory (Table 3).

Working Memory and Executive Functions. The verbal working memory was assessed by the verbal memory subtest of the Wechsler Memory Scale-III (digit forward and backward span task, standard score; Wechsler, 2001). Set-shifting was assessed with the number of perseverative responses on the Modified Card Sorting Test (Godefroy and GREFEX, 2008).

Motor Functions. Ataxia was assessed by the ataxia subtest of the BEARNI (Ritz et al., 2015). It requires participants to stand on each foot in turn for 30 seconds, first with eyes open, then with eyes closed. There are up to 2 trials per condition. For each condition, 2 points are awarded when participants perform the task successfully at the first trial, 1 point when they perform the task successfully at the second trial, and 0 points when they fail both trials (maximum score: 8 points).

Verbal Episodic Memory. Verbal memory was assessed by the delayed total recall of the French version of the Free and Cued Selective Reminding Test (Van der Linden and Collectif, 2004).

Statistical Analyses

To compare brain metabolism between patients and controls, preprocessed PET data were analyzed with SPM12 using the 2-sample *t*-test routine ($p < 0.05$; FWE-corrected, cluster size threshold = 200 mm^3). Both contrasts were assessed: (i) AUD patients > HC to highlight regional hypermetabolism in patients and (ii) AUD patients < HC in order to show regional hypometabolism in patients. Brain anatomical localization was carried out using the Brodmann atlas and the Automated Anatomical Labelling (AAL) software implemented in SPM12 (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

Measures of metabolism within brain regions showing hyper- and hypometabolism resulting from the between-group comparison described above were extracted for each AUD patient. Then, in the patient group, Pearson's correlations were conducted between regional hypermetabolism and hypometabolism.

For each participant, raw cognitive and motor measures were transformed into *z*-scores using the mean and standard deviation from the control subjects. The comparisons for cognitive and motor performances between AUD patients and controls were then performed with Student's *t*-tests.

Finally, the relationships between neuropsychological performances and regional metabolism (hyper- and hypometabolism) were examined in AUD patients with Pearson's correlations.

For all statistical analyses, the Bonferroni corrections were applied in order to prevent type I error.

RESULTS

Metabolic Abnormalities in AUD Patients

Results are displayed in Fig. 1. The contrast AUD patients > HC revealed hypermetabolism in the left lobule VIII of the cerebellum (MNI coordinates: −28, −54, −52).

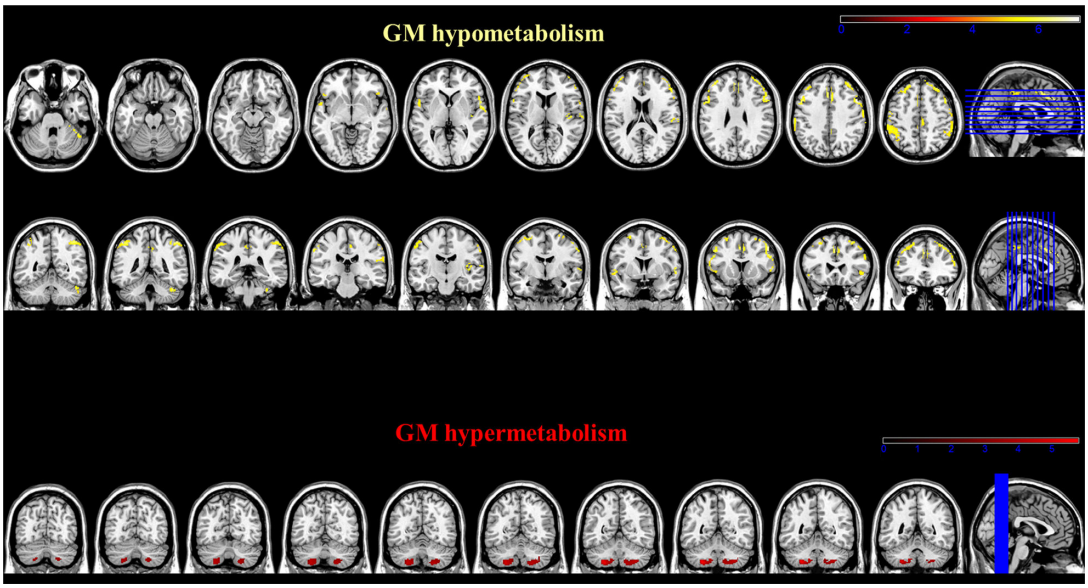


Fig. 1. Gray matter (GM) hypometabolism (in yellow) and hypermetabolism (in red) in alcohol use disorder (AUD) patients compared with healthy controls.

Complementary analyses revealed that this cerebellar cluster showing hypermetabolism was not significantly atrophied (AUD patients, MRI mean: 0.85 ± 0.06 mm^3; healthy controls, MRI mean: 0.84 ± 0.04 mm^3, $p = 0.65$). When a less stringent threshold was applied ($p < 0.001$ uncorrected for multiple comparison), hypermetabolism was found in the cerebellar lobule VIII of the cerebellum bilaterally. Since metabolic measures within these 2 clusters were not statistically different ($p = 0.21$), they were concatenated. The complementary analysis revealed no statistical difference between metabolism in this concatenated cluster and the left cerebellar lobule VIII ($p = 0.71$). Thus, further analyses were conducted using the metabolic measure in this concatenated cerebellar cluster.

Table 2. Relationships Between Cerebellar Hypermetabolism and Regional Hypometabolism

	FDG value of the cerebellar lobule VIII; *r* (*p*)
FDG value of brain regions with hypometabolism	
Left precentral cortex (BA 6)	−0.57 (0.001)
Right precentral cortex (BA 44 and 6)	−0.53 (0.002)
Superior frontal cortex bilaterally (BA 32)	−0.58 (0.001)
Parietal cortex including precuneus bilaterally (BA 40)	−0.58 (<0.001)

Only significant results at $p \leq 0.004$ (Bonferroni correction, 12 correlations between significant clusters for hypometabolism and hypermetabolism) are presented.

Regional analyses performed on the cerebellar lobule VIII with and without (PVC; MANOVA, group × PVC) revealed a significant effect of group (AUD > HC, $p < 0.05$), no significant effect of PVC ($p > 0.05$), and a significant interaction between group and PVC ($p < 0.05$; AUD > HC with PVC but not significant difference between AUD and HC without PVC). When FDG-PET data were semiquantitatively normalized by the entire vermis, hypermetabolism in the cerebellar lobule VIII remained significant in AUD compared with HC.

The contrast AUD patients < HC confirmed the hypometabolic profile classically observed in AUD patients with lower metabolism in the premotor cortex (BA 6), dorsolateral prefrontal cortex (BA 8, 9, and 46), parietal cortex (BA 40), inferior temporal gyrus, cingulate cortex (anterior and middle parts), left cerebellum (Crus I and Crus II, and lobules IV, V, and VI), and insula.

Relationships Between Hypermetabolism and Hypometabolism in AUD

In AUD patients, cerebellar hypermetabolism correlated with hypometabolism in the left and right precentral cortex (BA 6 and 44), superior frontal cortex (BA 32), and parietal cortex including the precuneus (BA 40) (significant after a

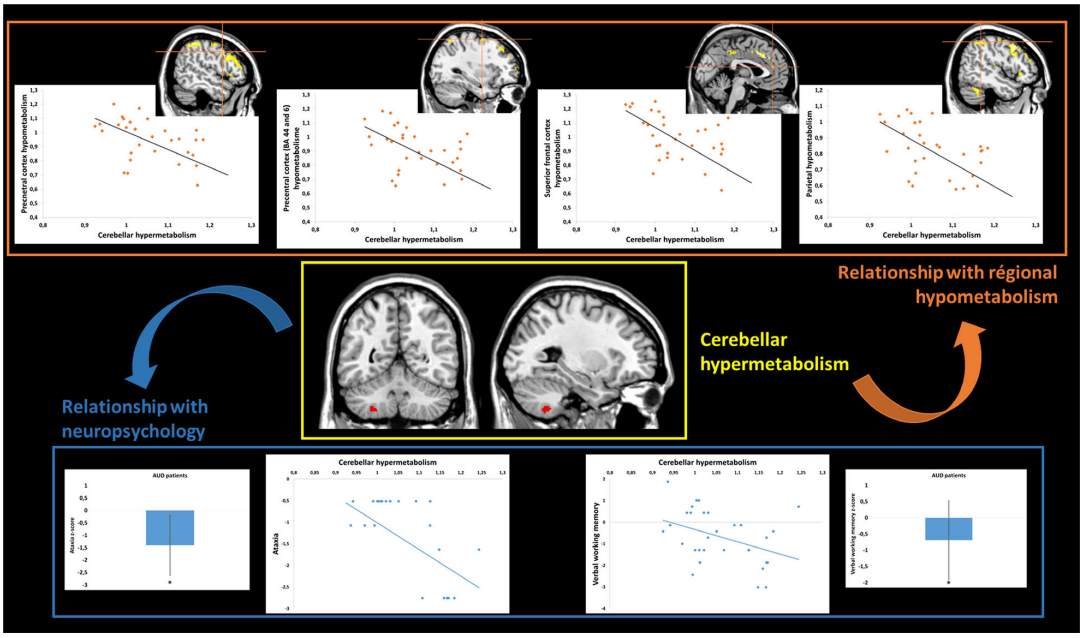


Fig. 2. Relationships between cerebellar hypermetabolism, regional hypometabolism, and neuropsychology in alcohol use disorder (AUD) patients. *Significantly impaired compared with controls ($p < 0.01$).

Table 3. Cognitive and Motor Performances of the Participants (*z*-Scores and Raw Data)

Cognitive functions	Tasks	AUD patients	Control subjects	*p*
Working memory and executive functions				
Verbal working memory	Verbal memory subtest of the WMS-III	−0.69 ± 1.21 *14.06 ± 4.20 (6 to 23)*	0.00 ± 1.00 *16.47 ± 3.47 (10 to 25)*	0.03*
Set-shifting	MCST, number of perseverative responses	−1.58 ± 2.86 *2.75 ± 3.31 (0 to 12)*	0.00 ± 1.00 *0.91 ± 1.16 (0 to 5)*	<0.001*,**
Motor functions				
Ataxia	BEARNI subtest	−1.40 ± 1.21 *2.41 ± 2.00 (0 to 6)*	0.00 ± 1.00 *4.91 ± 1.78(1 to 8)*	<0.001*,**
Verbal episodic memory				
Delayed verbal memory	Total recall of the FSCRT	−0.84 ± 2.98 *44.75 ± 6.37 (20 to 48)*	0.00 ± 1.00 *47.09 ± 1.68 (42 to 48)*	0.20

WMS, French version of the Wechsler Memory Scale; MCST, Modified Card Sorting Test; BEARNI, Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairment; FSCRT, Free and Cued Selective Reminding Test.

*Significant difference between alcohol use disorder (AUD) patients and control subjects at $p \leq 0.05$ (*t*-tests).

**Still significant after Bonferroni correction ($p \leq 0.01$).

Data are *z*-scores shown as mean *z*-score ± standard deviation. Data in italic are raw data shown as mean ± standard deviation (with range).

Bonferroni correction; all p values ≤ 0.004; Table 2 and Fig. 2).

Relationships Between Neuropsychological Performance and Metabolic Brain Abnormalities in AUD

Compared to control subjects, AUD patients had lower performance on the tasks assessing verbal working memory, set-shifting, and ataxia (Table 3). After a Bonferroni correction ($p \leq 0.01$), the differences remained significant only for ataxia and set-shifting. The 2 groups performed similarly on the delayed verbal memory test (Table 3).

Poor verbal working memory and motor performance correlated with hypermetabolism in the cerebellar lobule VIII (Table 4 and Fig. 2). Ataxia also correlated with hypometabolism in the right precentral gyrus (BA 44 and 6). None of the other neuropsychological measures correlated with brain metabolism. After a Bonferroni correction, only the correlation between ataxia and hypermetabolism in the cerebellar lobule VIII remained significant ($p < 0.007$ for 0.05 divided by 8 correlations; Table 4). The distribution of ataxia performance was nonnormal (Shapiro–Wilk's test; SW-W = 0.90, $p < 0.001$). When nonparametric correlations were computed, the relationship between ataxia and cerebellar hypermetabolism remained significant (Spearman's rho = −0.43, $p = 0.01$).

Table 4. Relationships Between Regional Metabolism and Neuropsychological Performance

	FDG value of the cerebellar lobule VIII (hypermetabolism)	FDG value of the right precentral gyrus (BA 44 and 6, hypometabolism)
Cognitive and motor functions		
Verbal working memory	−0.40*	0.23
Set-shifting	−0.33	0.10
Ataxia	−0.47*,**	0.37
Delayed verbal memory	−0.1	0.05

*Significant correlations at $p \leq 0.05$.

**Significant results after Bonferroni correction ($p \leq 0.007$; 8 correlations).

Results are shown as Pearson's correlations.

Effect of Substance Variables (Alcohol and Tobacco) on Metabolism Measures

When patients were compared according to their smoking status (current smokers vs. nonsmokers) with Mann–Whitney's tests, no effect of tobacco was found on metabolism measures after Bonferroni corrections ($p > 0.004$ for 0.05 divided by 13 significant clusters of metabolism).

None of the alcohol variables (AUDIT, days of sobriety before inclusion, alcohol misuse in years, number of withdrawal including the current withdrawal, the highest Cushman score during withdrawal, the duration of alcohol withdrawal in days, and the daily alcohol consumption in units the month prior to treatment) correlated with cortical and cerebellar metabolism after Bonferroni corrections ($p > 0.004$ for 0.05 divided by 13 significant clusters of metabolism).

When considering only the duration of alcohol withdrawal and without Bonferroni corrections ($p \leq 0.05$), correlations were observed with cerebellar hypermetabolism ($r = 0.50$, $p = 0.004$) and metabolism in the Crus I ($r = -0.37$, $p = 0.04$), premotor cortex ($r = -0.46$, $p = 0.008$), dorsolateral prefrontal cortex (3 clusters: $r = -0.39$, $p = 0.03$; $r = -0.44$, $p = 0.01$; and $r = -0.43$, $p = 0.02$), parietal cortex ($r = -0.44$, $p = 0.01$), and cingulate cortex (2 clusters: $r = -0.472$, $p = 0.02$ and $r = -0.39$, $p = 0.03$). The 2 most significant correlations (with cerebellar hypermetabolism and premotor cortex) are displayed in Fig. 3.

Regarding the number of days of sobriety (ranging from 4 to 29 days in our study), when AUD patients were split into 2 groups according to the criteria of Volkow and colleagues (1994) for rapid metabolism recovery (patients with less than 8 days of sobriety [$N = 6$] and patients with 8 to 29 days of sobriety [$N = 26$]), no significant differences were found on brain metabolism (Mann–Whitney's tests before [$p \leq 0.05$]

and after Bonferroni corrections [$p \leq 0.004$ for 0.05 divided by 13 significant clusters of metabolism]).

DISCUSSION

The novelty of the present study is to highlight hypermetabolism in the cerebellar lobule VIII bilaterally in AUD patients early in abstinence compared to controls (Fig. 2). This observation is in accordance with previous data showing an absence of hypometabolism in patients compared to HC as opposed to the severe GM structural abnormalities previously found in the cerebellum of AUD patients with KS (Pitel et al., 2009). Recently, cerebellar hypermetabolism has also been reported in other neurological diseases such as Huntington disease (Gaura et al., 2017), amyotrophic lateral sclerosis (Buhour et al., 2017; Cistaro et al., 2012), traumatic brain injury (Lupi et al., 2011), Parkinson's disease (Blum et al., 2018; Matthews et al., 2018), narcolepsy (Huang et al., 2018), and idiopathic REM sleep behavior disorder (Meles et al., 2018).

Hypermetabolism has sometimes been interpreted as being the result of methodological bias due to the wrong choice of a reference region for intensity normalization (Borghammer et al., 2008) or a wrong correction for partial volume effects in that region. Regarding the latter, regional analyses performed on the cerebellar lobule VIII with and without PVC showed that metabolic differences due to PVC alone were not significant, while group differences increased in significance when in interaction with PVC. Our previous study (Ritz et al., 2015) explicitly addresses the choice of a reference region for our data. The cerebellar vermis, which has been used as a reference region for normalization of data collected in Korsakoff's syndrome (Pitel et al., 2009), could be an equally appropriate region. Such a hypothesis was also tested, and the loci of the observed hypermetabolism in AUD patients compared to healthy controls remained unchanged and equally significant (FWE, $p < 0.05$). These data therefore suggest that cerebellar hypermetabolism seems to reflect altered functional mechanism inherent to AUD pathology rather than an artefactual measurement due to the underlying methodology. However, further studies including quantitative data from a larger sample and using an arterial input function are required to confirm our findings.

Cerebellar hypermetabolism has also occasionally been considered as reflecting a compensatory activity to maintain cognitive abilities (Blum et al., 2018), which is in line with the fMRI investigations that indicated functional reorganization involving the recruitment of additional cerebellar activations in AUD patients without cognitive deficits (Chanraud et al., 2013). According to Davis and colleagues (2008), to be interpreted as compensatory, abnormal brain activity, defined as activity that is unaffected in a control group, must first increase in the supposed compensatory region, while it decreases in the damaged regions. Second, this increased activity must be associated with preserved level of performance. Regarding the first criterion, the present study found, in AUD patients, relationships between cerebellar hypermetabolism and hypometabolism in the premotor and middle frontal cortices, which form part of the motor and executive loops of the FCC, respectively (Kelly and Strick, 2003; Zahr et al., 2010) (Fig. 2). A similar pattern of relationships has also been observed in a study of MCI patients with hypermetabolism in the occipital cortex being interpreted as compensatory for reduced metabolism in the temporoparietal association areas (Ashraf et al., 2015). However, with respect to the second criterion, the abnormal pattern of glucose metabolism within the cerebellum, the premotor and prefrontal cortices, and the parietal lobe was not associated with preserved cognitive and motor performances in the AUD group. In addition, higher glucose uptake in the cerebellar lobule VIII correlated with more severe cognitive and motor deficits (Fig. 2). Cerebellar hypermetabolism was also related to the severity of motor deficits in patients with the

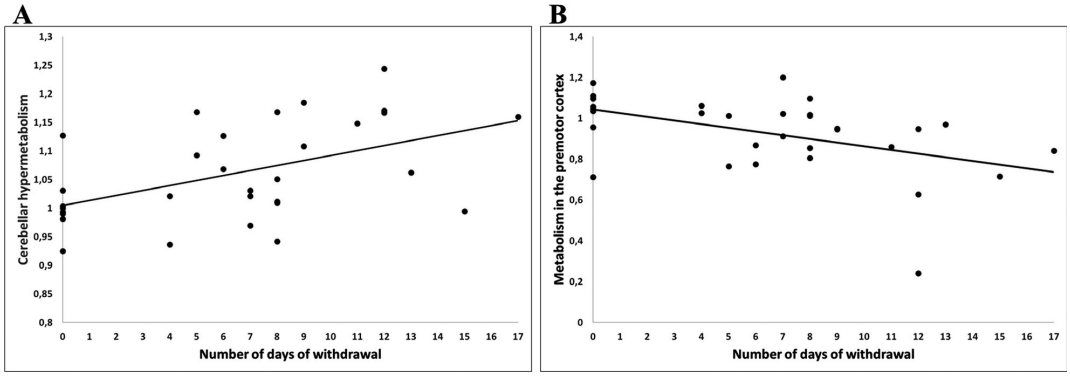


Fig. 3. Plots of the most significant correlations between the duration of alcohol withdrawal and metabolism in the cerebellum and premotor cortex. (**A**) Longer withdrawal correlates with more severe cerebellar hypermetabolism. (**B**) Longer withdrawal correlates with more severe hypometabolism in the premotor cortex.

Wernicke–Korsakoff syndrome (Fellgiebel et al., 2004) and early Huntington's disease (Gaura et al., 2017), as well as to the severity of the trauma and the outcome of the patients (Lupi et al., 2011). The modifications of cerebellar metabolism observed in the present study in recently detoxified AUD patients are unlikely to reflect compensatory mechanisms but rather maladaptive plasticity (Buhour et al., 2017; Cistaro et al., 2012; Fellgiebel et al., 2004; Gaura et al., 2017; Lupi et al., 2011).

Cerebellar hypermetabolism could thus be considered as a nonspecific index of brain suffering (Lupi et al., 2011) in accordance with the neuron–glia model (Magistretti, 2000; Nehlig and Coles, 2007). According to this model, glucose is metabolized not only in neurons, accounting for 60% of glucose uptake, but also in astrocytes, accounting for 10 to 15% of total brain energy needs. Glucose metabolism, under basal and normal conditions, provides energy used in the synthesis of neurotransmitters, specifically glutamate (the neurotransmitter responsible for 80 to 90% of brain synapses; Sibson et al., 1998), and thus reflects synaptic activity (Jueptner and Weiller, 1995). Under glutamate excess, perturbation of this biological process might lead to increased glucose metabolism (Cistaro et al., 2012). Since chronic alcohol consumption disrupts and inhibits glutamatergic neurotransmission, withdrawal from alcohol results in excessive glutamate release (Lovinger, 1993; Tsai and Coyle, 1998). The fact that AUD patients included in our study were early in abstinence and recently weaned off alcohol could explain the observed increase in glucose metabolism found in the cerebellum. However, none of the alcohol variables measured in the present study and reflecting duration and severity of withdrawal or dependence seemed to be related to the cerebellar hypermetabolism. This apparent absence of relationship could be explained by the fact that the Cushman score and the number of days of benzodiazepine prescription are indirect measures of increased glutamatergic activity. The combination of alcohol and smoking, frequently reported in AUD, could also have deleterious effects on brain metabolism (Durazzo et al., 2007). It is difficult to disentangle the effect of chronic alcohol consumption from that of tobacco based on the present study since AUD patients were predominantly smokers, while HC were predominantly nonsmokers. Nevertheless, we found that smoker AUD did not differ from nonsmoker AUD on brain measures of metabolism. In addition, the acute effects of tobacco were controlled to the best extent possible as participants were asked not to smoke for at least 6 hours before the PET examination. Even though nonsmoker AUD patients are not really representative of the clinical population, a longitudinal study of these specific patients would allow tracking the changes in cerebellar metabolism in the course of the recovery while controlling for the effect of tobacco (Volkow et al., 1994). Clinically, from our experience, it is difficult to find AUD patients who do not smoke and would represent a "pure" cohort of AUD patients. Similarly, it is difficult to find matching controls who smoke as heavily as AUD patients do.

Discrepancies found between the present results potentially reflecting maladaptive plasticity and previous fMRI studies suggesting compensatory mechanisms within the cerebellum (Chanraud et al., 2013) could be explained, first, by different modalities of imaging used (task-related activation in fMRI vs. metabolism at rest) and second, by the clinical features of the sample population. In the present study, AUD patients were recently detoxified and had impaired cognitive and motor performances, whereas in previous fMRI studies, patients had a longer length of abstinence and presented preserved levels of performance, which is relevant for fMRI data interpretation but not classically observed in neuropsychological investigations of AUD patients.

As expected, hypometabolism in the frontal cortices correlated with ataxia, emphasizing the role of frontal dysfunction in motor impairments observed in AUD patients. More specifically, metabolic alteration of frontal regions involved in the motor loop of the FCC would not allow compensating for the executive loop, thereby resulting in executive and motor impairments (Chanraud et al., 2011).

As in the PET study of Volkow and colleagues (1992), our data enabled us to describe the metabolic profile of AUD inpatients early in abstinence and with neuropsychological impairments. The present study even goes further since it describes specific brain–behavior relationships. Further investigations are now required to examine recovery of brain metabolism, particularly the changes in cerebellar metabolism over the course of abstinence. We can hypothesize that a study combining imaging and neuropsychological examinations would allow the observation of the metabolic recovery characterized by decreased cerebellar metabolism together with increased cortical metabolism as well as cognitive and motor results until the return to normal levels of metabolism and performance.

To conclude, our findings revealed, in AUD patients early in abstinence, hypermetabolism (higher glucose uptake than in controls) in the cerebellar lobule VIII, which correlated with hypometabolism in the parietal and frontal cortices as well as with lower motor and cognitive functions. This specific brain–behavior relationship that does not fulfill the criteria for brain compensatory processes (Davis et al., 2008), may reflect the involvement of different pathological mechanisms occurring in the FCC, leading to a maladaptive plasticity phenomenon. Further studies, including other imaging modalities (resting-state fMRI and DTI) and longitudinal follow-up of AUD patients, are required to examine the contribution of structural and functional connectivity alterations in the cerebellar hypermetabolism and the changes in these pathological mechanisms with abstinence or relapse.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the French

National Agency for Research (ANR) Postdoc Return (Retour Post-Doctorants, PDOC) program, the Regional Council of Lower Normandy, and the Mission Interministerielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

Ashraf A, Fan Z, Brooks DJ, Edison P (2015) Cortical hypermetabolism in MCI subjects: a compensatory mechanism? Eur J Nucl Med Mol Imaging 42:447–458.

Blum D, la Fougère C, Pilotto A, Maetzler W, Berg D, Reimold M, Liepelt-Scarfone I (2018) Hypermetabolism in the cerebellum and brainstem and cortical hypometabolism are independently associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 45:2387–2395.

Borghammer P, Jonsdottir KY, Cumming P, Ostergaard K, Vang K, Ashkanian M, Vafaee M, Iversen P, Gjedde A (2008) Normalization in PET group comparison studies–the importance of a valid reference region. NeuroImage 40:529–540.

Buhour M-S, Doidy F, Mondou A, Pélerin A, Carluer L, Eustache F, Viader F, Desgranges B (2017) Voxel-based mapping of grey matter volume and glucose metabolism profiles in amyotrophic lateral sclerosis. EJNMMI Res 7:21.

Cardenas VA, Studholme C, Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ (2007) Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. NeuroImage 34:879–887.

Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin H-J, Reynaud M, Martinot J-L (2007) Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. Neuropsychopharmacology 32:429–438.

Chanraud S, Pitel A-L, Müller-Oehring EM, Pfefferbaum A, Sullivan EV (2013) Remapping the brain to compensate for impairment in recovering alcoholics. Cereb Cortex 23:97–104.

Chanraud S, Pitel A-L, Pfefferbaum A, Sullivan EV (2011) Disruption of functional connectivity of the default-mode network in alcoholism. Cereb Cortex 21:2272–2281.

Chanraud S, Pitel AL, Rohlfing T, Pfefferbaum A, Sullivan EV (2010) Dual tasking and working memory in alcoholism: relation to frontocerebellar circuitry. Neuropsychopharmacology 35:1868–1878.

Cistaro A, Valentini MC, Chiò A, Nobili F, Calvo A, Moglia C, Montuschi A, Morbelli S, Salmaso D, Fania P, Carrara G, Pagani M (2012) Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis: a FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. Eur J Nucl Med Mol Imaging 39:251–259.

Cushman P Jr, Forbes R, Lerner W, Stewart M (1985) Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. Alcohol Clin Exp Res 9:103–108.

Dao-Castellana M, Samson Y, Legault F, Martinot J, Aubin H, Crouzel C, Feldman L, Barrucand D, Rancurel G, Feline A (1998) Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. Psychol Med 28:1039–1048.

Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R (2008) Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. Cereb Cortex 18:1201–1209.

Desmond JE, Chen SHA, DeRosa E, Pryor MR, Pfefferbaum A, Sullivan EV (2003) Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. NeuroImage 19:1510–1520.

Di X, Biswal BB, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012) Metabolic brain covariant networks as revealed by FDG-PET with reference to resting-state fMRI networks. Brain Connect 2:275–283.

Durazzo TC, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ (2007) The neurobiological and neurocognitive consequences of chronic cigarette smoking in alcohol use disorders. Alcohol Alcohol 42:174–185.

Fellgiebel A, Siessmeier T, Winterer G, Lüddens H, Mann K, Schmidt LG, Bartenstein P (2004) Increased cerebellar PET glucose metabolism corresponds to ataxia in Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol 39:150–153.

First MB, Gibbon M (2004) The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II). In: Comprehensive Handbook of Psychological Assessment, Vol. 2: Personality Assessment, pp 134–143. John Wiley & Sons Inc, Hoboken, NJ.

Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, Daeppen J-B (2005) The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. Alcohol Clin Exp Res 29:2001–2007.

Gaura V, Lavisse S, Payoux P, Goldman S, Verny C, Krystkowiak P, Damier P, Supiot F, Bachoud-Levi A-C, Remy P (2017) Association between motor symptoms and brain metabolism in early huntington disease. JAMA Neurol 74:1088–1096.

Gilman S, Adams K, Koeppe RA, Berent S, Kluin KJ, Modell JG, Kroll P, Brunberg JA (1990) Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. Ann Neurol 28:775–785.

Godefroy O, GREFEX (2008) Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : Evaluation en pratique clinique. Solal Editeurs, Paris, France.

Huang Y-S, Hsiao I-T, Liu F-Y, Hwang F-M, Lin K-L, Huang W-C, Guilleminault C (2018) Neurocognition, sleep, and PET findings in type 2 vs type 1 narcolepsy. Neurology 90:e1478–e1487.

Jueptner M, Weiller C (1995) Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. NeuroImage 2:148–156.

Kelly RM, Strick PL (2003) Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. J Neurosci 23:8432–8444.

Lovinger DM (1993) Excitotoxicity and alcohol-related brain damage. Alcohol Clin Exp Res 17:19–27.

Lupi A, Bertagnoni G, Borghero A, Salgarello M, Zanco P (2011) Relative hypermetabolism of vermis cerebelli in traumatic brain injured patients studied with 18FDG PET: a descriptor of brain damage and a possible predictor of outcome. Curr Radiopharm 4:167–175.

Magistretti PJ (2000) Cellular bases of functional brain imaging: insights from neuron-glia metabolic coupling. Brain Res 886:108–112.

Matthews DC, Lerman H, Lukic A, Andrews RD, Mirelman A, Wernick MN, Giladi N, Strother SC, Evans KC, Cedarbaum JM, Even-Sapir E (2018) FDG PET Parkinson's disease-related pattern as a biomarker for clinical trials in early stage disease. Neuroimage Clin 20:572–579.

Meles SK, Renken RJ, Janzen A, Vadasz D, Pagani M, Arnaldi D, Morbelli S, Nobili F, Mayer G, Leenders KL, Oertel WH, REMPET Study Group (2018) The metabolic pattern of idiopathic REM sleep behavior disorder reflects early-stage parkinson disease. J Nucl Med 59:1437–1444.

Mevel K, Desgranges B, Baron J-C, Landeau B, De la Sayette V, Viader F, Eustache F, Chételat G (2007) Detecting hippocampal hypometabolism in Mild Cognitive Impairment using automatic voxel-based approaches. NeuroImage 37:18–25.

Nehlig A, Coles JA (2007) Cellular pathways of energy metabolism in the brain: is glucose used by neurons or astrocytes? Glia 55:1238–1250.

Pitel A-L, Aupée A-M, Chételat G, Mézenge F, Beaunieux H, de la Sayette V, Viader F, Baron J-C, Eustache F, Desgranges B (2009) Morphological and glucose metabolism abnormalities in alcoholic Korsakoff's syndrome: group comparisons and individual analyses. PLoS ONE 4:e7748.

Pitel A-L, Chételat G, Le Berre AP, Desgranges B, Eustache F, Beaunieux H (2012) Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. Neurology 78:1330–1333.

Ritz L, Segobin S, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL (2015) Direct voxel-based comparisons between grey

matter shrinkage and glucose hypometabolism in chronic alcoholism. J Cereb Blood Flow Metab 36:1625–1640.

Rocher AB, Chapon F, Blaizot X, Baron J-C, Chavoix C (2003) Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. NeuroImage 20:1894–1898.

Segobin S, La Joie R, Ritz L, Beaunieux H, Desgranges B, Chételat G, Pitel AL, Eustache F (2015) FDG-PET contributions to the pathophysiology of memory impairment. Neuropsychol Rev.

Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG (1998) Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. Proc Natl Acad Sci U S A 95:316–321.

Skinner HA (1982) Development and Validation of a Lifetime Alcohol Consumption Assessment Procedure. Alcoholism and Drug Addiction Research Foundation, Toronto, Canada.

Sullivan EV (2003) Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 27:1409–1419.

Tsai G, Coyle JT (1998) The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. Annu Rev Med 49:173–184.

Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. NeuroImage 15:273–289.

Van der Linden M, Collectif (2004) L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique. Solal Editeurs, Paris, France.

Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Burr G, Pascani K, Dewey SL, Wolf AP (1992) Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. Am J Psychiatry 149:1016–1022.

Volkow ND, Wang GJ, Hitzemann R, Fowler JS, Overall JE, Burr G, Wolf AP (1994) Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. Am J Psychiatry 151:178–183.

Wang GJ, Volkow ND, Roque CT, Cestaro VL, Hitzemann RJ, Cantos EL, Levy AV, Dhawan AP (1993) Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychologic testing. Radiology 186:59–65.

Wechsler D (2001) MEM-III, Échelle clinique de mémoire de Wechsler: Manuel. les Éd. du Centre de psychologie appliquée, Paris, France.

Yakushev I, Landvogt C, Buchholz H-G, Fellgiebel A, Hammers A, Scheurich A, Schmidtmann I, Gerhard A, Schreckenberger M, Bartenstein P (2008) Choice of reference area in studies of Alzheimer's disease using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18. Psychiatry Res 164:143–153.

Zahr NM (2014) Structural and microstructral imaging of the brain in alcohol use disorders. Handb Clin Neurol 125:275–290.

Zahr NM, Pitel A-L, Chanraud S, Sullivan EV (2010) Contributions of studies on alcohol use disorders to understanding cerebellar function. Neuropsychol Rev 20:280–289.

6.2.3. Le Berre et al., 2019, The Oxford Handbook of Adult Cognitive Disorders.

OUP • UNCORRECTED PROOF

CHAPTER

15 Alcohol Use Disorder

Permanent and Transient Effects on the Brain and Neuropsychological Functions

Anne-Pascale Le Berre, Alice Laniepce, Shailendra Segobin, Anne-Lise Pitel, *and* Edith V. Sullivan

Abstract

Alcohol is a psychoactive substance consumed worldwide and directly responsible or at least contributing to the development of diseases such as alcohol use disorder (AUD), cirrhosis, fetal alcohol syndrome, cancer, and cardiovascular diseases. The past decades of research have revealed brain structural and functional abnormalities associated with mild to moderate cognitive impairment in recently detoxified AUD patients. Such functional compromise can be detectable even before the development of more chronic and severe neurological complications such as Korsakoff's syndrome (KS) and alcohol-related dementia (ARD). Excessive alcohol consumption results in impairment in attention, executive functions, memory, visuospatial and motor skills, as well as deficits in metamemory processes, emotion recognition, and theory of mind abilities. As a consequence, early in abstinence, some AUD patients may not be cognitively able to benefit from therapies and could be at risk to relapse because cognitive impairment hampers efficient decision-making, motivation to change, and learning skills, in addition to challenging emotional and interpersonal interactions. This chapter describes the alcohol-related cognitive impairment observed in recently detoxified AUD patients. It then discusses potential cognitive recovery or persistence of these deficits with prolonged abstinence and their clinical implications in terms of treatment and abstinence or relapse. The specificity of the AUD cognitive and motor profile is contrasted with alcohol-related neurological complications (i.e., KS and ARD) and other neurocognitive disorders (i.e., Alzheimer's disease and frontotemporal dementia). Finally, structural and functional brain abnormalities as well as their relationship with neuropsychological impairments are presented.

Keywords: alcohol use disorder, brain abnormalities, cognitive dysfunction, alcohol dependence, neuropsychological impairments, memory deficits, metacognition, alcohol treatment, relapse, differential diagnosis

Alcohol Use Disorder in Adults

Alcohol is a psychoactive substance consumed worldwide that can result in maladaptive use patterns. The fourth edition of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994) defined alcohol abuse as repeated use despite recurrent adverse consequences, with clinically significant distress or impairment of social or occupational functioning, as manifested by failure to fulfill major role obligations, repeated exposure hazards, legal difficulties, and social and interpersonal problems. Alcohol dependence was considered as alcohol abuse combined with tolerance, withdrawal, and an uncontrollable drive to drink. Alcohol dependence was defined by behaviors including neglecting life activities, spending an inordinate amount of time drinking or recovering from drinking, and continuing to consume alcohol despite alcohol-related physiological or physical problems. The DSM-5 (American

0004265854.INDD 302 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:25 PM

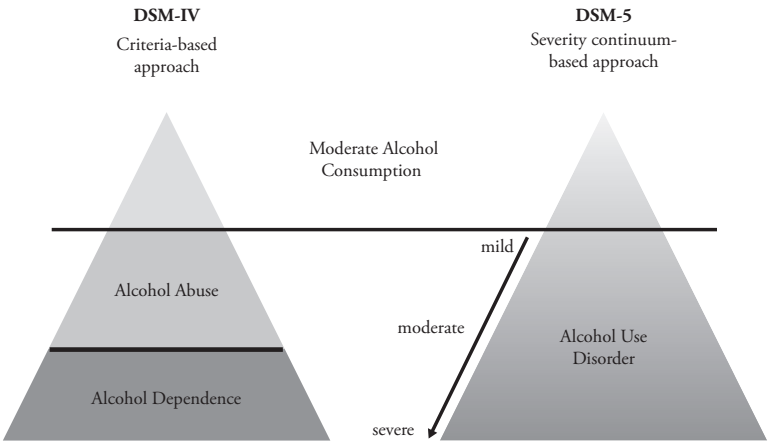


Figure 15.1 From alcohol abuse and dependence (DSM- IV) to alcohol use disorder (DSM-5). A visual depiction of two conceptual approaches to diagnosis: Although many signs and symptoms are similar across DSM-IV and DSM-5, the approaches are not perfectly parallel.

Psychiatric Association, 2013) now refers to alcohol use disorder (AUD), which is characterized as a spectrum of symptoms, including alcohol abuse and dependence classified as mild, moderate, and severe depending on the number of criteria presented (2 or 3 criteria: mild AUD; 4 or 5 criteria: moderate AUD; 6–11: severe AUD) (Figure 15.1; see https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/dsmfact-sheet/dsmfact.pdf). This chapter reviews studies on brain and cognitive dysfunction in recently detoxified men and women suffering from alcohol dependence as previously defined with DSM-IV criteria. After the DSM-5 was introduced in 2013, studies have typically used the diagnosis of AUD to supplant the earlier diagnostic scheme. It is likely that moderate to severe AUD determined with DSM-5 criteria is equivalent to alcohol dependence diagnosed with DSM-IV. For convention, we use the term AUD to refer to alcohol dependence and alcohol use disorder throughout the chapter.

In France, 5 million people engage in hazardous drinking, and 2 million are dependent (Expertise Collective de l'Inserm, 2003). In the United States, 5.1 million adults, aged 18 years or older (6.2 percent), have AUD (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. n.d.). The cost of AUD for Europe is 349 billion euros, which is approximately three times the cost of dementia (105 billion euros) and approximately five times that of stroke (64 billion euros) (Effertz & Mann, 2013). In 2010, alcohol misuse cost the United States an estimated $249 billion (Sacks, Gonzales, Bouchery, Tomedi, & Brewer, 2015). Worldwide, alcohol is the third most common risk factor for morbidity after high blood pressure and tobacco use (Moller, 2013). Alcohol is the direct cause of more than 60 diseases (AUD, cirrhosis, psychosis, fetal alcohol syndrome, etc.; World Health Organization, 2014) and contributes to the development of more than 200 others (cancer, cardiovascular diseases, pancreatitis, liver disease, etc.; Moller, 2013). Life expectancy is reduced by 20 years for an alcohol-dependent person (John et al., 2013). An estimated 88,000 people (approximately 62,000 men and 26,000 women) die from alcohol-related causes annually in the United States (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. n.d.).

The harmful effects of chronic and excessive alcohol consumption on brain structure and function have long been considered solely through the lens of Korsakoff's syndrome (KS). With the introduction of the classification "alcohol-induced neurocognitive disorders," the DSM-5 recognized the past several decades of research showing that alcohol-related cognitive and motor deficits and brain abnormalities develop well before the onset of the severe and debilitating neurological complication of KS (Kopelman, Thomson, Guerrini, & Marshall, 2009; Pitel et al., 2008; Thomson, Guerrini, & Marshall, 2012; Zahr, Kaufman, & Harper, 2011). This chapter focuses on the brain dysfunction observed in non-Korsakoff AUD patients after alcohol detoxification. (For an in-depth review of KS, see Chapter 33, this volume.) Alcohol-related neuropsychological impairments in recently detoxified patients with AUD as well as potential cognitive recovery with sustained abstinence from alcohol are first described, with

0004265854.INDD 303 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:25 PM

particular attention paid to the clinical implications for alcohol treatment. The specificity of the cognitive and motor profile compared with alcohol-related neurological complications and other neurocognitive disorders is also considered. The importance of neuropsychological screening and the tools available are reviewed. Then, structural and functional brain abnormalities, as well as their relationship with neuropsychological impairments, are presented.

Neuropsychological Impairments in Alcohol Use Disorder

Neuropsychological investigations revealed that after alcohol detoxification and early in abstinence, 50–80 percent of AUD patients present with cognitive and motor impairments characterized by a significant heterogeneity in the pattern and the severity of deficits (Ihara, Berrios, & London, 2000; Oscar-Berman et al., 2014; Petit et al., 2017). Selective neuropsychological domains such as global cognitive functioning, motor and executive functions, memory, visuospatial abilities, and social cognition could be impaired (Le Berre, Fama, & Sullivan, 2017; Oscar-Berman et al., 2014) and may be partially or totally recovered with sobriety (Stavro, Pelletier, & Potvin, 2013). Several factors contributing to the heterogeneity of cognitive impairments in AUD were identified; the main contribution is alcohol history, including the total amount of alcohol consumed over a lifetime (Ryback, 1971), recent alcohol consumption (Beatty, Tivis, Stott, Nixon, & Parsons, 2000; Zinn, Stein, & Swartzwelder, 2004), and duration of AUD (Sullivan, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2000). Moreover, studies reported the contribution of the number of withdrawals (Duka, Townshend, Collier, & Stephens, 2003; Loeber et al., 2010), length of sobriety (Zinn et al., 2004), malnutrition (Fama et al., 2017; Pitel et al., 2011; Ritz, Coulbault, et al., 2016), and biological factors such as liver complications and thiamine deficiencies (Fama et al., 2017; Ritz, Coulbault, et al., 2016) to the presence and profile of functional impairments.

Attentional, Executive Functions, and Working Memory

Investigations on attention are often contradictory. One source of differences likely is attributable to differences in assessment of attentional functions in AUD. In one report, processing speed was observed as preserved in recently detoxified AUD patients and measured in several ways using the time required to perform Part A of the Trail Making Test, the color-naming part of the Stroop task, Part A of the Hayling Test, and the latency time on the Tower of London test (Noel et al., 2001). By contrast, other studies reported that AUD patients with short- or long-term abstinence were slower than controls on Part A of the Trail Making Test (Zinn et al., 2004) and the color-naming part of the Stroop Task (Nowakowska-Domagala, Jablkowska-Gorecka, Mokros, Koprowicz, & Pietras, 2017). Sustained attention (Beatty, Katzung, Moreland, & Nixon, 1995) and selective attention (Tedstone & Coyle, 2004) seem to be preserved, but it is not the case for divided attention (Tedstone & Coyle, 2004).

The most frequently observed alcohol-related cognitive impairment is executive dysfunction (Brion, D'Hondt, Pitel et al., 2017; Ihara et al., 2000). Executive abilities refer to multiple higher order cognitive functions involved in the self-regulation of goal-directed behavior and in facilitating accommodation to new situations. As a group, AUD patients exhibit compromised performance on Trail Making Test Part B, which assesses flexibility and set shifting (Loeber et al., 2010; Moriyama et al., 2002; Noel et al., 2001, 2012; Oscar-Berman et al., 2009; Zinn et al., 2004). Perseverations noted on the Wisconsin Card Sorting Test indicate an inability to conceptualize, be flexible, and inhibit automatic response (Chanraud et al., 2007; Fama, Pfefferbaum, & Sullivan, 2004; Oscar-Berman et al., 2009; Ratti, Bo, Giardini, & Soragna, 2002; Sullivan et al., 1993). Inhibition deficits are also found in AUD patients, who perform lower than healthy controls on the inhibition parts of the Hayling test (verbal inhibition; Noel et al., 2001, 2012) and the Stroop test (visual inhibition; (Noel et al., 2001, 2012; Pitel et al., 2007; Pitel, Witkowski, et al., 2007; Ratti et al., 2002; Schulte, Muller-Oehring, Sullivan, & Pfefferbaum, 2012; Tedstone & Coyle, 2004). Impaired inhibition and flexibility may contribute to the difficulties observed in AUD patients on the Tower of London test, which evaluates planning abilities. Consistent results were found with a battery of executive tests suggested to have ecological validity, the Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (Moriyama et al., 2002). Using verbal and nonverbal fluency tasks, deficits in organization and self-generation of strategies can be observed in AUD (Fama et al., 2004; Oscar-Berman et al., 2009; Pitel, Beaunieux, et al., 2007). Also, updating abilities evaluated with *n*-back tasks are impaired in AUD (Noel et al., 2001, 2012; Pitel, Beaunieux, et al., 2007).

Executive functions are implicated in working memory, a short-term memory system that enables

0004265854.INDD 304 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:25 PM

temporary storage and manipulation of the information necessary for complex cognitive tasks such as performing mental arithmetic, holding information online to complete expression of a thought, learning, and reasoning. This temporary storage system is composed of a central executive (equivalent to executive functions) and three slaves systems (Baddeley & Hitch, 1974), which are compromised by chronic and excessive alcohol consumption for both verbal and nonverbal information (Beatty et al., 1995; Kopera et al., 2012; Pitel, Beaunieux, et al., 2007; Sullivan, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2000). Long-term abstinence has resulted in improved short-term memory capacities in AUD patients using verbal and nonverbal Brown–Peterson distractor test and immediate recall of verbal (stories and paired associate) and nonverbal (drawings) tasks of the Wechsler Memory Scale (Sullivan, Rosenbloom, Lim, & Pfefferbaum, 2000).

Cognitive recovery may take place with sustained abstinence from alcohol consumption within the first year of sobriety (Stavro et al., 2013). Results of investigations on recovery in AUD differ depending on the length of abstinence and the cognitive function targeted (Petit et al., 2017). Consistent with spontaneous recovery, the greatest improvement of cognitive functions occurs during the first month after alcohol detoxification (Bartsch et al., 2007; Kish, Hagen, Woody, & Harvey, 1980; Loeber et al., 2009; Manning et al., 2008). Further improvements, however, can emerge with long-term abstinence. For example, AUD patients showed improved Trail Making Test performance (Parts A and B) during the first year of abstinence (O'Leary, Radford, Chaney, & Schau, 1977), and they showed no deficit compared to controls on tests of attention, flexibility, abstraction, or working memory after 6 or 7 years of sobriety (Fein, Torres, Price, & Di Sclafani, 2006).

A critical factor possibly modulating recovery is the number of previous detoxifications (Loeber et al., 2010). AUD patients with fewer than two previous detoxifications had improved set shifting and flexibility (assessed with the Trail Making Test Part B and the Wisconsin Card Sorting Test) and performed better than AUD patients with more than two detoxifications. Another study suggested that recovery following 6 months of sobriety was associated with normal performance on tests of inhibition, flexibility, and updating (Pitel et al., 2009). Such recovery was not observed in subsequent relapsers—that is, AUD patients were considered relapsers as soon as they had a single drink during the follow-up. These relapsers achieved even lower flexibility performance at follow-up than early in abstinence. Several reports suggest, however, that executive deficits can persist even with abstinence (Munro, Saxton, & Butters, 2000), notably in older AUD patients.

Memory

Memory is a complex function comprising multiple components and processes, and it entails information encoding, storage, and retrieval (Squire, 1992; Tulving, 1985). Chronic and excessive alcohol consumption is associated with short- and long-term memory deficits (Noel et al., 2012; Pitel, Beaunieux, et al., 2007).

EPISODIC MEMORY

Episodic memory is currently described as the memory system in charge of the encoding, storage, and retrieval of personally experienced events, associated with a precise spatial and temporal context of encoding. Episodic memory enables the conscious recollection of personal events from one's past and the mental projection of anticipated events into one's subjective future (Wheeler, Stuss, & Tulving, 1997). Recollection of episodic events includes autonoetic awareness, which is the impression of re-experienced or reliving the past and mentally traveling back in subjective time (Tulving, 2001). Episodic memory has been investigated with classical learning tasks including verbal (e.g., learning a list of words) and nonverbal information (e.g., face–name associations and delayed recall of a complex figure, symbols, visual location, or visual pattern; Kopera et al., 2012). Impaired performance in AUD patients compared to controls commonly occurs because of retrieval difficulties related to a decrease in capacity to generate spontaneous learning strategies (Noel et al., 2012; Sullivan, Mathalon, Ha, Zipursky, & Pfefferbaum, 1992). AUD patients can also exhibit altered spatiotemporal context of encoding (Salmon, Butters, & Schuckit, 1986; Sullivan, Shear, Zipursky, Sagar, & Pfefferbaum, 1997) and autonoetic consciousness (Le Berre et al., 2010; Pitel, Beaunieux, et al., 2007), suggesting a genuine episodic memory deficit that cannot be interpreted solely as the consequence of executive dysfunctions (Pitel, Beaunieux, et al., 2007).

In addition to memory testing, which typically relies on retrospective memory, prospective memory has also been investigated in AUD patients. The prospective component of episodic memory refers to the cognitive ability of remembering to carry out an intended action at some future point in time

0004265854.INDD 305 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:25 PM

(Wheeler et al., 1997). Using the Prospective Memory Questionnaire, Heffernan et al. found that AUD patients presented a deficit of prospective memory, which was accompanied by self-reported impairments in executive functions (for a review, see Heffernan, 2008).

AUTOBIOGRAPHICAL MEMORY

Autobiographical memory involves real-life events and is the product of multiple representations forming the memory, including the specific event (episodic component), general knowledge about oneself (semantic component), and the spatial and temporal context of its occurrence (Conway, 2001). Compared to controls, assessment of autobiographical memory in AUD patients revealed that they recalled specific memories less frequently and general memories more frequently (D'Argembeau, Van Der Linden, Verbanck, & Noel, 2006). Nevertheless, when a specific past event was assessed, AUD patients subjectively experienced as many sensory and contextual details associated with the event as did controls. Using the Autobiographical Memory Interview (Kopelman, Wilson, & Baddeley, 1989), AUD patients exhibited poor performance for both episodic and semantic domains, except for childhood memories with preservation of the semantic component (Nandrino et al., 2014). Childhood events may be organized in semantic memory and resistant to chronic and excessive alcohol consumption, which is in contrast to recent episodic memories. These deficits remained present even with a shorter 6-month period of abstinence, suggesting that the selective deficit in recent experiences may be attribute to poor consolidation of memories during acute periods of alcohol consumption (D'Argembeau et al., 2006; Nandrino et al., 2014, 2016).

Episodic memory recovery can occur with several years of sobriety (Bartels et al., 2007; Fein et al., 2006; Rourke & Grant, 1999) or even with a shorter 6-month period of abstinence (Bell, Vissicchio, & Weinstein, 2016; Pitel et al., 2009). An association between memory improvement and reduction of lateral ventricular volume observed with longitudinal study provides evidence for a potential central nervous system mechanism for functional recovery (Rosenbloom et al., 2007).

Metamemory/Metacognition

Metacognition comprises knowledge about one's own cognitive functioning (Metcalfe & Shimamura, 1994). This oversight is achieved through self-monitoring, evaluating, and regulating cognitive faculties. In AUD, recent studies have focused on metamemory functioning, referring to personal knowledge about one's own ability to remember and recall information (Flavell, 1971). This function involves cognitive processes essential for monitoring and controlling memory, thus enabling efficient use of memory skills in everyday life (Nelson & Narens, 1990).

Despite evidence of episodic memory impairment, AUD patients early in abstinence can be unaware of their memory deficits and overestimate their mnemonic capacities, consistent with metamemory problems (Le Berre et al., 2010, 2016). They have difficulty in accurately predicting how well they will perform on tasks requiring recognition of newly learned information (feeling-of-knowing [FOK]; Hart, 1965). This lack of awareness for prospective mnemonic failure suggests a mild form of anosognosia (e.g., "You don't know that you don't know") for episodic memory dysfunction (Le Berre & Sullivan, 2016). Initially used to describe unawareness of hemiplegia (Babinski, 1914), the term anosognosia has since referred to unawareness of cognitive impairment in neurological disorders such as amnesia and dementia (Barrett, Eslinger, Ballentine, & Heilman, 2005; McGlynn & Schacter, 1989; Reed, Jagust, & Coulter, 1993). This metamemory deficit, however, differs from retrospective confidence in memory ability, wherein AUD patients accurately judge how well they recognize newly experienced information (i.e., retrospective confidence judgment [RCJ]).

A mnemonic anosognosia has been proposed to explain the pattern of metamemory performance (i.e., impaired FOK vs. intact RCJ) observed in AUD individuals without neurological complications (Hannesdottir & Morris, 2007; Le Berre & Sullivan, 2016; Morris & Mograbi, 2013). It may be that AUD patients fail to consolidate updated information about their level of memory performance into their personal long-term memory and instead base their predictions for current memory performance on outdated self-beliefs that their memory skills are good. In accordance with the mnemonic anosognosia hypothesis, deficits in episodic memory and executive function may explain metamemory decline in AUD because compromise of autonoetic consciousness and strategic mnemonic search abilities are the principal cognitive mechanisms of metamemory decline (Le Berre et al., 2010). AUD patients are likely to generate predictions about their cognitive abilities based on semanticized (implicit) and remote memories of self-ability and poor self-reflection

0004265854.INDD 306 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:25 PM

(autonoetic), and thus maintain an outdated and unchanged concept of self (Mograbi, Brown, & Morris, 2009).

During clinical treatment, episodic memory abilities may be essential for acquisition of new knowledge about the risks and sequelae of AUD, for engagement in effective strategies for avoiding future high-risk situations (Pitel, Witkowski, et al., 2007), and for improvement of the level of motivation to change their alcoholic behavior (Blume, Schmaling, & Marlatt, 2005; Le Berre et al., 2012). If patients overestimate their memory abilities, however, clinical treatment might be only partially beneficial. This mischaracterization of ability places patients at risk of laboring under the illusion that they have sufficiently consolidated essential information to ensure maintenance of their abstinence or reduced alcohol consumption in their daily life.

Poor awareness of memory compromise in AUD can also jeopardize decision-making judgments about addiction management in daily life. These problems also indirectly contribute to difficulties in maintaining sobriety and are analogous to the need to seek help by patients with Alzheimer's disease, health care decision-making, and medication management (Cosentino, Metcalfe, Cary, De Leon, & Karlawish, 2011; Karlawish, Casarett, James, Xie, & Kim, 2005). To date, cognitive recovery of metamemory impairment in AUD patients who sustain sobriety has not been tested.

Emotional and Theory of Mind Abilities

AUD individuals can exhibit difficulties in the identification of basic and complex emotional facial expressions and are particularly challenged in recognizing negative affect such as disgust and anger (Bora & Zorlu, 2017; Castellano et al., 2015; D'Hondt, Campanella, Kornreich, Philippot, & Maurage, 2014; Donadon & Osorio Fde, 2014; Kornreich et al., 2001, 2002; Maurage, Campanella, Philippot, Martin, & de Timary, 2008; Maurage et al., 2009; Maurage, Grynberg, Noel, Joassin, Hanak, et al., 2011; Philippot et al., 1999; Uekermann & Daum, 2008). A cross-sectional study showed that abilities in decoding emotional facial expressions may remain impaired with mid- to long-term abstinence—that is, at least 2 months and beyond (Kornreich et al., 2001).

Emotional decoding impairment for facial expression can include emotional prosody and body postures (Maurage et al., 2009; Monnot, Lovallo, Nixon, & Ross, 2002; Monnot, Nixon, Lovallo, & Ross, 2001). Emotional prosody deficits are particularly evident when affective prosody does not match semantic content in sentences and when trying to match affective prosody to facial expressions (Uekermann, Daum, Schlebusch, & Trenckmann, 2005). Furthermore, AUD patients may not benefit from cross-modal processing facilitation effect when attempting to identify emotions—that is, when affective information is conveyed through multiple sensory modalities (e.g., simultaneous auditory [voices] and visual [faces] processing; Brion, D'Hondt, Lannoy, et al., 2017; Maurage, Campanella, Philippot, Pham, & Joassin, 2007; Maurage et al., 2013).

AUD is also associated with difficulties in processing humor and irony (Amenta, Noel, Verbanck, & Campanella, 2013; Uekermann, Channon, Winkel, Schlebusch, & Daum, 2007), expressing emotions (i.e., alexithymia; Stasiewicz et al., 2012; Uzun, Ates, Cansever, & Ozsahin, 2003), and experiencing empathy (Martinotti, Di Nicola, Tedeschi, Cundari, & Janiri, 2009; Maurage, Grynberg, Noel, Joassin, Philippot, et al., 2011; Uekermann et al., 2007). Even when the cognitive component of empathy (i.e., understanding mental states of another person) is relatively preserved, the emotional component of empathy (i.e., experiencing and sharing emotional states of another person) can be impaired (Maurage, Grynberg, Noel, Joassin, Philippot, et al., 2011).

Deficits in theory of mind (ToM) have been consistently reported in AUD patients (Bosco, Capozzi, Colle, Marostica, & Tirassa, 2014; Maurage, de Timary, Tecco, Lechantre, & Samson, 2015; Maurage, Grynberg, Noel, Joassin, Philippot, et al., 2011; Nandrino et al., 2014; Onuoha, Quintana, Lyvers, & Guastella, 2016; Thoma, Winter, Juckel, & Roser, 2013; Uekermann et al., 2007). ToM can be divided into (1) affective theory of mind, referring to thinking about affective states—feelings and emotions of other people—and (2) cognitive theory of mind, referring to thinking about cognitive states—beliefs, thoughts, or intentions of other people (Shamay-Tsoory et al., 2007). A dissociation between impaired affective ToM and preserved cognitive ToM has been postulated (Maurage et al., 2016; Nandrino et al., 2014). Regarding the status of ToM processes, contradictory findings have been reported, with some studies showing persistence of deficits with prolonged abstinence (Bosco et al., 2014; Gizewski et al., 2013) and other studies reporting no impairment in long-term abstinent AUD patients in recognition of complex social emotions and mental states (Matyassy, Kelemen, Sarkozi, Janka, & Keri, 2006). Nonetheless, emotional decoding and social

0004265854.INDD 307 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:25 PM

OUP • UNCORRECTED PROOF

cognition impairment must be considered in a clinical context because these deficits may challenge emotional and interpersonal interactions (Kornreich et al., 2002); disturb self-control in social contexts (Maurage et al., 2009); and, as a consequence, accelerate time to relapse.

Visuospatial Abilities

Visuospatial deficits are consistently associated with chronic heavy drinking (Beatty, Hames, Blanco, Nixon, & Tivis, 1996; Glenn, Parsons, & Smith, 1996; Leber, Jenkins, & Parsons, 1981; Oscar-Berman, 1992, 2000; Parsons, 1986; Parsons & Nixon, 1993; Sullivan, Fama, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2002; Sullivan, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2000; Tarter & Edwards, 1986) and often persist, even if attenuated, with long-term abstinence (Fein et al., 2006).

Assessment within this domain has focused on various aspects of visuospatial processing, including visuoperceptual and visuoconstruction abilities assessed by tests such as the Gollin Incomplete Figures Test, the Rey–Osterrieth Complex Figure, and the Block Design and Object Assembly tests from the Wechsler Intelligence Scales (reviewed by Oscar-Berman et al., 2014). Severity of and inconsistency in visuospatial deficits observed in AUD likely depend on which processes are assessed and differences in task demands (Beatty et al., 1996; Sullivan, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2000). Visuospatial tests are often complex tasks, requiring intact executive functioning for organization and assembly together with intake episodic memory processes for recognition of associations and previous representations for successful performance (Sullivan et al., 1992). Thus, it is difficult to ascertain the pattern, extent, and severity of chronic heavy drinking on specific components of visuospatial functioning without tests aimed at parsing these dissociable components of this complex ability.

Although visuospatial construction and visuoperception processes have been reported to show some level of recovery with abstinence, deficits often persist (Fein et al., 2006; Oscar-Berman et al., 2014). Even when abstinent AUD patients perform at the same level as controls on visuospatial tasks, they may rely on higher order cognitive processes to do so. In a study assessing visuospatial perceptual learning (Gollin Incomplete Figures Test), AUD individuals, unlike controls, did not rely on visuoperceptual ability to perform this task successfully (Fama et al., 2004); instead, they invoked higher order cognitive processes of problem-solving as assessed by the Wisconsin Card Sorting Test. Several other studies have also shown that AUD patients invoke different cognitive processes or brain regions from normal controls to perform visual-based cognitive tasks.

A study of visuospatial working memory highlighted that although AUD individuals performed at the level of controls, AUD patients invoked the ventral stream ("What?") and declarative memory systems, whereas control subjects invoked the dorsal stream ("Where?") (Pfefferbaum et al., 2001). A similar functional magnetic resonance imaging (fMRI) spatial working memory paradigm performed by young AUD women yielded a similar response pattern (Tapert et al., 2001). Thus, although abstinent AUD patients could perform at the level of controls, examination of the component processes underlying performance revealed differences between the AUD subjects and controls in the component processes used to perform the task even after a long duration of abstinence, with AUD individuals invoking higher order cognitive processes (frontal executive systems) that may be less efficient and more costly to processing capacity than those invoked by controls (Oscar-Berman & Marinkovic, 2007).

Parsing component processes of visuospatial functioning is essential for understanding the effects of alcohol in this domain. Thorough examination of visuospatial abilities should include basic visual processes, such as acuity and contrast sensitivity. How component deficits in visuospatial and visuoperceptual abilities can affect higher order cognitive functions such as executive function, memory, and emotional processing (e.g., facial perceptions) needs to be examined.

Ataxia and Motor Skills (Gait and Balance)

Balance and gait deficits are consistently associated with chronic heavy drinking (Davila, Shear, Lane, Sullivan, & Pfefferbaum, 1994; Diener, Dichgans, Bacher, & Guschlbauer, 1984; Sullivan, Rosenbloom, Lim, et al., 2000; Sullivan, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2000) and are commonly assessed with a simple walk-a-line test (Fregly, Graybiel, & Smith, 1972). Complex balance parameters can be assessed with a force plate, or balance platform, that detects sway path in micromovements as a person attempts to stand still. Abstinent AUD patients have balance deficits particularly when visual or sensory cues are unavailable, even after years of sobriety (e.g., performing balance or gait tasks with eyes closed; Sullivan, Rose, & Pfefferbaum, 2006). Postural instability is less pronounced when abstinent

0004265854.INDD 308 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:25 PM

AUD individuals are allowed to use visual and kinesthetic cues or a stabilizing stance (Sullivan, Harris, & Pfefferbaum, 2010).

Balance and gait instability can show some improvement during the first year of abstinence; however, difficulties can persist even with long-term abstinence (Rosenbloom, Pfefferbaum, & Sullivan, 2004; Smith & Fein, 2011), with better balance and gait associated with longer abstinence duration (Sullivan et al., 2006; Sullivan, Rosenbloom, Lim, et al., 2000). It may be that longer abstinence duration (>1 year) is needed before recovery is observed because a longitudinal study reported that AUD patients who showed deficits in gait and balance at 10 weeks post abstinence still demonstrated gait and balance deficits at 1 year post abstinence (Fein & Greenstein, 2013). A factor that appears to impede recovery of postural instability with alcohol abstinence is cigarette smoking. A longitudinal study revealed that non-smoking alcoholics who maintained sobriety over approximately 8 months improved static balance from impaired levels to levels of non-smoking controls, whereas improvement exhibited by smoking alcoholics was not significant (Schmidt, Pennington, Durazzo, & Meyerhoff, 2014).

Relations between degree of static postural instability and selective cognitive impairment have been seldom considered in AUD, although such relations have been documented in dementing disorders and normal aging (Sullivan, Rose, Rohlfing, & Pfefferbaum, 2009). One study that required AUD and control men and women to perform the cognitive challenge of mental arithmetic while attempting to stand still on a force platform found little disturbance from dual tasking on sway path length in either group; however, a frequency analysis of the sway path revealed excessive postural truncal tremor in the alcohol men while performing mental arithmetic (Sullivan, Zahr, Rohlfing, & Pfefferbaum, 2015).

Parsing which motor processes improve and which processes are more resistant to recovery with abstinence can provide information regarding the long-term effects of alcohol on cerebellar and thalamic neural systems, subserving motor and cognitive functions and potentially their interaction, and aid in the clinical management of falls, especially in the aging AUD population. Conversely, recognition that cognitive activities have the potential of disturbing component processes of postural stability could indicate caution to recovering AUD patients especially when engaged in normal activities, such as walking and talking at night.

Clinical Implications

The presence of the previously discussed neuropsychological deficits observed in detoxified AUD patients early in abstinence could have negative consequences on patients' capacity to benefit fully from treatment (Fein, Bachman, Fisher, & Davenport, 1990) and to maintain abstinence or reduce alcohol consumption. For example, episodic memory and executive abilities contribute to treatment processes such as decision-making, motivation, and new learning, which in turn influence treatment outcome.

Decision-Making

AUD patients often demonstrate the tendency to favor choices with immediate benefits without taking into account likely adverse consequences. They pursue alcohol despite long-term negative effects on family, health, and profession, thereby indicative of decision-making compromise. In some AUD patients at clinical treatment entry, this behavior could reflect a compromise in an essential and initial step in the decision-making process—that is, the identification and therefore the awareness of risky situations to relapse in everyday life before implementing strategies to avoid them, which requires reliable decision-making under conditions of uncertainty. Using a gambling task with ambiguous conditions—that is, when the risk associated with a choice is not explicitly stated (e.g., the Iowa Gambling Test; Bechara, 2003; Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994)—impaired decision-making has been reported in AUD patients early in abstinence (Bechara & Damasio, 2002; Dom, De Wilde, Hulstijn, van den Brink, & Sabbe, 2006; Goudriaan, Oosterlaan, de Beurs, & van den Brink, 2005; Le Berre, Rauchs, et al., 2014; Mazas, Finn, & Steinmetz, 2000; Miranda, MacKillop, Meyerson, Justus, & Lovallo, 2009; Noel, Bechara, Dan, Hanak, & Verbanck, 2007; Salgado et al., 2009) and with long-term abstinence (Fein, Klein, & Finn, 2004). This decision-making deficit appears to be accentuated by antisocial personality disorders (Dom et al., 2006; Mazas et al., 2000; Miranda et al., 2009), but it has not been systematically confirmed in all studies (Fein et al., 2004; Kim, Lee, & Kim, 2006). AUD patients may suffer from "myopia" for the future, contributing to their tendency to choose instant gratification (i.e., immediate advantages of their alcohol consumption; Le Berre, Rauchs, et al., 2014). This "myopia" may compromise patients' awareness of the problems arising from their substance abuse and keep them in denial (Verdejo-Garcia & Perez-Garcia, 2008) or in

0004265854.INDD 309 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:25 PM

a form of anosognosia (Le Berre & Sullivan, 2016) about their disease.

Another essential step in the decision-making process is the behavioral adaptation phase to risky situations once risks are clearly identified, which could be assessed more easily by explicit decision-making tasks and would implicate more executive skills. Impaired decision-making has also been observed in AUD patients using gambling tasks under risk conditions—that is, when the risk associated with a choice is explicitly stated (e.g., the Cambridge Gambling Test [Lawrence, Luty, Bogdan, Sahakian, & Clark, 2009], the Cups and Coin Flipping Tasks [Brevers et al., 2014], or an ambiguous coin task [Jung et al., 2014]).

Decision-making processes represent a higher level cognitive function potentially supported by constellation of more basic cognitive skills such as working memory, inhibition, rule deduction, and reversal learning deficits (Dunn, Dalgleish, & Lawrence, 2006), with emotional processes also being potentially influential (for a somatic marker hypothesis of addiction, see Verdejo-Garcia & Bechara, 2009). However, further studies are necessary to investigate links between basic cognitive deficits and decision-making impairment in AUD. For example, one report highlighted a relation between impaired decision-making performance under conditions of ambiguity and poor response inhibition (Noel et al., 2007). Another study revealed a link between a deficit in decision-making under risky conditions and poor working memory (Brevers et al., 2014).

The identification of impaired steps in the decision-making process (identification of risks vs. behavioral adaptation to risks) would enable adjustment of clinical treatment of each patient's specific profile of deficit. Two exemplary scenarios are presented here. First, a patient has no consciousness of risks and, because of this, puts himself in jeopardy due to an inability to conceive of or anticipate long-term negative consequences of behavior. This lack of awareness could be fueled by a denial mechanism and influenced by cognitive and emotional neuropathological processes. In this situation, the patient would need to work on awareness of risks associated with addiction before focusing on improving capacities of behavioral adaptation to risky situations. A cognitive rehabilitation program focused on memory and outcome monitoring as well as interventions on processing of emotions could be implemented in clinical treatment to improve skills to recall or to imagine alcohol use experiences and related personal or hypothetic emotional experiences, thereby aiding in identification of risky situations likely resulting in relapse.

Second, the patient is aware of risks related to alcoholic behavior but, notably due to an overestimation of cognitive abilities, he could be overconfident in his behavioral capacities to adapt to high-risk situations to relapse. It is possible that the patient does not have the required cognitive skills and executive functions to adjust behavior to avoid risky situations. In this situation, a cognitive rehabilitation should focus on executive functions to enhance cognitive control and behavioral adaptation.

Motivation

Genuine motivation for change is crucial for engagement in treatment. Internal motivation contributes to the ultimate success of the therapeutic process and more stable behavioral changes in the context of a decrease or cessation of substance use (DiClemente, Bellino, & Neavins, 1999). Unfortunately, not all individuals who participate in treatment are truly motivated to change, and they can be ambivalent and resistant to modifying their substance use habits (Carney & Kivlahan, 1995; DiClemente & Hughes, 1990; Edens & Willoughby, 2000; Le Berre et al., 2012).

Episodic memory skills have been implicated primarily in individuals' readiness to change in a large sample of patients who met DSM-IV criteria for either alcohol abuse or dependence but were not in treatment (Blume et al., 2005). Blume and colleagues hypothesized that memory functions contribute to the "consciousness-raising" process—that is, the increase of awareness about the alcohol problem. Better memory abilities were also related to motivation to change substance use habits, including alcohol use among individuals with psychiatric comorbidity (Blume, Davis, & Schmaling, 1999). The implication of the role of memory skills in readiness to change was confirmed in AUD patients at alcohol treatment entry (Le Berre et al., 2012), with a deficit of conscious recollection in episodic memory (Le Berre et al., 2010; Pitel, Beaunieux, et al., 2007) contributing to a low level of motivation.

Success in behavioral modification requires that individuals complete "decisional balance," achieving ambivalence dissolution (Janis & Mann, 1977). Indeed, patients must admit the reality of their harmful behavior, understand its causes and consequences, match risks and benefits linked to change and no change in their behavior, and identify and assess new behavioral options and choose the most adapted behavior to enter an active change mode.

0004265854.INDD 310 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:25 PM

An individual must resolve the "decisional balance" between limbic-driven addictive behavior (i.e., impulsive decision-making) and frontally controlled behavior (i.e., reflective decision-making; Crews & Boettiger, 2009; Noel, Brevers, & Bechara, 2013; Verdejo-Garcia & Bechara, 2009). Change and oversight require efficient executive functioning and optimal decision-making skills.

Executive functions are also relevant to readiness to change substance use behavior in individuals with psychiatric comorbidity (Blume et al., 1999), particularly among college students with drinking problems (Blume, Marlatt, & Schmaling, 2000). To date, the association between executive dysfunction and low level of motivation has not always been highlighted, especially in AUD patients (Blume & Marlatt, 2009; Blume et al., 2005). Nevertheless, relations between executive dysfunction and a low level of motivation, and also between good decision-making skills and a high level of motivation, have been observed in AUD patients at clinical treatment entry (Le Berre et al., 2012). Interestingly, to our knowledge, no study has examined the influence of emotional and social impairment on motivation to change in AUD. It is particularly surprising given that to progress through the first stages of change, patients need to apply experiential "processes of change" (i.e., cognitive–affective activities; Prochaska & DiClemente, 1983; Prochaska, Velicer, DiClemente, & Fava, 1988), changing the way one thinks and feels about alcohol abuse. These "processes of change" include (1) a dramatic relief process, which entails experiencing and expressing feelings about the problem behavior and solutions; and (2) an environmental re-evaluation process, which involves assessing how the problem behavior affects the physical and social environment. These processes could be disturbed in AUD to the extent that they require efficient emotional and social skills. Identification of compromise of specific processes could provide insight into why therapy or aspects of therapy work or do not work.

Learning

Alcohol treatment requires the acquisition of new complex information, such as treatment-relevant information, and learning about new behaviors and habits. Psychoeducational group therapy aims to provide AUD patients with information and knowledge related to craving and relapse, medical complications, and the treatment process and recovery. The ultimate goal is to raise patient awareness of the disease and associated difficulties in order to increase or reinforce motivation to change and to favor informed decision-making about treatment and alcohol consumption. However, when presented with a film on AUD and then tested on the information from the film, patients early in abstinence performed lower than patients at 2 or 3 weeks of sobriety. This finding suggests that even short-term neuropsychological recovery may have enabled patients to benefit more from this kind of psychoeducational therapy (Becker & Jaffe, 1984). Using an experimental paradigm, one study reported that learning new complex semantic concepts not related to alcohol (a label, a category, and three features associated with a picture of a rare but real concept) was altered in AUD patients with episodic memory deficits and executive dysfunction (Pitel, Witkowski, et al., 2007). Specifically, AUD patients were able to acquire the category and features of the semantic concepts to be learned, albeit slowly, but they showed impaired label learning. Moreover, patients used more costly learning strategies, which were less efficient.

Cognitive–behavioral treatments notably rely on learning new behaviors and habits free of alcohol, such as refusal skills. Although AUD patients are capable of acquiring a new cognitive skill (40 trials of the Toronto task), they require more trials and take longer than controls for success in acquisition. Despite performance similar to that of controls at the end of the learning sessions, patients failed to automate this new procedure, which remained highly controlled until the end of the protocol (Pitel, Witkowski, et al., 2007).

Taken together, these findings indicate that some AUD patients may not be cognitively able or, alternatively, ready to benefit from therapies that require the integration of new information or skills (Sanchez-Craig & Walker, 1982; Teichner, Horner, Roitzsch, Herron, & Thevos, 2002), at least early in abstinence. As a result, psychoeducational and cognitive–behavioral treatments may not be appropriate for these patients too early in abstinence.

Prediction of Relapse

Evidence suggests that the identified cognitive deficits likely impede a positive treatment outcome (Fein et al., 1990). Longitudinal studies that examined how cognitive deficits, neural activity, or brain damage at treatment entry are predictive of treatment outcomes in terms of abstinence or alcohol reduction provided conflicting results. Regarding the predictive value of neuropsychological abilities, a few investigations found a direct relationship

0004265854.INDD 311 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:26 PM

between neuropsychological performance early in abstinence and treatment outcome. Influential factors include nonverbal intelligence (Donovan, Kivlahan, & Walker, 1984), global cognitive abilities (Glenn & Parsons, 1991; Parsons, Schaeffer, & Glenn, 1990), executive abilities (Noel et al., 2002), and visuospatial learning and memory (Bartels et al., 2007). Several other studies, however, did not find any link between cognitive deficits at treatment entry and relapse (Glenn & Parsons, 1991; Jin, Rourke, Patterson, Taylor, & Grant, 1998; Pitel et al., 2009). These discrepancies could be explained by several factors, including different follow-up durations, specific cognitive functions evaluated, or the criteria chosen to classify the patients at follow-up. The use of fMRI associated with alcohol cue-reactivity paradigms enables the investigation of neural activity subserving the brain reward system in AUD. Greater alcohol cue-elicited activation in the anterior cingulate, medial prefrontal cortex, and striatum was observed early in abstinence in subsequent relapsers compared with subsequent abstainers (Beck et al., 2012; Grusser et al., 2004). In patients who had already begun treatment, greater alcohol cue-elicited activation was also shown to predict the number of heavy drinking days and shorter time to relapse (for reviews, see Reinhard et al., 2015; Schacht, Anton, & Myrick, 2013). The use of another behavioral paradigm based on individualized script-driven imagery trials of stress, alcohol cues, and neutral-relaxing scenarios also revealed that during the neutral-relaxed state, activity in the ventromedial prefrontal and anterior cingulate cortex was significantly higher in patients than in controls, who showed deactivation of these regions in this condition. Such hyperactivity during neutral-relaxing trials was associated with high alcohol cue-induced craving and predicted subsequent relapse to first drink and to heavy drinking (Seo et al., 2013). Dysregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, marked by higher basal corticotropin level, was also observed in this condition to be predictive of subsequent alcohol relapse and treatment outcomes, suggesting the difficulty of AUD patients in deactivating and relaxing this key circuitry involved in reward, craving, and impulse control (Sinha et al., 2011).

Structural brain abnormalities observed at treatment entry may also serve as a biomarker for early detection of AUD patients at high risk of relapse because the brain structure of subsequent relapsers was found to be different from that of subsequent abstainers. Smaller volumes were found bilaterally in the bilateral orbitofrontal cortex and surrounding white matter, for example, in subsequent relapsers compared with abstainers (Cardenas et al., 2011). Smaller thalamus volume was also reported at treatment entry in AUD patients who tended to resume with heavy alcohol consumption (Segobin et al., 2014). An investigation of the cortical thickness and surface area indicated morphological abnormalities in the reward system of relapsers (Durazzo et al., 2011). According to Cardenas et al., structural differences in the mesocorticolimbic reward system between future relapsers and abstainers could "confer greater risk for resumption of hazardous drinking after treatment and might contribute to the definition of a neurobiological relapse risk profile in alcohol dependence" (p. 561).

In most of these investigations, patients have been classified as abstainers and relapsers based on interim drinking between baseline and follow-up examinations. Yet, interim drinking is not clearly defined in the literature. Whereas some research groups have deemed patients to still be abstainers having consumed a moderate amount of alcohol, others categorized them as relapsers. Thus, relapse has mainly been considered as a dichotomous measure relying on criteria that remain arbitrary. A measure more reflective of real-life situations considers that at least some AUD patients can engage in "controlled drinking." Such patients might have resumed limited alcohol consumption without exhibiting AUD. Further studies are thus required to examine the relationships between brain abnormalities or dysfunction at alcohol treatment entry and a quantification of interim drinking referring to a dimensional approach rather than a categorical one.

Differential Diagnosis

Alcohol-related neuropsychological impairments and brain damage are better described now than in the past. Nonetheless, structural and functional abnormalities remain heterogeneous in the nature and severity of their presentation. As such, differential diagnosis can be challenging, especially with respect to KS, alcohol dementia, and other neurodegenerative diseases when heavy drinking is suspected as the primary or even secondary cause (Table 15.1).

Alcohol-Related Neurological Complications

Korsakoff's syndrome is an alcohol-related neurological complication due to the combination of chronic and heavy alcohol consumption and thiamine deficiency (see Chapter 33, this volume). Generally, KS

0004265854.INDD 312 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:26 PM

Table 15.1 Differential Diagnosis of Alcohol Use Disorder

Domain	Alcohol Use Disorder Without Korsakoff's Syndrome	Korsakoff's Syndrome	Alzheimer's Disease	Frontotemporal Dementia
Spatiotemporal orientation	**Preserved**	**Altered**	**Altered**	**Altered but spatial orientation preserved**
Episodic memory	Altered Difficulties can result from retrieval abilities and/or altered spatiotemporal context of encoding and autonoetic consciousness	Severely altered Anterograde amnesia characterized by sudden appearance	Severely altered Anterograde amnesia characterized by a progressive evolution	Altered Retrieval difficulties associated with executive dysfunctions
Executive functions	Altered	Altered	Altered	Altered
Language	Preserved	Preserved	Altered	Altered
Praxis	Preserved	Preserved	Altered	Preserved
Gnosia	Preserved	Altered	Altered Presence of visual agnosia and prosopagnosia	Altered Absence of both visual agnosia and prosopagnosia
Anosognosia	Absent, but some patients can present metamemory difficulties	Present	Present with the evolution of the disease	Frequent and rapid onset
Visuospatial abilities	Altered	Altered	Altered	Preserved
Ataxia	Altered	Altered	Preserved	Preserved
Behavioral disturbances	Can be observed during withdrawal and early in abstinence	Present	Can be observed before the onset of the disease and across its evolution	Early and predominant Can explain alcohol abuse in 30–41 percent of cases
Evolution	Improvement of both executive and memory deficits with drinking cessation	Severe and irreversible amnesia	Global cognitive deterioration	Global deterioration of cognitive functions and development of mutism and apathy with evolution of the disease

is preceded by an acute neurological condition, Wernicke's encephalopathy (WE), characterized by an abrupt onset of confusion (particularly disorientation to time and place), lethargy, inattention, ataxia, and eye movement abnormalities resulting from severe thiamine deficiency or depletion. But it can also develop insidiously. Clinically, KS patients can present, especially at the beginning of the disease, with confabulations, false recognitions, and anosognosia. Whereas anosognosia remains a core feature of KS, confabulations and false recognitions tend to decrease with time (for a review, see Kopelman et al., 2009). The DSM-5 refers to "alcohol-induced major neurocognitive disorder, amnestic-confabulatory type, persistent." Severe, persistent, and debilitating anterograde amnesia is indeed pathognomonic of KS, which is also associated with variable retrograde amnesia, executive deficits, and working memory impairments. Nondeclarative/procedural or implicit memory is left relatively intact (for a review, see Fama, Pitel, & Sullivan, 2012). The disproportionate severity in

0004265854.INDD 313 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:26 PM

anterograde episodic memory processes compared with other cognitive deficits is what defines the syndrome and differentiates it from mild neurocognitive disorders observed in AUD patients without KS (Pitel et al., 2008) or from the so-called "alcohol-related dementia" (ARD; Oslin, Atkinson, Smith, & Hendrie, 1998). ARD is a nosological entity that was directly inspired from the classification used at that time for Alzheimer's disease (see Chapter 26, this volume). It was abandoned in the DSM-5 in favor of the broader term "alcohol-induced major neurocognitive disorder," which includes AUD patients with KS or ARD. In addition to the severity of amnesia, the specificity of KS compared with AUD without KS or with ARD is that episodic memory is not supposed to recover with abstinence in KS, resulting in severe and persisting disabilities in daily life. The differential diagnosis between AUD with and without KS therefore requires (1) a careful neuropsychological evaluation of episodic memory performance; and (2) a follow-up to examine whether episodic memory performance, potentially severely impaired early in abstinence, improves with drinking cessation.

Age–Alcohol Use Disorder Interaction, Dementia, and Differential Diagnosis

Heavy alcohol consumption might be associated with an increased risk of dementia (Mukamal et al., 2003; Saunders et al., 1991; Xu et al., 2009). It thus seems relevant for clinicians to determine whether neuropsychological deficits are the result of the neurotoxicity directly linked to the chronic and excessive consumption of alcohol or due to neurodegenerative processes.

AGE–ALCOHOL USE DISORDER INTERACTION

Early in abstinence, alcohol-related structural brain damage and cognitive deficits may be similar to those observed in non-AUD subjects as a result of normal aging (Oscar-Berman, Shagrin, Evert, & Epstein, 1997). The interaction between age and AUD may be explained by the "premature aging hypothesis," suggesting that AUD patients and elderly people without AUD present the same structural brain changes (Pfefferbaum et al., 1992; Ryan & Butters, 1980). This may occur in the course of the drinking history when the onset of the drinking problem is relatively early ("accelerated aging hypothesis") or later in life when the brain is more vulnerable ("increased vulnerability hypothesis"). However, a neuropsychological investigation revealed the absence of interaction between AUD and age on episodic memory and executive performance, with both young and older AUD patients presenting lower performance compared with controls (Kramer, Blusewicz, & Preston, 1989). Yet another study, which incorporated cognitive and motor tasks, found age–alcohol interactions with measures of postural stability but not cognition (Sullivan, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2000).

ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer's disease (AD) is characterized by several cognitive deficits, which predominantly include episodic memory impairments, followed by aphasia and apraxia (McKhann et al., 2011). Although AUD patients may show deficits of encoding processes (Pitel, Beaunieux, et al., 2007), episodic memory impairments are more severe in patients with early stage AD dementia than in AUD patients (Liappas et al., 2007) and include deficits in recognition, which is usually relatively preserved in AUD patients. Neither aphasia nor apraxia is observed in patients with AUD. Finally, a follow-up neuropsychological examination conducted in detoxified patients enables a distinction to be made between recovery of alcohol-related cognitive deficits and global deterioration of performance and functional impairment in AD dementia.

FRONTOTEMPORAL DEMENTIA

Frontotemporal dementia is a neurodegenerative disease characterized by the predominance of behavioral disturbances followed by cognitive deficits. Among behavioral disturbances, alcohol abuse can be observed in 30–41 percent of cases (Lebert & Pasquier, 2008). However, careful attention to alcohol history reveals specificity of signs and symptoms in patients with frontotemporal dementia: a recent onset of alcohol abuse, appetence for sugary alcohol that may never have been consumed in the past, and the ritualization of quantities and hours of alcohol consumption (Lebert & Pasquier, 2008). In these patients, alcohol detoxification does not result in withdrawal syndrome. Frontotemporal dementia and AUD show similar patterns of cognitive impairments, including executive and emotional deficits that result in altered decision-making processes (Mendez, Chen, Shapira, & Miller, 2005). Yet, although cognitive recovery is expected in AUD with drinking cessation, cognitive and behavioral deterioration across time, along with apathy and, in some subtypes, aphasia, supports the clinical diagnosis of frontotemporal dementia.

0004265854.INDD 314 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:26 PM

Screening

The detection of neuropsychological impairments is essential to make the appropriate clinical decisions regarding the nature and timing of treatment. However, few addiction departments have the financial and human resources to administer an extensive neuropsychological examination to each AUD patient. Two screening tools have been validated to specifically detect alcohol-related cognitive deficits: the Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005) and the Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments (BEARNI; Ritz et al., 2015).

MoCA is a screening tool initially developed for the assessment of mild cognitive impairment. It is composed of seven subtests forming a total score of 30 (cut-off < 26) and evaluates attention and executive functions, visuospatial abilities, naming, memory, abstraction, and orientation. MoCA has been validated for use in 22 different languages and for different etiologies, including substance use disorders (Alarcon, Nalpas, Pelletier, & Perney, 2015; Copersino et al., 2009, 2012; Oudman et al., 2014). MoCA demonstrated good psychometric properties to distinguish KS patients and healthy controls (cut-off ≤ 23) and AUD patients and healthy controls (cut-off ≤ 24; Wester, Westhoff, Kessels, & Egger, 2013). However, it does less well in distinguishing AUD patients without neurological complications from KS patients (sensitivity of 73 percent and specificity of 75 percent for cut-off ≤ 20). Indeed, some subtests assess cognitive functions that are preserved in alcohol-related cognitive impairment (orientation, attention and concentration, language, and naming), whereas ataxia is not evaluated. In addition, the range of subscores is from 0 to 1 and 2, which limits the assessment of the severity of alcohol-related cognitive deficits.

BEARNI is a screening tool specifically designed to assess the semiology of alcohol-related cognitive and motor deficits in AUD. It is intended to be short and easy to score, making it usable by non-psychologists. BEARNI is composed of five subtests (visuospatial abilities, executive functions, ataxia, verbal episodic memory, and verbal working memory), with a score for each subtest, a total score (maximum score: 30 points), and a total cognitive score that excludes the ataxia subtest (maximum score: 22 points). BEARNI provides high sensitivity (>80 percent) and gauges the severity of cognitive impairments from mild to moderate to severe cognitive deficits. Each subtest has been normalized and thus allows the detection of the severity of each cognitive function. The main limitation of BEARNI is its relatively low specificity for detecting patients with mild impairments. In others words, between 7 and 14 percent of patients are classified as impaired on BEARNI, whereas they show preserved cognitive performance on an extensive neuropsychological battery.

Brain Abnormalities in Alcohol Use Disorder

Structural Findings from Magnetic Resonance Imaging

An early MRI study (Charness & DeLaPaz, 1987) found that 7 of 9 WE patients had significantly smaller mammillary body volumes compared with those of a group of 7 patients with AD or 36 of the 37 control subjects. This volume deficit was not related to patient age nor to ventricular enlargement; rather, it was believed to reflect the atrophy of mammillary bodies that had been reported in 81 percent of WE patients (Harper, 1983). Corroborating results were found in another study (Shear, Sullivan, Lane, & Pfefferbaum, 1996; Sullivan et al., 1999) of 5 KS subjects with historically determined WE, 24 AUD patients without amnesia, and 51 controls showing a graded effect across these diagnoses. The most severe volume deficits were found in KS subjects and then in AUD subjects without amnesia relative to controls. The hippocampus, another key node of the Papez circuit, was reported as spared in KS in one study (Squire, Amaral, & Press, 1990) but not in another (Sullivan & Marsh, 2003). Even non-amnesic AUD patients were observed to have hippocampal volume deficits (Agartz, Momenan, Rawlings, Kerich, & Hommer, 1999; Chanraud et al., 2007; Sullivan, 2003; Sullivan, Marsh, Mathalon, Lim, & Pfefferbaum, 1995). In addition to mammillary body and hippocampal volume deficits, AUD patients without neurological complications and KS patients typically exhibit graded ventricular expansion (Figure 15.2; Le Berre et al., 2015; Le Berre, Pitel, et al., 2014) and shrinkage of the thalamus (Le Berre, Pitel, et al., 2014; Pitel et al., 2012), cerebellar hemispheres, anterior vermis, and pons (Sullivan & Pfefferbaum, 2009).

Shrinkage of the previously mentioned regions was also observed when AUD subjects were directly compared to controls. Generally, uncomplicated AUD patients showed shrinkage of the cerebellum and the cortex (Hayakawa et al., 1992; Shear, Jernigan, & Butters, 1994; Wang et al., 1993), specifically cortical gray and white matter (Jernigan et al., 1991; Pfefferbaum et al., 1992), and notably the

0004265854.INDD 315 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:26 PM

0004265841NDD 316
Dictionary: NOAD
1/10/2019 6:02:27 PM
OUP • UNCORRECTED PROOF

(PART I)

(PART II)

Figure 15.2 Brain macrostructural abnormalities in uncomplicated AUD subjects and patients with Korsakoff's syndrome (KS). (A) T1-weighted MRI images of (a) a 63-year-old healthy control male, (b) a 59-year-old male with AUD, and (c) a 63-year-old male with Wernicke–Korsakoff syndrome. Graded effects in ventricular enlargement (indicating shrinkage of the surrounding tissue) from a to c is observed. (B) Scatterplots demonstrate a graded pattern of brain cerebrospinal fluid (CSF) volumes enlargement and whole brain gray matter (GM) volumes shrinkage from AUD without KS to AUD with KS. MRI data were acquired in 287 healthy controls, 165 uncomplicated AUD patients, and 26 AUD patients with KS. CSF volumes were better than white matter volumes as predictors of gray matter shrinkage in the AUD patients with and without KS, suggesting an ex vacuo process. ALC, alcoholics; ICV, intracranial volume, NC, normal controls.

Sources: (A) Courtesy of A. Pfefferbaum, SRI International, Menlo Park, CA; (B) Adapted with permission from Le Berre, A. P., Pitel, A. L., Chanraud, S., Beaunieux, H., Eustache, F., Martinot, J. L., … Sullivan, E. V. (2015). Sensitive biomarkers of alcoholism's effect on brain macrostructure: Similarities and differences between France and the United States. *Frontiers in Human Neuroscience, 9*, 354.

OUP • UNCORRECTED PROOF

prefrontal cortex (Pfefferbaum, Sullivan, Mathalon, & Lim, 1997). Older AUD individuals have greater volume deficits than would be expected for their age (Pfefferbaum et al., 1992, 1997). Whole-brain analyses confirmed the profile of widespread damage to gray matter structures, including the frontal cortex, thalamus, insula, hippocampus, and cerebellum, and white matter regions including the cerebellar peduncles, pons, and periventricular area (Chanraud et al., 2007; Jang et al., 2007; Mechtcheriakov et al., 2007).

Comparisons between AUD individuals and KS patients have revealed patterns of differences and similarities in the profiles of cognitive impairments and structural deficits with respect to two brain circuits. Whereas impairment of executive functions and working memory subserved by the frontocerebellar circuitry function were similar in AUD patients and KS patients (Pitel et al., 2008), graded effects were found in episodic memory performance that involved the Papez limbic circuit (Butters & Brandt, 1985; Fama et al., 2012). A similar pattern occurs structurally, such that limbic circuit nodes (thalamus, hippocampus, and mammillary bodies) were more severely affected in KS patients than in uncomplicated AUD patients (Harper, 2009; Harper, Dixon, Sheedy, & Garrick, 2003; Le Berre, Pitel, et al., 2014; Pitel et al., 2012; Sullivan & Pfefferbaum, 2009), whereas the extent of shrinkage of frontocerebellar circuitry nodes was similar (Pitel et al., 2012). Thus, the continuum of damage from AUD without KS to AUD with KS was restricted to selective structures.

RECOVERY FROM ALCOHOL USE DISORDER: STRUCTURAL FINDINGS

Longitudinal MRI studies revealed that abstinence from alcohol for weeks (Schroth, Naegele, Klose, Mann, & Petersen, 1988; Zipursky, Lim, & Pfefferbaum, 1989), months (Pfefferbaum et al., 1995; Shear et al., 1994), or years at least partly reverses ventricular dilation. The reduction in cerebrospinal fluid-filled volumes is first observed in the lateral ventricles, detected between 12 and 32 days after detoxification, followed by the third ventricle, detected between 2 and 12 months later (Pfefferbaum et al., 1995). Structures showing volume gains with abstinence include the cerebral cortex (Liu, Lemieux, Shorvon, Sisodiya, & Duncan, 2000); amygdala (Wrase et al., 2008); thalamus (Cardenas, Studholme, Gazdzinski, Durazzo, & Meyerhoff, 2007); hippocampus (Liu et al., 2000; Wrase et al., 2008); brainstem and cerebellar cortex (Cardenas et al., 2007; Liu et al., 2000); and the anterior cingulate, temporal, and insular cortices (Cardenas et al., 2007).

Brain recovery with abstinence has been predicted by several factors, including peripheral biomarkers. Specifically, shrinkage of the lateral ventricles was related to improvement in hematocrit, hemoglobin level, and red blood cell count (Pfefferbaum, Rosenbloom, Serventi, & Sullivan, 2004). Smaller brain volumes at baseline predicted faster brain volume gains (Gazdzinski, Durazzo, & Meyerhoff, 2005; Yeh, Gazdzinski, Durazzo, Sjostrand, & Meyerhoff, 2007). Gray matter at baseline was a better predictor of the extent of brain recovery compared to white matter volumes (Cardenas et al., 2007). The amount of interim drinking between baseline and follow-up examinations correlated with the extent of gray matter volume decline (Pfefferbaum, Sullivan, Rosenbloom, Mathalon, & Lim, 1998) and accelerated disruption of fiber tract integrity in relapsers who resumed heavy drinking (Pfefferbaum et al., 2014). Furthermore, AUD individuals with a smaller thalamus at alcohol treatment entry tended to resume heavy alcohol consumption (Segobin et al., 2014).

Interim drinking is often inconsistently described (Pitel et al., 2009), such that whereas some research groups consider patients to still be abstainers having consumed a moderate amount of alcohol (Johnson-Greene et al., 1997), others consider them as having relapsed (Rosenbloom et al., 2004; Rourke & Grant, 1999). As noted previously for function, such a binary classification of relapse induces bias in subsequent observations and does not reflect the potential for recovery of relapsers who engage in controlled drinking without being at a dependent level (Pfefferbaum, 2004; Segobin et al., 2014). Recovery of regions such as the cerebellum, striatum, cingulate gyrus, and corpus callosum (genu and body) was inversely proportional to the amount of alcohol consumed between baseline and follow-up (Segobin et al., 2014). Critically, recovery of these regions occurred not only with strict abstinence but also with moderate resumption of alcohol consumption that averaged to less than one unit of alcohol consumed per day. Thus, reduction of alcohol consumption could be an appropriate treatment for AUD patients who cannot consider complete cessation of alcohol consumption.

Functional Abnormalities

FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Functional MRI is a noninvasive neuroimaging method enabling the localization of brain activity by measuring regional changes in blood oxygenation

0004265854.INDD 317 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:27 PM

over time between task-activated conditions or task-to-rest conditions. Task-activated fMRI studies have been particularly informative in AUD, highlighting that patients activate different brain regions relative to controls (Pfefferbaum et al., 2001; Tapert et al., 2001) or activate similar brain regions but exhibit greater activation relative to controls (Desmond et al., 2003) to achieve a cognitive task at a comparable performance level as that of healthy controls. Interestingly, AUD patients use higher order cognitive resources in invoking especially frontal brain regions to perform tasks when, by contrast, controls activate lower level cognitive brain systems (De Rosa, Desmond, Anderson, Pfefferbaum, & Sullivan, 2004; Desmond et al., 2003). fMRI studies suggest compensation mechanisms for compromised brain systems in AUD patients by using different neural circuits underlying higher order cognitive strategies to achieve normal performance on tasks (Chanraud, Pitel, Muller-Oehring, Pfefferbaum, & Sullivan, 2013; Oscar-Berman & Marinkovic, 2007; Sullivan & Pfefferbaum, 2005). However, this compensatory neural ability occurs at the cost of processing efficiency when patients perform in the normal range but need additional time to achieve this level and need to use more cognitive resources than normal, preventing them from performing complex and multitasks activities (Nixon & Parsons, 1991; Nixon, Tivis, Ceballos, Varner, & Rohrbaugh, 2002; Oscar-Berman & Marinkovic, 2007; Sullivan & Pfefferbaum, 2005).

An increase in functional connectivity might also reflect compensatory mechanisms—a hypothesis supported by recent functional neuroimaging studies reporting modulation in brain activity as well as functional connectivity in AUD patients (Camchong, Stenger, & Fein, 2013; Chanraud, Pitel, Pfefferbaum, & Sullivan, 2011; Muller-Oehring et al., 2013; Pitel, Chanraud, Muller-Oehring, Pfefferbaum, & Sullivan, 2013). In a study on resting-state versus task-activated connectivity, compared with controls, AUD patients showed less synchronous activity between posterior cingulate cortex and multiple cerebellar regions at rest but greater synchrony while engaged in a spatial working memory task (Chanraud et al., 2011). Evidence for robust connectivity associated with greater task accuracy suggests a neural mechanism of compensation for impairment (Chanraud et al., 2013). In a resting-state fMRI investigation, connectivity analyses identified network-specific differences of weaker within-network connectivity and expanded connectivity to regions outside the main networks in AUD patients relative to controls (Muller-Oehring, Jung, Pfefferbaum, Sullivan, & Schulte, 2015). For attention network and primary somatosensory, auditory, and visual input networks, greater and more extended connectivity in AUD individuals might be indicative of neural compensatory mechanisms to overcome impairment and achieve better performance levels.

18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in uncomplicated alcohol use disorder patients

At a cellular level, chronic, excessive alcohol consumption hampers the transport of glucose across the blood–brain-barrier, causing its dysfunction and neurodegeneration (Abdul Muneer, Alikunju, Szlachetka, Mercer, & Haorah, 2011). Initial studies revealed that AUD patients had up to 20 percent lower global metabolism compared with controls (Dao-Castellana et al., 1998; Volkow et al., 1992; Wang et al., 1993). Frontal, parietal, and anterior cingulate cortices were especially hypometabolic (Dao-Castellana et al., 1998; Gilman et al., 1990; Volkow et al., 1992, 1994; Wang et al., 1993). The cerebellar superior vermis was selectively affected in alcoholic cerebellar degeneration (Gilman et al., 1990). Executive dysfunctions, identified as deficits in Stroop test, verbal fluency, and Symbol Digit Modalities Test, correlated with hypometabolism in prefrontal and mediofrontal regions (Dao-Castellana et al., 1998; Wang et al., 1993). Long-term, episodic recall correlated with metabolism in the right temporal cortex and the thalamus (Wang et al., 1993), whereas recognition correlated with metabolism of cortical and subcortical regions. A study by Ritz, Segobin, et al. (2016), with updated methodology (Segobin et al., 2015), reported a direct comparison between metabolic and volumetric profiles in alcohol-dependent patients with respect to controls, revealing three distinct profiles. The first pinpoints regions such as the cerebellum, cingulate cortex, hippocampus, and parahippocampal gyrus, where local atrophy induced local hypometabolism. The second profile shows a relative preservation in the metabolism of the thalamus, hippocampus, and parahippocampal gyrus, as opposed to the shrinkage and hypometabolism observed in the cingulate gyrus. This suggests that the different nodes of the Papez circuit have different degrees of vulnerability that could even serve as compensatory mechanisms. Third, there is the case in which hypometabolism exceeds gray matter shrinkage, namely in the nodes of the frontocerebellar circuit and the parietal gyrus. This implies

0004265854.INDD 318 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:27 PM

that functional loss could be leading the underlying pathophysiological mechanism. Overall, this study highlights the importance of structural in addition to functional alterations that influence neurotransmission, functional connectivity, and diaschisis-like phenomena and that exist as a complex combination in the overall pathophysiological mechanism observed in alcohol-dependent patients. Taken together, these brain–behavior relations imply that memory deficits in AUD patients are more the result of brain network than isolated abnormalities.

Relationship Between Brain Abnormalities and Neuropsychological Impairments

In AUD, poorer executive functioning correlates with smaller gray matter volume (Chanraud et al., 2007) and glucose hypometabolism (Adams et al., 1993; Dao-Castellana et al., 1998) in frontal regions. Interestingly, gray matter volume deficits in nodes of the frontocerebellar circuitry and altered neural microstructure of mesencephalic white matter bundles connecting the midbrain and pons can be better predictors of executive dysfunction and working memory deficits than alterations in prefrontal regions alone in uncomplicated AUD individuals (Chanraud et al., 2007; Chanraud, Reynaud, et al., 2009; Sullivan, 2003; Zahr, Pfefferbaum, & Sullivan, 2017; Zahr, Pitel, Chanraud, & Sullivan, 2010).

Although no direct relationship has been forthcoming between episodic memory deficits and gray matter volumes in nodes of the Papez circuit, gray matter microstructural alteration assessed by diffusion tensor imaging (DTI) in parahippocampal areas and frontal and temporal cortices might partly explain episodic memory deficits in alcohol dependence (Chanraud, Leroy, et al., 2009). Moreover, using DTI, relations were observed between poorer episodic memory performance and disrupted white matter integrity in the cingulum, uncinate fasciculus, and inferior longitudinal fasciculus in AUD patients (Trivedi et al., 2013).

Other brain structure–function associations have been reported in AUD, including the following: Working memory deficits were related to disruption of fiber coherence of white matter tracts of the genu and splenium of the corpus callosum (Pfefferbaum et al., 2000); spatial processing deficits were correlated with smaller gray matter volume in the parietal cortex in middle-aged long-term abstinent AUD patients (≥6 years; Fein, Shimotsu, Chu, & Barakos, 2009); poorer performance on a balance platform was associated with smaller volumes of the anterior cerebellar vermis (Sullivan, Deshmukh, Desmond, Lim, & Pfefferbaum, 2000; Sullivan, Rose, & Pfefferbaum, 2006); poorer executive functions and psychomotor performance were associated with reduced white matter integrity of the right anterior cingulate and left motor cortices in AUD (Konrad et al., 2012); coordinated psychomotor performance was selectively predicted by white matter fiber integrity in the genu of the corpus callosum in AUD patients (Rosenbloom, Sassoon, Fama, Sullivan, & Pfefferbaum, 2008); and poorer decision-making was correlated with smaller gray matter volume in the ventromedial prefrontal cortex, dorsal anterior cingulate cortex, and right hippocampal formation, suggesting that decision-making deficits in AUD may result from impairment of both emotional and cognitive networks (Le Berre, Rauchs, et al., 2014).

Some studies have identified double dissociations, thereby providing evidence that selective brain regions can differentially affect cognitive and motor processes in AUD (for more details, see Fama & Sullivan, 2014). For instance, a DTI study reported that poorer working memory performance was associated with greater diffusivity in the genu but not the splenium of the corpus callosum, whereas poorer matrix reasoning performance was associated with higher diffusivity in the splenium but not the genu (Pfefferbaum, Adalsteinsson, & Sullivan, 2006). Moreover, poorer balance was associated with higher diffusivity in sensorimotor and parietal bundles but not in prefrontal and temporal bundles, whereas slower psychomotor speed was associated with higher diffusivity in prefrontal and temporal bundles but not in sensorimotor and parietal bundles (Pfefferbaum, Rosenbloom, Fama, Sassoon, & Sullivan, 2010). Furthermore, inaccuracy in assessing future recognition performance for episodic information (i.e., FOK), but accuracy in confidence ratings of actual recognition performance (i.e., RCJ), was demonstrated in abstinent AUD participants (Le Berre et al., 2016). In the same group of uncomplicated AUD patients, examination of brain structure–function relations revealed a double dissociation (Fama & Sullivan, 2014), in which FOK accuracy was selectively related to insular volume but not frontolimbic structures, whereas retrospective confidence accuracy was selectively related to a constellation of frontolimbic structural volumes but not insula volumes in sober AUD participants (Figure 15.3; Le Berre et al., 2016). Given that the insula is hypothesized as a key neural substrate supporting components of self-awareness (Craig, 2009; Schmitz & Johnson, 2007), this alcohol-related

0004265854.INDD 319 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:27 PM

0004263854.INDD 320 1/10/2019 6:02:28 PM
Dictionary: NOAD
OUP • UNCORRECTED PROOF

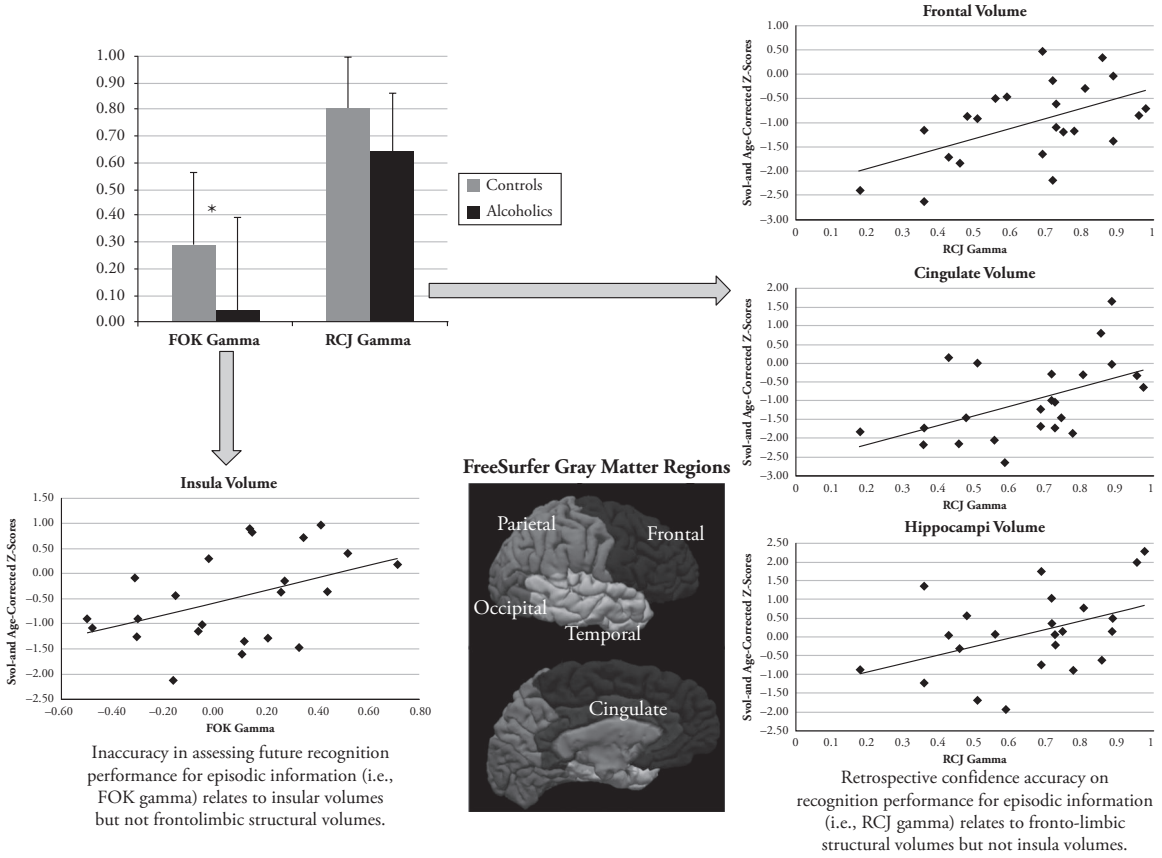


Figure 15.3 Dissociable structural brain correlates for prospective and retrospective episodic metamemory measures: evidence of a double dissociation. This study investigated prospective feeling-of-knowing (FOK) judgment and retrospective confidence judgment (RCJ) during an episodic memory paradigm and their respective structural brain correlates using FreeSurfer in 24 abstinent AUD patients and 26 healthy controls. AUD individuals were less accurate than controls in assessing their future recognition performance (i.e., FOK gamma score) but were as accurate as controls on confidence ratings of actual recognition performance (i.e., RCJ gamma score). A double dissociation was observed in which FOK accuracy was selectively related to insular volume but not frontolimbic structures, whereas retrospective confidence accuracy was selectively related to a constellation of frontolimbic structural volumes but not insula volumes in sober AUD patients.

Source: Adapted with permission from Le Berre, A. P., Muller-Oehring, E. M., Kwon, D., Serventi, M. R., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2016). Differential compromise of prospective and retrospective metamemory monitoring and their dissociable structural brain correlates. *Cortex, 81,* 192–202.

0004265854INDD 321

Dictionary: NOAD

1/10/2019 6:02:28 PM

OUP • UNCORRECTED PROOF

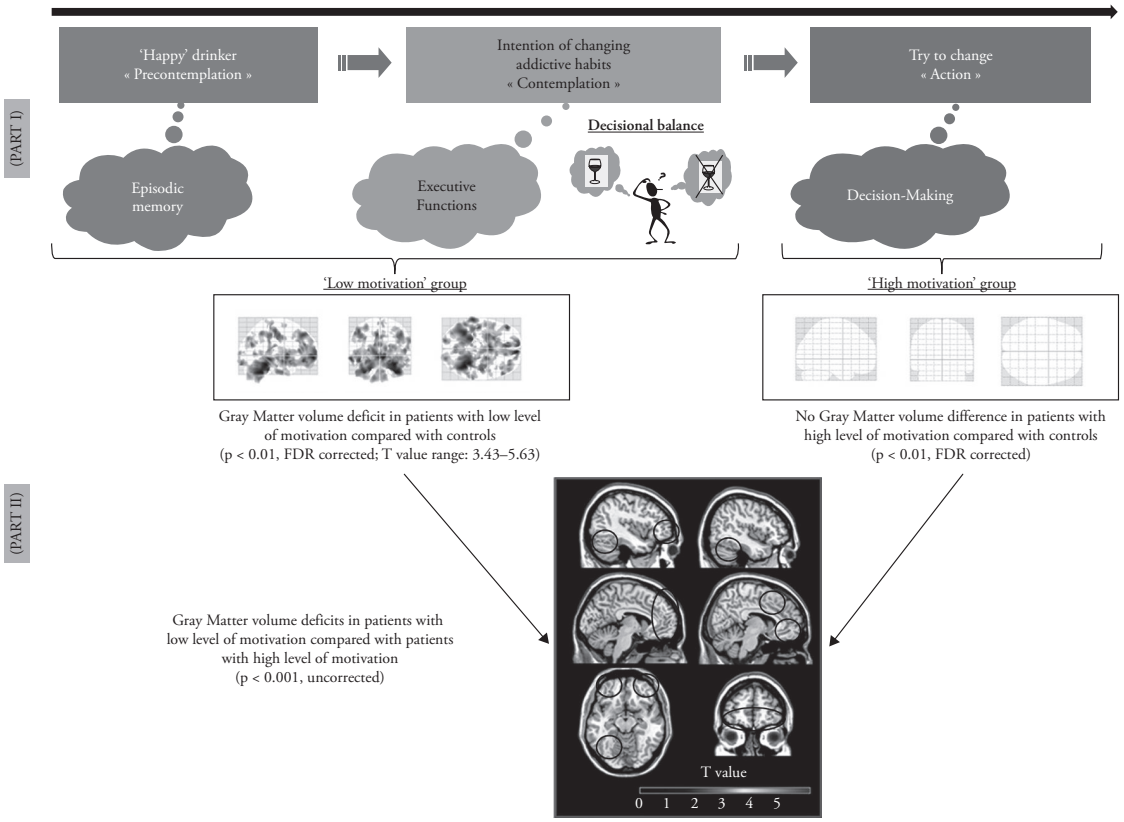


Figure 15.4 Roles for structural brain abnormalities and selective cognitive impairment in readiness to change in uncomplicated AUD patients. (A) Le Berre et al. (2014) investigated cognitive functions, known to be impaired in alcohol dependence, to explain why some patients have difficulty shifting from a low level of motivation to a high level of motivation. The "stages of change" model (Prochaska & DiClemente, 1983) proposes different stages of motivation, including "precontemplation" (substance abuse and no intention of stopping drinking), "contemplation" (strong intention of changing addictive habits but ambivalent attitude), and "action" (cessation of excessive alcohol consumption and adoption of healthier lifestyle). A relationship between verbal episodic memory impairment and high precontemplation scores, relationships between weak executive performances and high contemplation scores, as well as a relationship between good decision-making skills and high action scores were observed in 31 uncomplicated AUD patients early in abstinence and at clinical treatment entry. (B) The "low motivation" group (i.e., patients in precontemplation or in contemplation stage), but not the "high motivation" group (i.e., patients in action stage), had gray matter volume deficits compared with controls. The "low motivation" patients had gray matter abnormalities in the cerebellum, fusiform gyri, and frontal cortex, which are brain regions known to subtend cognitive, emotional, and social abilities.

Source: Adapted with permission from Le Berre, A. P., Rauchs, G., La Joie, R., Segobin, S., Mezenge, F., Boudehent, C.,… Beaunieux, H. (2013). Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 213*(3), 202–9.

impaired FOK/intact RCJs profile could be explained by the idea that prospective FOK and retrospective RCJs both implicate online memory monitoring mechanisms but differ in that FOK judgments require additional self-inferential processes to generate accurate future estimations. Further fMRI investigation supported that deviant functional activation and connectivity involving the right insula, a hub of the salience network, would participate in disrupting metamemory functioning in AUD patients (Le Berre et al., 2017).

Poor motivation to change unhealthy behavior in some AUD patients in the early stages of treatment may be partly related to brain structural compromise potentially affecting essential cognitive and emotional processes such as decision-making, executive functioning, and social cognition skills (Figure 15.4; Le Berre et al., 2013).

Conclusion

The past decades of research have revealed brain structural and functional abnormalities associated with mild to moderate cognitive impairment in AUD. Such functional compromise can be detectable even without or before the development of more chronic and severe neurological complications such as KS or alcohol-related dementia. Notable deficits occurring with excessive alcohol consumption involve attention, executive functions, memory, visuospatial and motor skills, as well as impairment in more recently investigated processes of metacognition (i.e., metamemory), emotion detection, and theory of mind abilities. Alcohol-related cognitive and motor deficits are heterogeneous in terms of pattern, extent, and severity, with some AUD individuals demonstrating normal cognitive functioning. This heterogeneity may partly be explained by the dynamic and complex course of AUD, punctuated by periods of withdrawal, abstinence, and relapse characterized by different levels of functional and brain structural recovery. Severity of these deficits may also be modulated by multiple demographic and disease-related factors such as age, sex, lifetime drinking patterns, number of withdrawals, malnutrition, biological factors such as liver complications and thiamine deficiencies, and genetic predisposition. As a consequence, early in abstinence, some AUD patients may not be cognitively able to benefit from therapies and could be particularly at risk to relapse due to cognitive impairment hampering efficient decision-making, motivation to change, and learning skills in addition to challenging emotional and interpersonal interactions. Although alcohol-related cognitive impairments have the potential to limit the benefit of alcohol treatment and social rehabilitation, they remain largely underestimated and underappreciated in clinical practice. This observation emphasizes the importance of developing short screening tools such MoCA and BEARNI that contribute to the identification of recently abstinent AUD patients with a cognitive decline, and thus a more extensive neuropsychological assessment is also required to specify the cognitive and motor impairment in these patients. Quantitative characterization of the specific neuropsychological deficit profiles of AUD has the potential of tailoring clinical treatment and improving accuracy of differential diagnosis, especially in the context of age-related medical and dementing disorders. Complementing neuropsychological profiles of sparing and impairment is neuroimaging, which has developed into a powerful diagnostic and quantitative tool that is paving the way toward a better understanding of the pathophysiological mechanisms that define the neurotoxicity directly linked to AUD, whether it is through the direct analysis of neuroimaging profiles obtained through their respective imaging modalities and comparison with controls or through correlational studies carried out between those profiles and biological and/or cognitive profiles.

Acknowledgments

Preparation of this chapter was supported by grants AA017168, AA017923, and AA010723 from the US National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism and by the Moldow Women's Health and Hope Fund.

References

Abdul Muneer, P. M., Alikunju, S., Szlachetka, A. M., Mercer, A. J., & Haorah, J. (2011). Ethanol impairs glucose uptake by human astrocytes and neurons: Protective effects of acetyl-L-carnitine. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology, 3*(1), 48–56.

Adams, K. M., Gilman, S., Koeppe, R. A., Kluin, K. J., Brunberg, J. A., Dede, D.,…Kroll, P. D. (1993). Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 17*(2), 205–10.

Agartz, I., Momenan, R., Rawlings, R. R., Kerich, M. J., & Hommer, D. W. (1999). Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry, 56*(4), 356–63.

Alarcon, R., Nalpas, B., Pelletier, S., & Perney, P. (2015). MoCA as a screening tool of neuropsychological deficits in alcohol-dependent patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 39*(6), 1042–8.

Amenta, S., Noel, X., Verbanck, P., & Campanella, S. (2013). Decoding of emotional components in complex communicative situations (irony) and its relation to empathic abilities

0004265854.INDD 322 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:28 PM

OUP • UNCORRECTED PROOF

in male chronic alcoholics: An issue for treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 37*(2), 339–47. doi:10.1111/j.1530–0277.2012.01909.x

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Babinski, J. (1914). Contribution à l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplegie organique cérébrale (anosognosie). *Revue Neurologique,* 27, 845–7.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of Learning and Motivations, 8,* 47–89.

Barrett, A. M., Eslinger, P. J., Ballentine, N. H., & Heilman, K. M. (2005). Unawareness of cognitive deficit (cognitive anosognosia) in probable AD and control subjects. *Neurology, 64*(4), 693–9. doi:10.1212/01.wnl.0000151959.64379.1b

Bartels, C., Kunert, H. J., Stawicki, S., Kroner-Herwig, B., Ehrenreich, H., & Krampe, H. (2007). Recovery of hippocampus-related functions in chronic alcoholics during monitored long-term abstinence. *Alcohol and Alcoholism, 42*(2), 92–102. doi:10.1093/alcalc/agl104

Bartsch, A. J., Homola, G., Biller, A., Smith, S. M., Weijers, H. G., Wiesbeck, G. A., … Bendszus, M. (2007). Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain, 130*(Pt. 1), 36–47. doi:10.1093/brain/awl303

Beatty, W. W., Hames, K. A., Blanco, C. R., Nixon, S. J., & Tivis, L. J. (1996). Visuospatial perception, construction and memory in alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol, 57*(2), 136–43.

Beatty, W. W., Katzung, V. M., Moreland, V. J., & Nixon, S. J. (1995). Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug and Alcohol Dependence, 37*(3), 247–53.

Beatty, W. W., Tivis, R., Stott, H. D., Nixon, S. J., & Parsons, O. A. (2000). Neuropsychological deficits in sober alcoholics: Influences of chronicity and recent alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24*(2), 149–54.

Bechara, A. (2003). Risky business: Emotion, decision-making, and addiction. *Journal of Gambling Studies, 19*(1), 23–51.

Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition, 50*(1–3), 7–15.

Bechara, A., & Damasio, H. (2002). Decision-making and addiction (Part I): Impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia, 40*(10), 1675–89.

Beck, A., Wustenberg, T., Genauck, A., Wrase, J., Schlagenhauf, F., Smolka, M. N., … Heinz, A. (2012). Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients. *Archives of General Psychiatry, 69*(8), 842–52. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2026

Becker, J. T., & Jaffe, J. H. (1984). Impaired memory for treatment-relevant information in inpatient men alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol, 45*(4), 339–43.

Bell, M. D., Vissicchio, N. A., & Weinstein, A. J. (2016). Cognitive training and work therapy for the treatment of verbal learning and memory deficits in veterans with alcohol use disorders. *Journal of Dual Diagnosis, 12*(1), 83–9.

Blume, A. W., Davis, J. M., & Schmaling, K. B. (1999). Neurocognitive dysfunction in dually-diagnosed patients: A potential roadblock to motivating behavior change. *Journal of Psychoactive Drugs, 31*(2), 111–5. doi:10.1080/02791072.1999.10471732

Blume, A. W., & Marlatt, G. A. (2009). The role of executive cognitive functions in changing substance use: What we know and what we need to know. *Annals of Behavioral Medicine, 37*(2), 117–25. doi:10.1007/s12160-009-9093-8

Blume, A. W., Marlatt, G. A., & Schmaling, K. B. (2000). Executive cognitive function and heavy drinking behavior among college students. *Psychology of Addictive Behaviors, 14*(3), 299–302.

Blume, A. W., Schmaling, K. B., & Marlatt, G. A. (2005). Memory, executive cognitive function, and readiness to change drinking behavior. *Addictive Behaviors, 30*(2), 301–14. doi:10.1016/j.addbeh.2004.05.019

Bora, E., & Zorlu, N. (2017). Social cognition in alcohol use disorder: A meta-analysis. *Addiction, 112*(1), 40–8. doi:10.1111/add.13486

Bosco, F. M., Capozzi, F., Colle, L., Marostica, P., & Tirassa, M. (2014). Theory of mind deficit in subjects with alcohol use disorder: An analysis of mindreading processes. *Alcohol and Alcoholism, 49*(3), 299–307. doi:10.1093/alcalc/agt148

Brevers, D., Bechara, A., Cleeremans, A., Kornreich, C., Verbanck, P., & Noel, X. (2014). Impaired decision-making under risk in individuals with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 38*(7), 1924–31. doi:10.1111/acer.12447

Brion, M., D'Hondt, F., Lannoy, S., Pitel, A. L., Davidoff, D. A., & Maurage, P. (2017). Crossmodal processing of emotions in alcohol-dependence and Korsakoff syndrome. *Cognitive Neuropsychiatry, 22*(5), 436–51. doi:10.1080/13546805.2017.1373639.

Brion, M., D'Hondt, F., Pitel, A. L., Lecomte, B., Ferauge, M., de Timary, P., & Maurage, P. (2017). Executive functions in alcohol-dependence: A theoretically grounded and integrative exploration. *Drug and Alcohol Dependence, 177,* 39–47.

Butters, N., & Brandt, J. (1985). The continuity hypothesis: The relationship of long-term alcoholism to the Wernicke–Korsakoff syndrome. *Recent Developments in Alcoholism, 3,* 207–26.

Camchong, J., Stenger, A., & Fein, G. (2013). Resting-state synchrony in long-term abstinent alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 37*(1), 75–85.

Cardenas, V. A., Durazzo, T. C., Gazdzinski, S., Mon, A., Studholme, C., & Meyerhoff, D. J. (2011). Brain morphology at entry into treatment for alcohol dependence is related to relapse propensity. *Biological Psychiatry, 70*(6), 561–7. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.003

Cardenas, V. A., Studholme, C., Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., & Meyerhoff, D. J. (2007). Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. *Neuroimage, 34*(3), 879–87. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.10.015

Carney, M. M., & Kivlahan, D. R. (1995). Motivational subtypes among veterans seeking substance abuse treatment: Profiles based on stages of change. *Psychology of Addictive Behaviors, 9*(2), 1135–42.

Castellano, F., Bartoli, F., Crocamo, C., Gamba, G., Tremolada, M., Santambrogio, J., … Carra, G. (2015). Facial emotion recognition in alcohol and substance use disorders: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 59,* 147–54. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.11.001

Chanraud, S., Leroy, C., Martelli, C., Kostogianni, N., Delain, F., Aubin, H. J., … Martinot, J. L. (2009). Episodic memory

0004265854.INDD 323 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:28 PM

in detoxified alcoholics: Contribution of grey matter microstructure alteration. *PLoS One, 4*(8), e6786. doi:10.1371/journal.pone.0006786

Chanraud, S., Martelli, C., Delain, F., Kostogianni, N., Douaud, G., Aubin, H. J., . . . Martinot, J. L. (2007). Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology, 32*(2), 429–38. doi:10.1038/sj.npp.1301219

Chanraud, S., Pitel, A. L., Muller-Oehring, E. M., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2013). Remapping the brain to compensate for impairment in recovering alcoholics. *Cerebral Cortex, 23*(1), 97–104. doi:10.1093/cercor/bhr381

Chanraud, S., Pitel, A. L., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2011). Disruption of functional connectivity of the default-mode network in alcoholism. *Cerebral Cortex, 21*(10), 2272–81. doi:10.1093/cercor/bhq297

Chanraud, S., Reynaud, M., Wessa, M., Penttila, J., Kostogianni, N., Cachia, A., . . . Martinot, J. L. (2009). Diffusion tensor tractography in mesencephalic bundles: Relation to mental flexibility in detoxified alcohol-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology, 34*(5), 1223–32. doi:10.1038/npp.2008.101

Charness, M. E., & DeLaPaz, R. L. (1987). Mamillary body atrophy in Wernicke's encephalopathy: Antemortem identification using magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology, 22*(5), 595–600. doi:10.1002/ana.410220506

Conway, M. A. (2001). Sensory–perceptual episodic memory and its context: Autobiographical memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences, 356*(1413), 1375–84. doi:10.1098/rstb.2001.0940

Copersino, M. L., Fals-Stewart, W., Fitzmaurice, G., Schretlen, D. J., Sokoloff, J., & Weiss, R. D. (2009). Rapid cognitive screening of patients with substance use disorders. *Experimental and Clinical Psychopharmacology, 17*(5), 337–44. doi:10.1037/a0017260

Copersino, M. L., Schretlen, D. J., Fitzmaurice, G. M., Lukas, S. E., Faberman, J., Sokoloff, J., & Weiss, R. D. (2012). Effects of cognitive impairment on substance abuse treatment attendance: Predictive validation of a brief cognitive screening measure. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 38*(3), 246–50. doi:10.3109/00952990.2012.670866

Cosentino, S., Metcalfe, J., Cary, M. S., De Leon, J., & Karlawish, J. (2011). Memory awareness influences everyday decision making capacity about medication management in Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease, 2011*, 483897. doi:10.4061/2011/483897

Craig, A. D. (2009). How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience, 10*(1), 59–70. doi:10.1038/nrn2555

Crews, F. T., & Boettiger, C. A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 93*(3), 237–47. doi:10.1016/j.pbb.2009.04.018

D'Argembeau, A., Van Der Linden, M., Verbanck, P., & Noel, X. (2006). Autobiographical memory in non-amnesic alcohol-dependent patients. *Psychological Medicine, 36*(12), 1707–15. doi:10.1017/s0033291706008798

D'Hondt, F., Campanella, S., Kornreich, C., Philippot, P., & Maurage, P. (2014). Below and beyond the recognition of emotional facial expressions in alcohol dependence: From basic perception to social cognition. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10,* 2177–82. doi:10.2147/ndt.s74963

Dao-Castellana, M. H., Samson, Y., Legault, F., Martinot, J. L., Aubin, H. J., Crouzel, C., . . . Syrota, A. (1998). Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: Metabolic and neuropsychological findings. *Psychological Medicine, 28*(5), 1039–48.

Davila, M. D., Shear, P. K., Lane, B., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (1994). Mammillary body and cerebellar shrinkage in chronic alcoholics: An MRI and neuropsychological study. *Neuropsychology, 8,* 433–44.

De Rosa, E., Desmond, J. E., Anderson, A. K., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2004). The human basal forebrain integrates the old and the new. *Neuron, 41*(5), 825–37.

Desmond, J. E., Chen, S. H., DeRosa, E., Pryor, M. R., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2003). Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: An fMRI study. *Neuroimage, 19*(4), 1510–20.

DiClemente, C. C., Bellino, L. E., & Neavins, T. M. (1999). Motivation for change and alcoholism treatment. *Alcohol Research & Health, 23*(2), 86–92.

DiClemente, C. C., & Hughes, S. O. (1990). Stages of change profiles in outpatient alcoholism treatment. *Journal of Substance Abuse, 2*(2), 217–35.

Diener, H.-C., Dichgans, J., Bacher, M., & Guschlbauer, B. (1984). Improvement in ataxia in alcoholic cerebellar atrophy through alcohol abstinence. *Journal of Neurology, 231,* 258–62.

Dom, G., De Wilde, B., Hulstijn, W., van den Brink, W., & Sabbe, B. (2006). Decision-making deficits in alcohol-dependent patients with and without comorbid personality disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 30*(10), 1670–7. doi:10.1111/j.1530–0277.2006.00202.x

Donadon, M. F., & Osorio Fde, L. (2014). Recognition of facial expressions by alcoholic patients: A systematic literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10,* 1655–63. doi:10.2147/ndt.s65376

Donovan, D. M., Kivlahan, D. R., & Walker, R. D. (1984). Clinical limitations of neuropsychological testing in predicting treatment outcome among alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 8*(5), 470–5.

Duka, T., Townshend, J. M., Collier, K., & Stephens, D. N. (2003). Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 27*(10), 1563–72. doi:10.1097/01.alc.0000090142.11260.d7

Dunn, B. D., Dalgleish, T., & Lawrence, A. D. (2006). The somatic marker hypothesis: A critical evaluation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30*(2), 239–71. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.07.001

Durazzo, T. C., Tosun, D., Buckley, S., Gazdzinski, S., Mon, A., Fryer, S. L., & Meyerhoff, D. J. (2011). Cortical thickness, surface area, and volume of the brain reward system in alcohol dependence: Relationships to relapse and extended abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 35*(6), 1187–1200. doi:10.1111/j.1530–0277.2011.01452.x

Edens, J. F., & Willoughby, F. W. (2000). Motivational patterns of alcohol dependent patients: A replication. *Psychology of Addictive Behaviors, 14*(4), 397–400.

Effertz, T., & Mann, K. (2013). The burden and cost of disorders of the brain in Europe with the inclusion of harmful alcohol use and nicotine addiction. *European Neuropsychopharmacology, 23*(7), 742–8. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.07.010

Expertise Collective de l'Inserm. (2003). *Dommages sociaux, abus et dépendance*. Paris, France: INSERM.

0004265854.INDD 324 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:28 PM

Fama, R., Le Berre, A. P., Hardcastle, C., Sassoon, S. A., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., & Zahr, N. M. (2017). Neurological, nutritional and alcohol consumption factors underlie cognitive and motor deficits in chronic alcoholism. *Addiction Biology* [Epub ahead of print]. doi:10.1111/adb.12584

Fama, R., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2004). Perceptual learning in detoxified alcoholic men: Contributions from explicit memory, executive function, and age. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 28*(11), 1657–65.

Fama, R., Pitel, A. L., & Sullivan, E. V. (2012). Anterograde episodic memory in Korsakoff syndrome. *Neuropsychology Review, 22*(2), 93–104. doi:10.1007/s11065-012-9207-0

Fama, R., & Sullivan, E. V. (2014). Methods of association and dissociation for establishing selective brain–behavior relations. *Handbook of Clinical Neurology, 125,* 175–81. doi:10.1016/b978-0-444-62619-6.00011–2

Fein, G., Bachman, L., Fisher, S., & Davenport, L. (1990). Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *Western Journal of Medicine, 152*(5), 531–7.

Fein, G., & Greenstein, D. (2013). Gait and balance deficits in chronic alcoholics: No improvement from 10 weeks through 1 year abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 37*(1), 86–95. doi:10.1111/j.1530–0277.2012.01851.x

Fein, G., Klein, L., & Finn, P. (2004). Impairment on a simulated gambling task in long-term abstinent alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 28*(10), 1487–91.

Fein, G., Shimotsu, R., Chu, R., & Barakos, J. (2009). Parietal gray matter volume loss is related to spatial processing deficits in long-term abstinent alcoholic men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 33*(10), 1806–14. doi:10.1111/j.1530–0277.2009.01019.x

Fein, G., Torres, J., Price, L. J., & Di Sclafani, V. (2006). Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 30*(9), 1538–44. doi:10.1111/j.1530–0277.2006.00185.x

Flavell, J. H. (1971). First discussant's comments: What is memory development the development of? *Human Development, 14,* 272–8. doi:10.1159/000271221

Fregly, A. R., Graybiel, A., & Smith, M. S. (1972). Walk on floor eyes closed (WOFEC): A new addition to an ataxia test battery. *Aerospace Medicine, 43*(4), 395–9.

Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., & Meyerhoff, D. J. (2005). Temporal dynamics and determinants of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence, 78*(3), 263–73. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.11.004

Gilman, S., Adams, K., Koeppe, R. A., Berent, S., Kluin, K. J., Modell, J. G., . . . Brunberg, J. A. (1990). Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Annals of Neurology, 28*(6), 775–85. doi:10.1002/ana.410280608

Gizewski, E. R., Muller, B. W., Scherbaum, N., Lieb, B., Forsting, M., Wiltfang, J., . . . Schiffer, B. (2013). The impact of alcohol dependence on social brain function. *Addiction Biology, 18*(1), 109–20. doi:10.1111/j.1369–1600.2012.00437.x

Glenn, S. W., & Parsons, O. A. (1991). Prediction of resumption of drinking in posttreatment alcoholics. *International Journal of Addiction, 26*(2), 237–54.

Glenn, S. W., Parsons, O. A., & Smith, L. T. (1996). ERP responses to target and nontarget visual stimuli in alcoholics from VA and community treatment programs. *Alcohol, 13*(1), 85–92.

Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., & van den Brink, W. (2005). Decision making in pathological gambling: A comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Brain Research: Cognitive Brain Research, 23*(1), 137–51. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.01.017

Grusser, S. M., Wrase, J., Klein, S., Hermann, D., Smolka, M. N., Ruf, M., . . . Heinz, A. (2004). Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berlin), 175*(3), 296–302. doi:10.1007/s00213-004-1828-4

Hannesdottir, K., & Morris, R. G. (2007). Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex, 43*(7), 1020–30.

Harper, C. (1983). The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia—A neuropathological study of 131 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 46*(7), 593–8.

Harper, C. (2006). Thiamine (vitamin B_1) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe! *European Journal of Neurology, 13*(10), 1078–82. doi:10.1111/j.1468–1331.2006.01530.x

Harper, C. (2009). The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol and Alcoholism, 44*(2), 136–40. doi:10.1093/alcalc/agn102

Harper, C., Dixon, G., Sheedy, D., & Garrick, T. (2003). Neuropathological alterations in alcoholic brains. Studies arising from the New South Wales Tissue Resource Centre. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 27*(6), 951–61. doi:10.1016/s0278-5846(03)00155-6

Hart, J. T. (1965). Memory and the feeling-of-knowing experience. *Journal of Educational Psychology, 56*(4), 208–16.

Hayakawa, K., Kumagai, H., Suzuki, Y., Furusawa, N., Haga, T., Hoshi, T., . . . Yamaguchi, K. (1992). MR imaging of chronic alcoholism. *Acta Radiologica, 33*(3), 201–206.

Heffernan, T. M. (2008). The impact of excessive alcohol use on prospective memory: A brief review. *Current Drug Abuse Reviews, 1*(1), 36–41.

Ihara, H., Berrios, G. E., & London, M. (2000). Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 68*(6), 731–7.

Jang, D. P., Namkoong, K., Kim, J. J., Park, S., Kim, I. Y., Kim, S. I., . . . Lee, E. (2007). The relationship between brain morphometry and neuropsychological performance in alcohol dependence. *Neuroscience Letters, 428*(1), 21–6. doi:10.1016/j.neulet.2007.09.047

Janis, I. L., & Mann, L. (1977). Emergency decision making: A theoretical analysis of responses to disaster warnings. *Journal of Human Stress, 3*(2), 35–45. doi:10.1080/00978 40x.1977.9936085

Jernigan, T. L., Butters, N., DiTraglia, G., Schafer, K., Smith, T., Irwin, M., . . . Cermak, L. S. (1991). Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 15*(3), 418–27.

Jin, H., Rourke, S. B., Patterson, T. L., Taylor, M. J., & Grant, I. (1998). Predictors of relapse in long-term abstinent alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol, 59*(6), 640–6.

John, U., Rumpf, H. J., Bischof, G., Hapke, U., Hanke, M., & Meyer, C. (2013). Excess mortality of alcohol-dependent individuals after 14 years and mortality predictors based on treatment participation and severity of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 37*(1), 156–63. doi:10.1111/j.1530–0277.2012.01863.x

0004265854.INDD 325 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:28 PM

Johnson-Greene, D., Adams, K. M., Gilman, S., Koeppe, R. A., Junck, L., Kluin, K. J., . . . Heumann, M. (1997). Effects of abstinence and relapse upon neuropsychological function and cerebral glucose metabolism in severe chronic alcoholism. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 19*(3), 378–85. doi:10.1080/01688639708403866

Jung, Y. C., Schulte, T., Muller-Oehring, E. M., Namkoong, K., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2014). Compromised frontocerebellar circuitry contributes to nonplanning impulsivity in recovering alcoholics. *Psychopharmacology (Berlin), 231*(23), 4443–53. doi:10.1007/s00213-014-3594-2

Karlawish, J. H., Casarett, D. J., James, B. D., Xie, S. X., & Kim, S. Y. (2005). The ability of persons with Alzheimer disease (AD) to make a decision about taking an AD treatment. *Neurology, 64*(9), 1514–9. doi:10.1212/01.wnl.0000160000.01742.9d

Kim, Y. T., Lee, S. J., & Kim, S. H. (2006). Effects of the history of conduct disorder on the Iowa Gambling Tasks. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 30*(3), 466–72. doi:10.1111/j.1530–0277.2006.00051.x

Kish, G. B., Hagen, J. M., Woody, M. M., & Harvey, H. L. (1980). Alcoholics' recovery from cerebral impairment as a function of duration of abstinence. *Journal of Clinical Psychology, 36*(2), 584–9.

Konrad, A., Vucurevic, G., Lorscheider, M., Bernow, N., Thummel, M., Chai, C., . . . Fehr, C. (2012). Broad disruption of brain white matter microstructure and relationship with neuropsychological performance in male patients with severe alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism, 47*(2), 118–26. doi:10.1093/alcalc/agr157

Kopelman, M. D., Thomson, A. D., Guerrini, I., & Marshall, E. J. (2009). The Korsakoff syndrome: Clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol and Alcoholism, 44*(2), 148–54. doi:10.1093/alcalc/agn118

Kopelman, M. D., Wilson, B. A., & Baddeley, A. D. (1989). The autobiographical memory interview: A new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 11*(5), 724–44. doi:10.1080/01688638908400928

Kopera, M., Wojnar, M., Brower, K., Glass, J., Nowosad, I., Gmaj, B., & Szelenberger, W. (2012). Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients. *Alcohol, 46,* 666–71.

Kornreich, C., Blairy, S., Philippot, P., Hess, U., Noel, X., Streel, E., . . . Verbanck, P. (2001). Deficits in recognition of emotional facial expression are still present in alcoholics after mid- to long-term abstinence. *Journal of Studies on Alcohol, 62*(4), 533–42.

Kornreich, C., Philippot, P., Foisy, M. L., Blairy, S., Raynaud, E., Dan, B., . . . Verbanck, P. (2002). Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism, 37*(4), 394–400.

Kramer, J. H., Blusewicz, M. J., & Preston, K. A. (1989). The premature aging hypothesis: Old before its time? *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 57*(2), 257–62.

Lawrence, A. J., Luty, J., Bogdan, N. A., Sahakian, B. J., & Clark, L. (2009). Problem gamblers share deficits in impulsive decision-making with alcohol-dependent individuals. *Addiction, 104*(6), 1006–15. doi:10.1111/j.1360–0443.2009.02533.x

Le Berre, A. P., Fama, R., & Sullivan, E. V. (2017). Executive functions, memory, and social cognitive deficits and recovery in chronic alcoholism: A critical review to inform future research. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 41*(8), 1432–43.

Le Berre, A. P., Muller-Oehring, E. M., Kwon, D., Serventi, M. R., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2016). Differential compromise of prospective and retrospective metamemory monitoring and their dissociable structural brain correlates. *Cortex, 81,* 192–202. doi:10.1016/j.cortex.2016.05.002

Le Berre, A. P., Muller-Oehring, E. M., Schulte, T., Serventi, M. R., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2017). Deviant functional activation and connectivity of the right insula are associated with lack of awareness of episodic memory impairment in nonamnesic alcoholism. *Cortex, 95,* 15–28. doi:10.1016/j.cortex.2017.07.016

Le Berre, A. P., Pinon, K., Vabret, F., Pitel, A. L., Allain, P., Eustache, F., & Beaunieux, H. (2010). Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic memory task. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 34*(11), 1888–98. doi:10.1111/j.1530–0277.2010.01277.x

Le Berre, A. P., Pitel, A. L., Chanraud, S., Beaunieux, H., Eustache, F., Martinot, J. L., . . . Pfefferbaum, A. (2014). Chronic alcohol consumption and its effect on nodes of frontocerebellar and limbic circuitry: Comparison of effects in France and the United States. *Human Brain Mapping, 35*(9), 4635–53. doi:10.1002/hbm.22500

Le Berre, A. P., Pitel, A. L., Chanraud, S., Beaunieux, H., Eustache, F., Martinot, J. L., . . . Sullivan, E. V. (2015). Sensitive biomarkers of alcoholism's effect on brain macrostructure: Similarities and differences between France and the United States. *Frontiers in Human Neuroscience, 9,* 354. doi:10.3389/fnhum.2015.00354

Le Berre, A. P., Rauchs, G., La Joie, R., Mezenge, F., Boudehent, C., Vabret, F., . . . Beaunieux, H. (2014). Impaired decision-making and brain shrinkage in alcoholism. *European Psychiatry, 29*(3), 125–33. doi:10.1016/j.eurpsy.2012.10.002

Le Berre, A. P., Rauchs, G., La Joie, R., Segobin, S., Mezenge, F., Boudehent, C., . . . Beaunieux, H. (2013). Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism. *Psychiatry Research, 213*(3), 202–209. doi:10.1016/j.pscychresns.2013.03.009

Le Berre, A. P., & Sullivan, E. V. (2016). Anosognosia for memory impairment in addiction: Insights from neuroimaging and neuropsychological assessment of metamemory. *Neuropsychology Review, 26*(4), 420–31. doi:10.1007/s11065-016-9323-3

Le Berre, A. P., Vabret, F., Cauvin, C., Pinon, K., Allain, P., Pitel, A. L., . . . Beaunieux, H. (2012). Cognitive barriers to readiness to change in alcohol-dependent patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 36*(9), 1542–9. doi:10.1111/j.1530–0277.2012.01760.x

Leber, W. R., Jenkins, R. L., & Parsons, O. A. (1981). Recovery of visual–spatial learning and memory in chronic alcoholics. *Journal of Clinical Psychology, 37*(1), 192–7.

Lebert, F., & Pasquier, F. (2008). Frontotemporal dementia: Behavioral story of a neurological disease. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement, 6*(1), 33–41. doi:10.1684/pnv.2008.0113

Liappas, I., Theotoka, I., Kapaki, E., Ilias, I., Paraskevas, G. P., & Soldatos, C. R. (2007). Neuropsychological assessment of cognitive function in chronic alcohol-dependent patients and patients with Alzheimer's disease. *In Vivo, 21*(6), 1115–8.

Liu, R. S., Lemieux, L., Shorvon, S. D., Sisodiya, S. M., & Duncan, J. S. (2000). Association between brain size and abstinence from alcohol. *Lancet, 355*(9219), 1969–70.

Loeber, S., Duka, T., Welzel, H., Nakovics, H., Heinz, A., Flor, H., & Mann, K. (2009). Impairment of cognitive abilities

0004265854.INDD 326 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:28 PM

and decision making after chronic use of alcohol: The impact of multiple detoxifications. *Alcohol and Alcoholism, 44*(4), 372–81. doi:10.1093/alcalc/agp030

Loeber, S., Duka, T., Welzel Marquez, H., Nakovics, H., Heinz, A., Mann, K., & Flor, H. (2010). Effects of repeated withdrawal from alcohol on recovery of cognitive impairment under abstinence and rate of relapse. *Alcohol and Alcoholism, 45*(6), 541–7. doi:10.1093/alcalc/agq065

Manning, V., Wanigaratne, S., Best, D., Hill, R. G., Reed, L. J., Ball, D., . . . Strang, J. (2008). Changes in neuropsychological functioning during alcohol detoxification. *European Addiction Research, 14*(4), 226–33. doi:10.1159/000156479

Martinotti, G., Di Nicola, M., Tedeschi, D., Cundari, S., & Janiri, L. (2009). Empathy ability is impaired in alcohol-dependent patients. *American Journal of Addiction, 18*(2), 157–61. doi:10.1080/10550490802544391

Matyassy, A., Kelemen, O., Sarkozi, Z., Janka, Z., & Keri, S. (2006). Recognition of complex mental states in patients with alcoholism after long-term abstinence. *Alcohol and Alcoholism, 41*(5), 512–4. doi:10.1093/alcalc/agl045

Maurage, F., de Timary, P., Tecco, J. M., Lechantre, S., & Samson, D. (2015). Theory of mind difficulties in patients with alcohol dependence: Beyond the prefrontal cortex dysfunction hypothesis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 39*(6), 980–8. doi:10.1111/acer.12717

Maurage, P., Campanella, S., Philippot, P., Charest, I., Martin, S., & de Timary, P. (2009). Impaired emotional facial expression decoding in alcoholism is also present for emotional prosody and body postures. *Alcohol and Alcoholism, 44*(5), 476–85. doi:10.1093/alcalc/agp037

Maurage, P., Campanella, S., Philippot, P., Martin, S., & de Timary, P. (2008). Face processing in chronic alcoholism: A specific deficit for emotional features. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 32*(4), 600–606. doi:10.1111/j.1530–0277.2007.00611.x

Maurage, P., Campanella, S., Philippot, P., Pham, T. H., & Joassin, F. (2007). The crossmodal facilitation effect is disrupted in alcoholism: A study with emotional stimuli. *Alcohol and Alcoholism, 42*(6), 552–9. doi:10.1093/alcalc/agm134

Maurage, P., D'Hondt, F., de Timary, P., Mary, C., Franck, N., & Peyroux, E. (2016). Dissociating affective and cognitive theory of mind in recently detoxified alcohol-dependent individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 40*(9), 1926–34. doi:10.1111/acer.13155

Maurage, P., Grynberg, D., Noel, X., Joassin, F., Hanak, C., Verbanck, P., . . . Philippot, P. (2011). The "Reading the Mind in the Eyes" test as a new way to explore complex emotions decoding in alcohol dependence. *Psychiatry Research, 190*(2–3), 375–8. doi:10.1016/j.psychres.2011.06.015

Maurage, P., Grynberg, D., Noel, X., Joassin, F., Philippot, P., Hanak, C., . . . Campanella, S. (2011). Dissociation between affective and cognitive empathy in alcoholism: A specific deficit for the emotional dimension. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 35*(9), 1662–8. doi:10.1111/j.1530–0277.2011.01512.x

Maurage, P., Joassin, F., Pesenti, M., Grandin, C., Heeren, A., Philippot, P., & de Timary, P. (2013). The neural network sustaining crossmodal integration is impaired in alcohol-dependence: An fMRI study. *Cortex, 49*(6), 1610–26. doi:10.1016/j.cortex.2012.04.012

Mazas, C. A., Finn, P. R., & Steinmetz, J. E. (2000). Decision-making biases, antisocial personality, and early-onset alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24*(7), 1036–40.

McGlynn, S. M., & Schacter, D. L. (1989). Unawareness of deficits in neuropsychological syndromes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 11*(2), 143–205. doi:10.1080/01688638908400882

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 7*(3), 263–9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005

Mechtcheriakov, S., Brenneis, C., Egger, K., Koppelstaetter, F., Schocke, M., & Marksteiner, J. (2007). A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 78*(6), 610–4. doi:10.1136/jnnp.2006.095869

Mendez, M. F., Chen, A. K., Shapira, J. S., & Miller, B. L. (2005). Acquired sociopathy and frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 20*(2–3), 99–104. doi:10.1159/000086474

Metcalfe, J., & Shimamura, A. P. (1994). *Metacognition: Knowing about knowing.* Cambridge, MA: MIT Press.

Miranda, R., Jr., MacKillop, J., Meyerson, L. A., Justus, A., & Lovallo, W. R. (2009). Influence of antisocial and psychopathic traits on decision-making biases in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 33*(5), 817–25. doi:10.1111/j.1530–0277.2009.00901.x

Mograbi, D. C., Brown, R. G., & Morris, R. G. (2009). Anosognosia in Alzheimer's disease—The petrified self. *Consciousness and Cognition, 18*(4), 989–1003. doi:10.1016/j.concog.2009.07.005

Moller, L. (2013). L'alcool, toujours un facteur de risque majeur pour la santé en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire,* 16–8.

Monnot, M., Lovallo, W. R., Nixon, S. J., & Ross, E. (2002). Neurological basis of deficits in affective prosody comprehension among alcoholics and fetal alcohol-exposed adults. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience, 14*(3), 321–8. doi:10.1176/jnp.14.3.321

Monnot, M., Nixon, S., Lovallo, W., & Ross, E. (2001). Altered emotional perception in alcoholics: Deficits in affective prosody comprehension. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 25*(3), 362–9.

Moriyama, Y., Mimura, M., Kato, M., Yoshino, A., Hara, T., Kashima, H., . . . Watanabe, A. (2002). Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 26*(8), 1239–44. doi:10.1097/01.ALC.0000026103.08053.86

Morris, R. G., & Mograbi, D. C. (2013). Anosognosia, autobiographical memory and self knowledge in Alzheimer's disease. *Cortex, 49*(6), 1553–65. doi:10.1016/j.cortex.2012.09.006

Mukamal, K. J., Kuller, L. H., Fitzpatrick, A. L., Longstreth, W. T., Jr., Mittleman, M. A., & Siscovick, D. S. (2003). Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA, 289*(11), 1405–13.

Muller-Oehring, E. M., Jung, Y. C., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., & Schulte, T. (2015). The resting brain of alcoholics. *Cerebral Cortex, 25*(11), 4155–68. doi:10.1093/cercor/bhu134

Muller-Oehring, E. M., Jung, Y. C., Sullivan, E. V., Hawkes, W. C., Pfefferbaum, A., & Schulte, T. (2013). Midbrain-driven emotion and reward processing in alcoholism. *Neuropsychopharmacology, 38*(10), 1844–53. doi:10.1038/npp.2013.102

0004265854.INDD 327 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:28 PM

OUP • UNCORRECTED PROOF

Munro, C. A., Saxton, J., & Butters, M. A. (2000). The neuropsychological consequences of abstinence among older alcoholics: A cross-sectional study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24*(10), 1510–6.

Nandrino, J. L., El Haj, M., Torre, J., Naye, D., Douchet, H., Danel, T., & Cottencin, O. (2016). Autobiographical memory deficits in alcohol-dependent patients with short- and long-term abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 40*(4), 865–73. doi:10.1111/acer.13001

Nandrino, J. L., Gandolphe, M. C., Alexandre, C., Kmiecik, E., Yguel, J., & Urso, L. (2014). Cognitive and affective theory of mind abilities in alcohol-dependent patients: The role of autobiographical memory. *Drug and Alcohol Dependence, 143,* 65–73. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.07.010

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatric Society, 53*(4), 695–9. doi:10.1111/j.1532–5415.2005.53221.x

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. (n.d.). *Alcohol facts and statistics*. Retrieved from https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/alcohol-facts-and-statistics.

Nelson, T. O., & Narens, L. (1990). Metamemory: A theoretical framework and new finding. *Psychology of Learning and Motivation, 26,* 125–73.

Nixon, S. J., & Parsons, O. A. (1991). Alcohol-related efficiency deficits using an ecologically valid test. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 15*(4), 601–606.

Nixon, S. J., Tivis, R., Ceballos, N., Varner, J. L., & Rohrbaugh, J. (2002). Neurophysiological efficiency in male and female alcoholics. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 26*(5), 919–27.

Noel, X., Bechara, A., Dan, B., Hanak, C., & Verbanck, P. (2007). Response inhibition deficit is involved in poor decision making under risk in nonamnesic individuals with alcoholism. *Neuropsychology, 21*(6), 778–86. doi:10.1037/0894-4105.21.6.778

Noel, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013). A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology, 23*(4), 632–8. doi:10.1016/j.conb.2013.01.018

Noel, X., Sferrazza, R., Van Der Linden, M., Paternot, J., Verhas, M., Hanak, C., . . . Verbanck, P. (2002). Contribution of frontal cerebral blood flow measured by (99m)Tc-bicisate SPECT and executive function deficits to predicting treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol and Alcoholism, 37*(4), 347–54.

Noel, X., Van der Linden, M., Brevers, D., Campanella, S., Hanak, C., Kornreich, C., & Verbanck, P. (2012). The contribution of executive functions deficits to impaired episodic memory in individuals with alcoholism. *Psychiatry Research, 198*(1), 116–22. doi:10.1016/j.psychres.2011.10.007

Noel, X., Van der Linden, M., Schmidt, N., Sferrazza, R., Hanak, C., Le Bon, O., . . . Verbanck, P. (2001). Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Archives of General Psychiatry, 58*(12), 1152–8.

Nowakowska-Domagala, K., Jablkowska-Gorecka, K., Mokros, L., Koprowicz, J., & Pietras, T. (2017). Differences in the verbal fluency, working memory and executive functions in alcoholics: Short-term vs. long-term abstainers. *Psychiatry Research, 249,* 1–8. doi:10.1016/j.psychres.2016.12.034

O'Leary, M. R., Radford, L. M., Chaney, E. F., & Schau, E. J. (1977). Assessment of cognitive recovery in alcoholics by use of the Trail-Making Test. *Journal of Clinical Psychology, 33*(2), 579–82.

Onuoha, R. C., Quintana, D. S., Lyvers, M., & Guastella, A. J. (2016). A meta-analysis of theory of mind in alcohol use disorders. *Alcohol and Alcoholism, 51*(4), 410–5. doi:10.1093/alcalc/agv137

Oscar-Berman, M. (1992). Alcoholism and asymmetries of brain function. *Alcohol Health & Research World,* 16(4), 273–9.

Oscar-Berman, M. (2000). Neuropsychological vulnerabilities in chronic alcoholism. In A. Noronha, M. Eckardt, & K. Warren (Eds.), *Review of NIAAA's neuroscience and behavioral research portfolio* (NIAAA Research Monograph No. 34, pp. 437–72). Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services.

Oscar-Berman, M., & Marinkovic, K. (2007). Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology Review, 17*(3), 239–57. doi:10.1007/s11065-007-9038-6

Oscar-Berman, M., Shagrin, B., Evert, D. L., & Epstein, C. (1997). Impairments of brain and behavior: The neurological effects of alcohol. *Alcohol Health & Research World, 21*(1), 65–75.

Oscar-Berman, M., Valmas, M. M., Sawyer, K. S., Kirkley, S. M., Gansler, D. A., Merritt, D., & Couture, A. (2009). Frontal brain dysfunction in alcoholism with and without antisocial personality disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 5,* 309–26.

Oscar-Berman, M., Valmas, M. M., Sawyer, K. S., Ruiz, S. M., Luhar, R. B., & Gravitz, Z. R. (2014). Profiles of impaired, spared, and recovered neuropsychologic processes in alcoholism. *Handbook of Clinical Neurology, 125,* 183–210. doi:10.1016/b978-0-444-62619-6.00012–4

Oslin, D., Atkinson, R. M., Smith, D. M., & Hendrie, H. (1998). Alcohol related dementia: Proposed clinical criteria. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 13*(4), 203–12.

Oudman, E., Postma, A., Van der Stigchel, S., Appelhof, B., Wijnia, J. W., & Nijboer, T. C. (2014). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini Mental State Examination (MMSE) in detection of Korsakoff's syndrome. *Clinical Neuropsychology, 28*(7), 1123–32. doi:10.1080/13854046.2014.960005

Parsons, O. A. (1986). Cognitive functioning in sober social drinkers: A review and critique. *Journal of Studies on Alcohol, 47*(2), 101–14.

Parsons, O. A., & Nixon, S. J. (1993). Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurologic Clinics, 11*(1), 205–18.

Parsons, O. A., Schaeffer, K. W., & Glenn, S. W. (1990). Does neuropsychological test performance predict resumption of drinking in posttreatment alcoholics? *Addictive Behaviors, 15*(3), 297–307.

Petit, G., Luminet, O., Cordovil de Sousa Uva, M., Zorbas, A., Maurage, P., & de Timary, P. (2017). Differential spontaneous recovery across cognitive abilities during detoxification period in alcohol-dependence. *PLoS One, 12*(8), e0176638. doi:10.1371/journal.pone.0176638

Pfefferbaum, A. (2004). Alcoholism damages the brain, but does moderate alcohol use? *Lancet Neurology, 3*(3), 143–4. doi:10.1016/s1474-4422(04)00676-3

Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E. V. (2006). Dysmorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: Interaction of age and alcoholism. *Neurobiology of Aging, 27*(7), 994–1009. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.007

0004265854.INDD 328 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:28 PM

Pfefferbaum, A., Desmond, J. E., Galloway, C., Menon, V., Glover, G. H., & Sullivan, E. V. (2001). Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: An fMRI study. *Neuroimage, 14*(1 Pt. 1), 7–20. doi:10.1006/nimg.2001.0785

Pfefferbaum, A., Lim, K. O., Zipursky, R. B., Mathalon, D. H., Rosenbloom, M. J., Lane, B., … Sullivan, E. V. (1992). Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: A quantitative MRI study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 16*(6), 1078–89.

Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M. J., Fama, R., Sassoon, S. A., & Sullivan, E. V. (2010). Transcallosal white matter degradation detected with quantitative fiber tracking in alcoholic men and women: Selective relations to dissociable functions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 34*(7), 1201–11. doi:10.1111/j.1530–0277.2010.01197.x

Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M. J., Serventi, K. L., & Sullivan, E. V. (2004). Brain volumes, RBC status, and hepatic function in alcoholics after 1 and 4 weeks of sobriety: Predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry, 161*(7), 1190–6.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Hedehus, M., Adalsteinsson, E., Lim, K. O., & Moseley, M. (2000). In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24*(8), 1214–21.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., & Lim, K. O. (1997). Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 21*(3), 521–9.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Shear, P. K., Rosenbloom, M. J., & Lim, K. O. (1995). Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 19*(5), 1177–91.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., Mathalon, D. H., & Lim, K. O. (1998). A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Archives of General Psychiatry, 55*(10), 905–12.

Philippot, P., Kornreich, C., Blairy, S., Baert, I., Den Dulk, A., Le Bon, O., … Verbanck, P. (1999). Alcoholics' deficits in the decoding of emotional facial expression. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 23*(6), 1031–8.

Pitel, A., Rivier, J., Beaunieux, H., Vabret, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 33*(3), 490–8.

Pitel, A. L., Beaunieux, H., Witkowski, T., Vabret, F., de la Sayette, V., Viader, F., … Eustache, F. (2008). Episodic and working memory deficits in alcoholic Korsakoff patients: The continuity theory revisited. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 32*(7), 1229–41. doi:10.1111/j.1530–0277.2008.00677.x

Pitel, A. L., Beaunieux, H., Witkowski, T., Vabret, F., Guillery-Girard, B., Quinette, P., … Eustache, F. (2007). Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 31*(7), 1169–78. doi:10.1111/j.1530–0277.2007.00418.x

Pitel, A. L., Chanraud, S., Muller-Oehring, E. M., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2013). Modulation of limbic–cerebellar functional connectivity enables alcoholics to recognize who is who. *Brain Structure & Function, 218*(3), 683–95. doi:10.1007/s00429-012-0421-6

Pitel, A. L., Chételat, G., Le Berre, A. P., Desgranges, B., Eustache, F., & Beaunieux, H. (2012). Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. *Neurology, 78*(17), 1330–3. doi:10.1212/WNL.0b013e318251834e

Pitel, A. L., Rivier, J., Beaunieux, H., Vabret, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 33*(3), 490–8. doi:10.1111/j.1530–0277.2008.00859.x

Pitel, A. L., Witkowski, T., Vabret, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Eustache, F., & Beaunieux, H. (2007). Effect of episodic and working memory impairments on semantic and cognitive procedural learning at alcohol treatment entry. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 31*(2), 238–48. doi:10.1111/j.1530–0277.2006.00301.x

Pitel, A. L., Zahr, N. M., Jackson, K., Sassoon, S. A., Rosenbloom, M. J., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2011). Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology, 36*(3), 580–8. doi:10.1038/npp.2010.189

Prochaska, J. O., & DiClemente, C. C. (1983). Stages and processes of self-change of smoking: Toward an integrative model of change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 51*(3), 390–5.

Prochaska, J. O., Velicer, W. F., DiClemente, C. C., & Fava, J. (1988). Measuring processes of change: Applications to the cessation of smoking. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56*(4), 520–8.

Ratti, M. T., Bo, P., Giardini, A., & Soragna, D. (2002). Chronic alcoholism and the frontal lobe: Which executive functions are impaired? *Acta Neurologica Scandinavica, 105*(4), 276–81.

Reed, B. R., Jagust, W. J., & Coulter, L. (1993). Anosognosia in Alzheimer's disease: Relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 15*(2), 231–44. doi:10.1080/01688639308402560

Reinhard, I., Lemenager, T., Fauth-Buhler, M., Hermann, D., Hoffmann, S., Heinz, A., … Vollstadt-Klein, S. (2015). A comparison of region-of-interest measures for extracting whole brain data using survival analysis in alcoholism as an example. *Journal of Neuroscience Methods, 242,* 58–64. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.01.001

Ritz, L., Coulbault, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Segobin, S., Eustache, F., … Beaunieux, H. (2016). Clinical and biological risk factors for neuropsychological impairment in alcohol use disorder. *PLoS One, 11*(9), e0159616. doi:10.1371/journal.pone.0159616

Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Bordas, N., Segobin, S., … Beaunieux, H. (2015). Validation of a brief screening tool for alcohol-related neuropsychological impairments. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 39*(11), 2249–60. doi:10.1111/acer.12888

Ritz, L., Segobin, S., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Pitel, A. L. (2016). Direct voxel-based comparisons between grey matter shrinkage and glucose hypometabolism in chronic alcoholism. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 36*(9), 1625–40. doi:10.1177/0271678X15611136.

0004265854.INDD 329 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:28 PM

Rosenbloom, M. J., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2004). Recovery of short-term memory and psychomotor speed but not postural stability with long-term sobriety in alcoholic women. *Neuropsychology, 18*(3), 589–97. doi:10.1037/0894-4105.18.3.589

Rosenbloom, M. J., Rohlfing, T., O'Reilly, A. W., Sassoon, S. A., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2007). Improvement in memory and static balance with abstinence in alcoholic men and women: Selective relations with change in brain structure. *Psychiatry Research, 155*(2), 91–102. doi:10.1016/j.pscychresns.2006.12.019

Rosenbloom, M. J., Sassoon, S. A., Fama, R., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2008). Frontal callosal fiber integrity selectively predicts coordinated psychomotor performance in chronic alcoholism. *Brain Imaging and Behavior, 2*(2), 74–83. doi:10.1007/s11682-007-9017-9

Rourke, S. B., & Grant, I. (1999). The interactive effects of age and length of abstinence on the recovery of neuropsychological functioning in chronic male alcoholics: A 2-year follow-up study. *Journal of the International Neuropsychological Society, 5*(3), 234–46.

Ryan, C., & Butters, N. (1980). Learning and memory impairments in young and old alcoholics: Evidence for the premature-aging hypothesis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 4*(3), 288–93.

Ryback, R. S. (1971). The continuum and specificity of the effects of alcohol on memory: A review. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol, 32*(4), 995–1016.

Sacks, J. J., Gonzales, K. R., Bouchery, E. E., Tomedi, L. E., & Brewer, R. D. (2015). 2010 national and state costs of excessive alcohol consumption. *American Journal of Preventive Medicine, 49*(5), e73-9. doi:10.1016/j.amepre.2015.05.031

Salgado, J. V., Malloy-Diniz, L. F., Campos, V. R., Abrantes, S. S., Fuentes, D., Bechara, A., & Correa, H. (2009). Neuropsychological assessment of impulsive behavior in abstinent alcohol-dependent subjects. *Revista Brasileira Psiquiatria, 31*(1), 4–9.

Salmon, D. P., Butters, N., & Schuckit, M. (1986). Memory for temporal order and frequency of occurrence in detoxified alcoholics. *Alcohol, 3*(5), 323–9.

Sanchez-Craig, M., & Walker, K. (1982). Teaching coping skills to chronic alcoholics in a coeducational halfway house: I. Assessment of programme effects. *British Journal of Addiction, 77*(1), 35–50.

Saunders, P. A., Copeland, J. R., Dewey, M. E., Davidson, I. A., McWilliam, C., Sharma, V., & Sullivan, C. (1991). Heavy drinking as a risk factor for depression and dementia in elderly men: Findings from the Liverpool Longitudinal Community Study. *British Journal of Psychiatry, 159,* 213–6.

Schacht, J. P., Anton, R. F., & Myrick, H. (2013). Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addiction Biology, 18*(1), 121–33. doi:10.1111/j.1369–1600.2012.00464.x

Schmidt, T. P., Pennington, D. L., Durazzo, T. C., & Meyerhoff, D. J. (2014). Postural stability in cigarette smokers and during abstinence from alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 38*(6), 1753–0.

Schmitz, T. W., & Johnson, S. C. (2007). Relevance to self: A brief review and framework of neural systems underlying appraisal. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 31*(4), 585–96. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.12.003

Schroth, G., Naegele, T., Klose, U., Mann, K., & Petersen, D. (1988). Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics, measured by MRI. *Neuroradiology, 30*(5), 385–9.

Schulte, T., Muller-Oehring, E. M., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2012). Synchrony of corticostriatal–midbrain activation enables normal inhibitory control and conflict processing in recovering alcoholic men. *Biological Psychiatry, 71*(3), 269–78. doi:10.1016/j.biopsych.2011.10.022

Segobin, S. H., Chetelat, G., Le Berre, A. P., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., … Pitel, A. L. (2014). Relationship between brain volumetric changes and interim drinking at six months in alcohol-dependent patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 38*(3), 739–48. doi:10.1111/acer.12300

Segobin, S. H., La Joie, R., Ritz, L., Beaunieux, H., Desgranges, B., Chetelat, G., Pitel, A. L., Eustache, F. (2015). FDG-PET contributions to the pathophysiology of memory impairment. *Neuropsychology Review, 25*(3), 326–55. doi:10.1007/s11065-015-9297-6

Seo, D., Lacadie, C. M., Tuit, K., Hong, K. I., Constable, R. T., & Sinha, R. (2013). Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA Psychiatry, 70*(7), 727–39. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.762

Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Research, 149*(1–3), 11–23. doi:10.1016/j.psychres.2005.10.018

Shear, P. K., Jernigan, T. L., & Butters, N. (1994). Volumetric magnetic resonance imaging quantification of longitudinal brain changes in abstinent alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 18*(1), 172–6.

Shear, P. K., Sullivan, E. V., Lane, B., & Pfefferbaum, A. (1996). Mammillary body and cerebellar shrinkage in chronic alcoholics with and without amnesia. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 20*(8), 1489–95.

Sinha, R., Fox, H. C., Hong, K. I., Hansen, J., Tuit, K., & Kreek, M. J. (2011). Effects of adrenal sensitivity, stress- and cue-induced craving, and anxiety on subsequent alcohol relapse and treatment outcomes. *Archives of General Psychiatry, 68*(9), 942–52. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.49

Smith, S., & Fein, G. (2011). Persistent but less severe ataxia in long-term versus short-term abstinent alcoholic men and women: A cross-sectional analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 35*(12), 2184–92. doi:10.1111/j.1530–0277.2011.01567.x

Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience, 4*(3), 232–43. doi:10.1162/jocn.1992.4.3.232

Squire, L. R., Amaral, D. G., & Press, G. A. (1990). Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *Journal of Neuroscience, 10*(9), 3106–17.

Stasiewicz, P. R., Bradizza, C. M., Gudleski, G. D., Coffey, S. F., Schlauch, R. C., Bailey, S. T., … Gulliver, S. B. (2012). The relationship of alexithymia to emotional dysregulation within an alcohol dependent treatment sample. *Addictive Behaviors, 37*(4), 469–76. doi:10.1016/j.addbeh.2011.12.011

Stavro, K., Pelletier, J., & Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: A meta-analysis. *Addiction Biology, 18*(2), 203–13. doi:10.1111/j.1369–1600.2011.00418.x

Sullivan, E. V. (2003). Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: Speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic

0004265854.INDD 330 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:29 PM

alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 27*(9), 1409–19. doi:10.1097/01.alc.0000085586.91726.46

Sullivan, E. V., Deshmukh, A., Desmond, J. E., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2000). Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff's syndrome: Relation to ataxia. *Neuropsychology, 14*(3), 341–52.

Sullivan, E. V., Fama, R., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2002). A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology, 16*(1), 74–83.

Sullivan, E. V., Harris, R. A., & Pfefferbaum, A. (2010). Alcohol's effects on brain and behavior. *Alcohol Research & Health, 33,* 127–43.

Sullivan, E. V., Lane, B., Deshmukh, A., Rosenbloom, M. J., Desmond, J. E., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (1999). In vivo mammillary body volume deficits in amnesic and nonamnesic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 23*(10), 1629–36.

Sullivan, E. V., & Marsh, L. (2003). Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neurology, 61*(12), 1716–9.

Sullivan, E. V., Marsh, L., Mathalon, D. H., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (1995). Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 19*(1), 110–22.

Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Ha, C. N., Zipursky, R. B., & Pfefferbaum, A. (1992). The contribution of constructional accuracy and organizational strategy to nonverbal recall in schizophrenia and chronic alcoholism. *Biological Psychiatry, 32*(4), 312–33.

Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Zipursky, R. B., Kersteen-Tucker, Z., Knight, R. T., & Pfefferbaum, A. (1993). Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and in chronic alcoholism. *Psychiatry Research, 46*(2), 175–99.

Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2005). Neurocircuitry in alcoholism: A substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology (Berlin), 180*(4), 583–94. doi:10.1007/s00213-005-2267-6

Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2009). Neuroimaging of the Wernicke–Korsakoff syndrome. *Alcohol and Alcoholism, 44*(2), 155–65. doi:10.1093/alcalc/agn103

Sullivan, E. V., Rose, J., & Pfefferbaum, A. (2006). Effect of vision, touch and stance on cerebellar vermian-related sway and tremor: A quantitative physiological and MRI study. *Cerebral Cortex, 16*(8), 1077–86. doi:10.1093/cercor/bhj048

Sullivan, E. V., Rose, J., Rohlfing, T., & Pfefferbaum, A. (2009). Postural sway reduction in aging men and women: Relation to brain structure, cognitive status, and stabilizing factors. *Neurobiology of Aging, 30*(5), 793–807. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.021

Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2000). Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: Relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology, 14*(2), 178–88.

Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24*(5), 611–21.

Sullivan, E. V., Shear, P. K., Zipursky, R. B., Sagar, H. J., & Pfefferbaum, A. (1997). Patterns of content, contextual, and working memory impairments in schizophrenia and nonamnesic alcoholism. *Neuropsychology, 11*(2), 195–206.

Sullivan, E. V., Zahr, N. M., Rohlfing, T., & Pfefferbaum, A. (2015). Cognitive demands during quiet standing elicit truncal tremor in two frequency bands: Differential relations to tissue integrity of corticospinal tracts and cortical targets. *Frontiers in Human Neuroscience, 9,* 175. doi:10.3389/fnhum.2015.00175

Tapert, S. F., Brown, G. G., Kindermann, S. S., Cheung, E. H., Frank, L. R., & Brown, S. A. (2001). fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 25*(2), 236–45.

Tarter, R. E., & Edwards, K. L. (1986). Multifactorial etiology of neuropsychological impairment in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 10*(2), 128–35.

Tedstone, D., & Coyle, K. (2004). Cognitive impairments in sober alcoholics: Performance on selective and divided attention tasks. *Drug and Alcohol Dependence, 75*(3), 277–86. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.03.005

Teichner, G., Horner, M. D., Roitzsch, J. C., Herron, J., & Thevos, A. (2002). Substance abuse treatment outcomes for cognitively impaired and intact outpatients. *Addictive Behaviors, 27*(5), 751–63.

Thoma, P., Winter, N., Juckel, G., & Roser, P. (2013). Mental state decoding and mental state reasoning in recently detoxified alcohol-dependent individuals. *Psychiatry Research, 205*(3), 232–40. doi:10.1016/j.psychres.2012.08.042

Thomson, A. D., Guerrini, I., & Marshall, E. J. (2012). The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome: Out of sight, out of mind? *Neuropsychology Review, 22*(2), 81–92. doi:10.1007/s11065-012-9196-z

Trivedi, R., Bagga, D., Bhattacharya, D., Kaur, P., Kumar, P., Khushu, S., . . . Singh, N. (2013). White matter damage is associated with memory decline in chronic alcoholics: A quantitative diffusion tensor tractography study. *Behavioural Brain Research, 250,* 192–8. doi:10.1016/j.bbr.2013.05.001

Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology, 26,* 1–12.

Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: How far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences, 356*(1413), 1505–15. doi:10.1098/rstb.2001.0937

Uekermann, J., Channon, S., Winkel, K., Schlebusch, P., & Daum, I. (2007). Theory of mind, humour processing and executive functioning in alcoholism. Addiction, 102(2), 232–40. doi:10.1111/j.1360–0443.2006.01656.x

Uekermann, J., & Daum, I. (2008). Social cognition in alcoholism: A link to prefrontal cortex dysfunction? *Addiction, 103*(5), 726–35. doi:10.1111/j.1360–0443.2008.02157.x

Uekermann, J., Daum, I., Schlebusch, P., & Trenckmann, U. (2005). Processing of affective stimuli in alcoholism. *Cortex, 41*(2), 189–94.

Uzun, O., Ates, A., Cansever, A., & Ozsahin, A. (2003). Alexithymia in male alcoholics: Study in a Turkish sample. *Comprehensive Psychiatry, 44*(4), 349–52. doi:10.1016/s0010-440x(03)00009-9

Verdejo-Garcia, A., & Bechara, A. (2009). A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology, 56*(Suppl. 1), 48–62. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.07.035

Verdejo-Garcia, A., & Perez-Garcia, M. (2008). Substance abusers' self-awareness of the neurobehavioral consequences of addiction. *Psychiatry Research, 158*(2), 172–80. doi:10.1016/j.psychres.2006.08.001

Volkow, N. D., Hitzemann, R., Wang, G. J., Fowler, J. S., Burr, G., Pascani, K., . . . Wolf, A. P. (1992). Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *American Journal of Psychiatry, 149*(8), 1016–22. doi:10.1176/ajp.149.8.1016

0004265854.INDD 331 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:29 PM

OUP • UNCORRECTED PROOF

Volkow, N. D., Wang, G. J., Hitzemann, R., Fowler, J. S., Overall, J. E., Burr, G., & Wolf, A. P. (1994). Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *American Journal of Psychiatry, 151*(2), 178–83. doi:10.1176/ajp.151.2.178

Wang, G. J., Volkow, N. D., Roque, C. T., Cestaro, V. L., Hitzemann, R. J., Cantos, E. L., . . . Dhawan, A. P. (1993). Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychologic testing. *Radiology, 186*(1), 59–65. doi:10.1148/radiology.186.1.8416587

Wester, A. J., Westhoff, J., Kessels, R. P. C., & Egger, J. I. M. (2013). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a measure of severity of amnesia in patients with alcohol-related cognitive impairments and Korsakoff syndrome. *Clinical Neuropsychiatry, 10*(3–4), 134–41.

Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: The frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychological Bulletin, 121*(3), 331–54.

Wrase, J., Makris, N., Braus, D. F., Mann, K., Smolka, M. N., Kennedy, D. N., . . . Heinz, A. (2008). Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving. *American Journal of Psychiatry, 165*(9), 1179–84. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07121877

Xu, G., Liu, X., Yin, Q., Zhu, W., Zhang, R., & Fan, X. (2009). Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 63*(1), 43–9. doi:10.1111/j.1440–1819.2008.01904.x

Yeh, P. H., Gazdzinski, S., Durazzo, T. C., Sjostrand, K., & Meyerhoff, D. J. (2007). Hierarchical linear modeling (HLM) of longitudinal brain structural and cognitive changes in alcohol-dependent individuals during sobriety. *Drug and Alcohol Dependence, 91*(2–3), 195–204. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.05.027

Zahr, N. M., Kaufman, K. L., & Harper, C. G. (2011). Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nature Reviews Neurology, 7*(5), 284–94. doi:10.1038/nrneurol.2011.42

Zahr, N. M., Pfefferbaum, A., & Sullivan E. V. (2017). Perspectives on fronto-fugal circuitry from human imaging of alcohol use disorders. *Neuropharmacology, 122,* 189–200. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.01.018

Zahr, N. M., Pitel, A. L., Chanraud, S., & Sullivan, E. V. (2010). Contributions of studies on alcohol use disorders to understanding cerebellar function. *Neuropsychology Review, 20*(3), 280–9. doi:10.1007/s11065-010-9141-y

Zinn, S., Stein, R., & Swartzwelder, H. S. (2004). Executive functioning early in abstinence from alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 28*(9), 1338–46.

Zipursky, R. B., Lim, K. C., & Pfefferbaum, A. (1989). MRI study of brain changes with short-term abstinence from alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 13*(5), 664–6.

0004265854.INDD 332 Dictionary: NOAD 1/10/2019 6:02:29 PM

6.2.4. Rehel et al., 2019, Clocks and Sleep.

clocks & sleep

MDPI

Article

Effects of Sleep and Age on Prospective Memory Consolidation: A Walk in a Virtual Museum

Stéphane Rehel [1,†], Nicolas Legrand [1,†], Grégory Lecouvey [1], Alice Laniepce [1], Françoise Bertran [1,2], Philippe Fleury [3], Sophie Madeleine [3], Francis Eustache [1], Béatrice Desgranges [1] and Géraldine Rauchs [1,*]

1 Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, GIP Cyceron, 14000 Caen, France
2 Unité d'exploration et de traitement des troubles du sommeil, CHU, 14000 Caen, France
3 Centre Interdisciplinaire de Réalité Virtuelle, UNICAEN, 14000 Caen, France
* Correspondence: geraldine.rauchs@inserm.fr; Tel.: +33-(0)2-31-47-01-34
† These authors contributed equally to this work.

Received: 27 May 2019; Accepted: 15 July 2019; Published: 17 July 2019

Abstract: Prospective memory (PM) refers to our ability to perform actions at the appropriate moment, either when a predetermined event occurs (event-based, EB) or after a predetermined amount of time (time-based, TB). Sleep favors the consolidation of both EB and TB intentions, but whether this benefit is preserved during ageing is still subject to debate. PM was assessed in 28 young and 27 older healthy volunteers using a virtual environment. Participants had to learn and execute intentions after intervals filled with either daytime wakefulness or nighttime sleep. Intentions consisted of four TB, four EB with a strong link between the cue triggering retrieval and the action to be performed (EB-link) and four with no link (EB-nolink). PM was not affected by age, whatever the type of intention and the nature of the retention interval. While sleep reinforced all types of intentions in young participants, this benefit was only observed for TB and EB-link intentions in older adults. Sleep also reinforced the intrinsic PM components in both groups. Thus, when assessed using complex realistic situations, PM is not impaired in ageing. Results are discussed in the light of memory schema theory and the possible impact of cognitive reserve on sleep and memory.

Keywords: sleep; prospective memory; ageing; virtual reality; memory schemas; cognitive reserve

1. Introduction

Sleep favors the consolidation of recently acquired information in long-term memory stores [1,2]. This effect has been widely reported for memories of past events, but other studies suggest that sleep may preferentially strengthen memories that are relevant for future behaviors, if they are either required for a later memory test [3–5] or associated with an anticipated reward [6]. Prospective memory (PM), which refers to the ability to remember to perform intended actions in the future [7], is a typical future-oriented memory process. In the past few years, studies have shown that sleep benefits PM performance [8–15], an effect mainly attributable to slow-wave sleep (SWS) [9] and mediated by spontaneous associative retrieval processes during PM recall [10].

Two essential components must be remembered in order to correctly execute delayed intentions [16]. The *prospective* component involves remembering that something has to be done at the appropriate moment, while the *retrospective* component refers to the content of the intention (i.e., remembering what has to be done). The retrieval of an intention can be triggered either by the occurrence of an external event, namely the prospective cue (e.g., "take the cake out of the oven when the timer rings") or after a defined amount of time (e.g., "take the cake out of the oven after 30 minutes"). These two

forms of PM refer respectively to event-based (EB) and time-based (TB) PM [16]. While these intentions are held in mind, individuals engage in other activities (named the ongoing task), distinguishing PM from simple planning.

Once the prospective component has been correctly detected, participants engage memory retrieval processes to recall what has to be done (i.e., retrospective component). These processes are influenced by the strength of the link between the prospective cue and the retrospective component. Indeed, according to reflexive associative theory [17–19], if the prospective cue and the action to perform are strongly associated, the mere perception of the cue reflexively triggers the retrieval of the intention [17,19,20]. By contrast, if there is only a weak link between the prospective cue and the content of the intention, a strategic memory retrieval process is engaged and may lead to poorer performance [20].

PM is generally thought to be impaired in ageing [16,21–24], although this effect has also been described as paradoxical. Older adults can indeed achieve performances equivalent to those of young individuals when the PM task relies on automatic processes, but when the PM task entails controlled attentional processes, performances are generally impaired. However, this effect can also be influenced by the conditions in which the task is administered (natural conditions vs. laboratory paradigms) as well as by the participant's familiarity with the task and the environment [25,26]. Thus, an age-related decline in PM was observed using laboratory tasks, but older adults outperformed their young counterparts in natural conditions [27,28]. This age–PM paradox seems to be the consequence of a lack of experimental control in naturalistic settings and a lack of ecological validity for laboratory tasks [29]. The emergence of virtual reality in the field of neuropsychology may help to circumvent the biases of classical assessments. The use of virtual environments may be a good compromise, as it allows complex naturalistic situations to be reproduced, all the while maintaining a high level of experimental control [30]. In a recent study by our group, we exposed young and older individuals to a virtual town and asked them to recall EB and TB intentions. For EB intentions, the semantic link between the prospective and retrospective components was either weak or strong. While age-related PM decline affected the recall of both prospective and retrospective components, the recall of the latter seemed more challenging for older individuals when the link was weak. Thus, PM appears to be sensitive to ageing, even when the task is thought to be ecological [23].

Studies of sleep-dependent consolidation of retrospective episodic memories in older participants have yielded discrepant results. Some studies have shown that this process is impaired [31–35] and may be explained by changes in sleep architecture, especially the well-documented age-related decrease in SWS or changes in spindle density [36]. By contrast, other studies reported that sleep-dependent memory consolidation is preserved [37], especially when the material to learn is personally relevant [38]. As for PM, in a sample of older adults, Cavuoto et al. [39] assessed whether actigraphy-derived measures of sleep quality predicted performance on various memory tasks, including a PM task consisting in pressing the actimeter button twice a day. The authors showed that longer wake after sleep onset (WASO), longer sleep onset latency (SOL), and longer total sleep time (TST) predicted poorer performance on retrospective and working memory tasks. Surprisingly, PM performance was not related to sleep. The fact that part of the PM task was performed under sleep inertia, a transitory state of lowered arousal occurring immediately after awakening and resulting in a temporary decrement in subsequent performance [40], may explain, at least to some extent, the lack of a relationship between sleep and PM. More recently, Fine et al. [41] reported that sleep disruption (in the form of longer nocturnal awakenings) was associated with poorer PM performance on a laboratory task and mediated the association between age and PM performance. Finally, using polysomnography recordings, Scullin et al. [42] showed that PM consolidation is impaired in older adults, and this effect is mediated by a decrease in rapid eye movement (REM) sleep duration, contrasting with some results reported in young adults and highlighting the role of SWS [9]. The role of sleep in PM consolidation is therefore not yet fully understood.

In this context, our study was designed to investigate the effect of retention intervals filled with either sleep or daytime wakefulness on the recall of EB and TB intentions in young and older participants. We designed a PM task implemented in a complex virtual environment intended to optimize the ecological validity of the PM assessment. We also manipulated the strength of the semantic link between the prospective component and corresponding retrospective component to determine whether sleep preferentially strengthens congruent intentions rather than incongruent ones.

We expected to observe an effect of age on PM, especially the prospective component that is subserved by executive processes and frontal areas [43,44]. We further expected this effect to be more pronounced for TB intentions than EB ones [45–47]. We also hypothesized that sleep would preferentially reinforce the retrospective component of intentions, which is mainly hippocampus-dependent [48]. Based on memory schema theory according to which encoding and recalling information can be facilitated by prior related knowledge [49], we postulated that sleep would benefit the consolidation of intentions, especially when there was a strong semantic link between the prospective and retrospective components (i.e., congruent intentions). Finally, as some studies have reported impaired sleep-dependent memory consolidation in ageing [31,33,34], we expected sleep to be less beneficial for PM in older participants.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

Participants were 28 young university students (13 men, mean age = 21.8 years, standard deviation (*SD*) = 2.8, range = 18–34) and 27 older adults (14 men, mean age = 62.7 years, *SD* = 4.7, range = 55–72). This study was approved by the regional ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord Ouest III) and written informed consent was obtained from each participant after a detailed presentation of the study. Participants' characteristics are set out in Table 1.

Table 1. Demographic, behavioral, and actigraphy data for young and older participants.

	Young Adults	**Older Adults**	**p Value**
	M ± SD	**M ± SD**	
Age (years)	21.8 ± 2.8	62.7 ± 4.7	**<0.001** ***
Sex ratio (M/F)	13 / 15	14 / 15	0.69
Education (years)	13.6 ± 1.7	14.2 ± 2.7	0.35
STAI-A	28.9 ± 5.0	31.9 ± 9.0	0.13
STAI-B	34.5 ± 5.2	34.9 ± 8.1	0.86
BDI	1.7 ± 1.4	2.0 ± 2.0	0.51
MMSE	-	29.5 ± 0.6	-
PSQI	2.8 ± 1.4	2.7 ± 1.8	0.78
Sleep parameters			
TST (min)	377.6 ± 92.9	370.3 ± 63.1	0.74
SOL (min)	2.3 ± 6.7	3.3 ± 5.5	0.57
WASO (min)	66.4 ± 36.8	69.2 ± 26.2	0.75
SE (%)	84.3 ± 7.9	82.7 ± 9.5	0.53
Sleep Fragmentation	27.6 ± 10.8	32.8 ± 19.3	0.25

Note: M = mean; *SD* = standard deviation; STAI: State-Trait Anxiety Inventory (Part A: state anxiety; Part B: trait anxiety); BDI: Beck Depression Inventory; MMSE: Mini-Mental State Examination; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; TST: total sleep time; SOL: sleep onset latency; WASO: wake after sleep onset; SE: sleep efficiency.

All participants were native French speakers, right-handed, with normal or corrected-to-normal vision, and in good health, as attested by a medical examination. None of the participants were on medication during the study, except for oral contraceptives. Of the 55 participants, 53 had a Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI; [50]) below or equal to 5, indicating no sleep disturbances. Two older participants had PSQI scores of 6 or 7, but an interview with a sleep expert neurologist confirmed the absence of serious sleep difficulties. Scores on Parts A and B of the State-Trait Anxiety Inventory

(STAI; [51]), reflecting state and trait anxiety, indicated that participants were not or mildly anxious. None of the participants had worked night shifts during the preceding year. All participants had normal scores on the 21-item Beck Depression Inventory (BDI; [52]; score ≤ 8). Extreme chronotypes (scores < 32 or > 70 on the morningness–eveningness questionnaire [53]) were excluded. The absence of signs of cognitive decline in the group of older adults was confirmed by the Mini Mental State Examination (MMSE; [54]; scores > 27). All volunteers followed a constant sleep schedule (according to their own sleep-wake schedule ± 1 hour) throughout the course of the study (4 weeks from the medical examination to the final testing session). Participants received financial compensation for their participation.

2.2. General Procedure

The study comprised three sessions. On their arrival in the laboratory, participants first completed the Karolinska Sleepiness Scale (KSS; [55]) to measure their level of alertness before each experimental session. Participants were first immersed in the virtual environment to practice using the controller. The first session started with a familiarization phase during which participants visited the entire virtual museum. They were then asked to learn a series of 12 intentions (see Section 2.3.b for more details). Retrieval was assessed after a 10-min delay (10-min condition). One group of subjects (14 young and 14 older adults) performed this session at 8 a.m. (morning condition) and the other (14 young and 13 older adults) at 8 p.m. (evening condition). This first session was used to control for a potential circadian confound, as the learning and recall of intentions would take place at different times of the day in the sleep and wake sessions (see Figure 1).

In the second and third sessions, recall of intentions was probed after a 12-hour interval filled with either daytime wakefulness (wake condition) or nighttime sleep (sleep condition). In the wake condition, participants encoded the 12 intentions at 8 a.m. and recalled them at 8 p.m. (see Figure 1). In the sleep condition, intentions were encoded at 8 p.m. and recalled the following morning at 8 a.m. Volunteers took part in all three sessions in a within-subject design, where the order of the sleep and wake sessions was counterbalanced across participants. All the sessions were performed at Caen University Hospital, with at least one week between sessions to minimize the risk of interference.

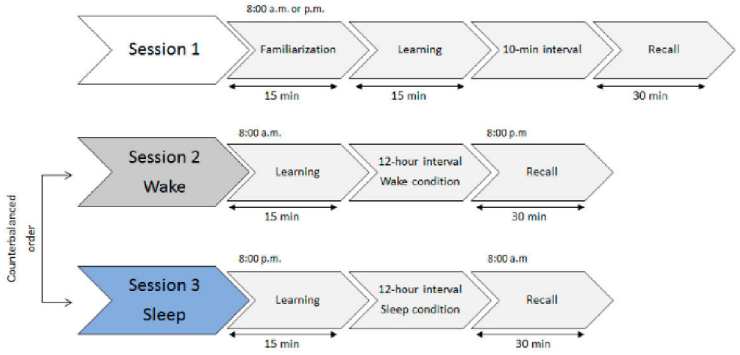


Figure 1. Study protocol. All participants came to the laboratory for three sessions, separated by at least 7 days. The first session included a familiarization phase with the virtual environment, followed by a learning phase and short-term (10 min) recall of intentions. This session was performed either in the morning or in the evening to control for a potential circadian confound. Participants then performed two further sessions in the wake and sleep conditions (counterbalanced order). In the sleep session, participants had a regular night of sleep at home. Wrist actigraphy was used to control for the absence of naps in the wake session and compliance with the sleep-wake schedule for the sleep condition.

2.3. Prospective Memory Task

2.3.1. Virtual Environment

PM was assessed using a complex virtual environment designed by the Interdisciplinary Center for Virtual Reality (CIREVE; Caen University, France) and developed with Unity 4.3 software (www.unity3d.com; Unity Technology, San Francisco, California, U.S.). This environment recreated the ground floor of the Memorial peace museum in Caen, which is dedicated to World War II (Figure 2). The virtual museum was displayed using a beamer on a 244-cm widescreen. Each participant was tested individually, after being comfortably seated approximately 400 cm from the widescreen. Participants were asked to report any feeling of faintness induced by the virtual reality or by the stress of performing the experiment. Participants interacted with the virtual environment from a first-person perspective using a USB-wired controller with two joysticks and two buttons. The left joystick allowed them to move around in the environment, and the right joystick controlled head movements and visual field orientation. The two buttons (X and Y) enabled participants to view a clock and a map of the environment, which remained accessible throughout the exploration. The clock displayed a virtual time that served as the prospective cue for TB intentions. The map represented the virtual environment, showing the names of relevant locations and the participant's position. Finally, in PM studies, ongoing tasks are classically categorization or mental arithmetic calculation tasks, which are not close to everyday life situations. Accordingly, to increase the ecological validity of our paradigm, the ongoing task consisted here in viewing a series of 15 black and white pictures representing several striking events of World War II and displayed on the walls of the virtual environment. Participants were instructed to look at the pictures while verbally recalling the different intentions at the appropriate moment. There was no explicit instruction to memorize the pictures as when one is visiting a museum. When all the intentions had been recalled, we administered a recognition test featuring the 15 previously seen pictures, intermixed with 15 new ones. A different set of 15 pictures was used for each session (10 minutes, wake and sleep conditions).

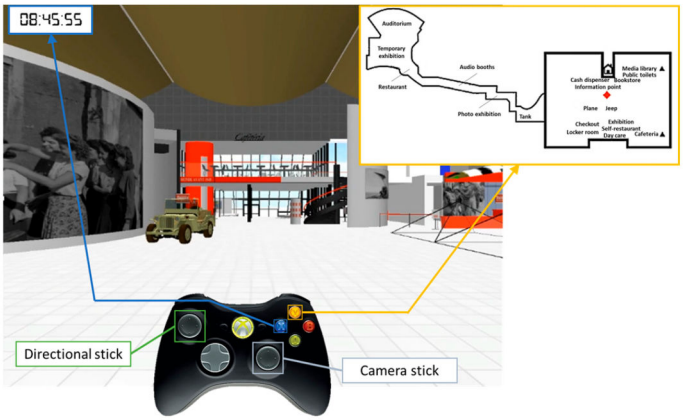


Figure 2. Representation of the virtual environment. This environment recreated the ground floor of the Memorial peace museum located in Caen, which is dedicated to World War II. Participants interacted with the virtual environment from a first-person perspective using a USB-wired controller with two joysticks and two buttons. The left joystick controlled the movements and the right joystick-controlled camera. The X and Y buttons enabled participants to view a clock and a map of the environment. These remained accessible throughout the exploration. The clock displayed a virtual time that served as the prospective cue for TB intentions. The map represented the virtual environment, showing with the names of relevant locations and the participant's position.

2.3.2. Encoding, Storage, and Recall of Intentions

- Encoding

In each session, the PM task consisted of the encoding and recall of 12 intentions presented on the screen of a laptop. Each intention was described through a unique sentence. The first part of the sentence contained the prospective cue (e.g., "At the cafeteria ... ") and the last part contained the retrospective component, namely the action that participants had to execute (e.g., " ... order a black coffee"). To ensure that all intentions were correctly encoded, a cued recall test was administered after learning, presenting the prospective component of each intention and asking participants to recall the retrospective one. Feedback was given after each response, and the procedure was repeated until subjects correctly recalled each intention twice in a row.

Among the 12 intentions to learn, four were TB intentions (e.g., "At 8:52 a.m., drop your bag off in the cloakroom"). For the eight EB intentions, half were semantically congruent (EB-link), featuring an obvious link between the prospective cue and the retrospective component (e.g., "At the cafeteria, order a black coffee"), whereas the others were incongruent (EB-nolink; e.g., "At the restaurant, buy the film screening program").

- Storage

In the first session, the 10-min interval was filled by the completion of the STAI Parts A and B [51] measuring state and trait anxiety respectively. In the second and third sessions, participants left the laboratory after learning the 12 intentions and came back for the retrieval phase 12 hours later. This period was filled either by regular sleep at home (sleep condition) or by an equivalent period of daytime wakefulness during which participants were engaged in their usual activities and were instructed not to take naps (wake condition). Compliance with the sleep–wake schedule and the absence of naps were assessed using wrist actigraphy (Actiwatch; Cambridge Neurotechnology Ltd). Participants wore the actigraph solely during the retention intervals (one night for sleep condition and one day for wake condition). Furthermore, upon their return to the laboratory for the retrieval phase, participants completed the KSS and the St Mary's Hospital Sleep Questionnaire [56] to assess the quality of their sleep during the previous night.

- Recall

Recall of intentions was probed after a 10-min or 12-hour interval. Before each session, participants were informed that they would be immersed again in the virtual environment and that they would have to look at a series of pictures, while executing several actions at the appropriate moment. In the sleep condition, retrieval was tested at least 45 min after awakening in order to minimize any effect of sleep inertia on memory retrieval. For each session, participants were again immersed in the virtual museum where they had to recall the sentences describing the intentions as accurately as possible and at the appropriate moment. Each session lasted at least 15 min and participants were allowed to stay for no more than 20 min.

A maximum of 6 points could be awarded for each intention depending on the quality of recall. The scoring method is detailed in Table 2. Thus, for the prospective component of EB intentions, 2 points were awarded if recall occurred when the participant entered the place cueing retrieval for the first time, 1 point if it occurred after the second time, and 0.5 point if it occurred when the participant entered the place for at least the third time. A maximum of 2 points were also awarded for correct recall of the retrospective component: 2 points for the exact action, 1 point for a closely related action, and 0.5 point for an incomplete action. For the prospective component of TB intentions, 2 points were awarded if the intention was recalled at the exact time, 1 point if it was recalled within 1 minute of the target time, and 0.5 point if it was recalled within 2 minutes of the target time. As for the retrospective component, 2 points were awarded for the exact action, 1 point for a closely related action, and 0.5 point for an incomplete action. Finally, for both EB and TB intentions, 2 points were awarded for a correct

association between the prospective and retrospective components (*associative component*), and 0 for an incorrect association (see Table 2 for examples). We calculated an overall PM score, and defined as the sum of scores for the retrieval of prospective, retrospective, and associative components.

2.4. Actigraphy Data Analysis

Actigraphy data recorded during the post-learning night were analyzed using MotionWare software (version 1.1.25; CamNTech Ltd., Cambridge, UK) and sampled using a 5-second epoch. A sensitivity threshold of 20 counts was applied to distinguish activity from rest. "Lights off" and "Got up" markers were placed in the appropriate position according to the event markers placed by the participant and cross-validated with the light sensor data and information from a sleep diary. "Fell asleep" and "Woke up" markers were automatically adjusted according to a combination of the activity data and the "Lights off" and "Got up" markers, allowing us to measure assumed TST in minutes, SOL (min), WASO (min), and sleep efficiency (SE %). Finally, a fragmentation index was calculated as the sum of the percentages of mobile time and immobile bouts lasting no more than 1 minute during the assumed sleep period.

2.5. Statistical Analyses

Demographical, behavioral and actigraphy data were compared between young and older participants using one-way analyses of variance (ANOVA), except sex ratio, for which we used a Chi^2 test. As for PM scores, statistical analyses consisted of mixed analyses of variance (ANOVA) followed by post hoc Tukey honestly significant difference tests where applicable. Pearson's correlation analyses were also performed to search for associations between actigraphy-derived sleep parameters and PM performance. All analyses were performed using Statistica software (version 13.4.0.14; Statsoft, Tulsa, OK).

Table 2. Scoring method for prospective memory intentions.

			PM INTENTIONS		
		POINTS	**EB-link intentions** ***"At the media library, rent a DVD on the Normandy landings."***	**EB-nolink intentions** ***"At the restaurant, buy the movie program."***	**TB intentions** ***"At 05:58 p.m., take a picture of the tank."***
COMPONENTS	Prospective	2	Recall occured when entering the media library for the first time	Recall occured when entering the restaurant for the first time	Recall occured at the exact time
		1	Recall occured when entering the media library for the second time	Recall occured when entering the restaurant for the second time	Recall occured within 1 minute of the target time
		0.5	Recall occured when entering the media library for the third or more time	Recall occured when entering the restaurant for the third or more time	Recall occured within 2 minutes of the target time
		0	The participant did not remember that something had to be done at the media library	The participant did not remember that something had to be done at the restaurant	Recall occured more than 3 minutes before or after the target time/The participant did not remember that something had to be done at 05:58 p.m.
	Retrospective	2	Action perfectly recalled "I have to rent a DVD on **World War II**"	Action perfectly recalled "I have to buy the program **of the exhibition**"	Action perfectly recalled "I have to take a picture of **the plane**"
		1			
		0.5	"I have to rent a DVD . . . "	"I have to buy a program . . . "	"I have to take a picture . . . "
		0	The action was not recalled	The action was not recalled	The action was not recalled
	Associative	2	Prospective and retrospective components recalled together	Prospective and retrospective components recalled together	Prospective and retrospective components recalled together
		0	Prospective and retrospective components recalled separately	Prospective and retrospective components recalled separately	Prospective and retrospective components recalled separately

Note: This table illustrates the scoring method for the retrieval of EB and TB intentions. Examples of incorrect elements during recall are shown in red.

3. Results

Participants' characteristics are reported in Table 1. No differences were found between the two groups in terms of sex ratio ($p = 0.69$), education level ($p = 0.92$), anxiety (STAI-B; $p = 0.75$), depression (BDI, $p = 0.19$), or PSQI score ($p = 0.7$). The MMSE scores of older adults were within the normal range.

A visual inspection of actigraphy recordings confirmed compliance to the sleep–wake schedule and the absence of naps, for each subject, in the sleep and wake sessions, respectively. Comparisons of sleep parameters obtained during the post-learning night showed that there were no group differences in terms of TST, SOL, WASO, SE, or sleep fragmentation (all p values > 0.25; Table 1).

ANOVAs with group (young vs. older) as between-subject factor were performed on the number of trials needed to correctly recall the intentions twice, for each separate condition (EB-link, EB-nolink, and TB). For EB-link intentions, the ANOVA failed to reveal a significant effect of Group ($F(1,53) = 1.79$, $p > 0.18$). By contrast, for EB-nolink and TB intentions, a significant effect of Group was observed (EB-nolink: $F(1,53) = 13.1$, $p < 0.001$; TB: $F(1,53) = 8.69$, $p < 0.01$), indicating that for these two types of intentions, older adults needed more trials than young ones to correctly encode the intentions (Table 3).

Table 3. Number of trials required by young and older participants.

	Young Adults	Older Adults
EB-link intentions	7.7 ± 2.5	9.0 ± 2.7
EB-nolink intentions	9.8 ± 2.7	13.7 ± 2.8 ***
TB intentions	11.8 ± 2.6	14.6 ± 2.5 **

Note: This table shows the number of trials that participants needed to correctly recall each intention twice in a row, for each type of intention. It should be noted that for this analysis, data for the 10 min, sleep, and wake conditions were pooled. Data are presented as mean ± standard error of the mean (*SEM*). EB-link: intention with a strong link between the cue triggering retrieval and the action to perform; EB-nolink: intention with no link; TB: intention associated with a specific schedule. **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

Table 4 provides detailed information about participant's behavioral performance in the 10-min condition, distinguishing participants who performed this session in the morning from those who were tested in the evening. Table 5 shows behavioral performance of each group in the wake and sleep conditions according to type of intention and PM component.

Table 4. Behavioral performance in the 10-min condition.

			Morning	Evening
Young adults		Ongoing task (d')	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.9
	PM intentions	Global PM scores (%)	79.4 ± 9.2	78.7 ± 8.5
		EB-link (%)	84.5 ± 10.7	84.7 ± 11.3
		EB-nolink (%)	69.5 ± 13.6	73.8 ± 12.1
		TB (%)	84.1 ± 13.4	77.7 ± 14.7
	PM components	Prospective (%)	73.4 ± 11.7	72.9 ± 7.4
		Retrospective (%)	89.1 ± 6.0	93.6 ± 6.4
		Associative (%)	75.6 ± 12.5	69.6 ± 14.5
Older adults		Ongoing task (d')	2.0 ± 0.7	2.3 ± 0.5
	PM intentions	Global PM scores (%)	76.8 ± 11.4	79.4 ± 8.6
		EB-link (%)	86.2 ± 9.6	84.1 ± 9.1
		EB-nolink (%)	71.6 ± 17.7	73.4 ± 12.5
		TB (%)	72.6 ± 14.4	80.8 ± 17.6
	PM components	Prospective (%)	67.3 ± 13.8	73.6 ± 10.8
		Retrospective (%)	91.1 ± 7.2	93.6 ± 6.9
		Associative (%)	72.0 ± 15.6	71.2 ± 11.7

Note: This table distinguishes between participants who were tested in the morning and those who were tested in the evening. Data are presented as mean ± standard error of the mean (*SEM*). EB-link: intention with a strong link between the cue triggering retrieval and the action to perform; EB-nolink: intention with no link; TB: intention associated with a specific schedule.

Table 5. Behavioral performance in the wake and sleep conditions.

			Wake	Sleep
Young adults		Ongoing task (d′)	2.7 ± 0.7 #	2.5 ± 0.8
	PM intentions	Global PM scores (%)	65.4 ± 15.9	82.7 ± 8.4 ***
		EB-link (%)	67.9 ± 19.5	86.8 ± 9.9 ***
		EB-nolink (%)	56.8 ± 19.2	75.1 ± 9.5 ***
		TB (%)	71.4 ± 17.4	86.2 ± 12.7 **
	PM components	Prospective (%)	68.2 ± 15.7	83.2 ± 8.5 ***
		Retrospective (%)	69.7 ± 15.0	86.7 ± 6.8 ***
		Associative (%)	58.2 ± 18.6	78.3 ± 12.8 ***
Older adults		Ongoing task (d′)	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.5
	PM intentions	Global PM scores (%)	65.1 ± 10.6	77.6 ± 10.6 ***
		EB-link (%)	67.8 ± 16.2	82.4 ± 13.2 **
		EB-nolink (%)	61.0 ± 17.5	69.1 ± 15.7
		TB (%)	66.6 ± 17.2	81.3 ± 13.0 **
	PM components	Prospective (%)	66.8 ± 8.6	78.6 ± 11.4 **
		Retrospective (%)	73.1 ± 13.2	83.4 ± 10.9 **
		Associative (%)	55.6 ± 14.2	70.7 ± 15.3 **

Note: Data are presented as mean ± standard error of the mean (*SEM*). EB-link: intention with a strong link between the cue triggering retrieval and the action to perform; EB-nolink: intention with no link; TB: intention associated with a specific schedule. #: $p = 0.097$ for the group (young vs. older) comparison; **: $p < 0.01$ and ***: $p < 0.001$ for comparisons between the wake and sleep conditions.

3.1. Effect of Time of Testing on Subjective Sleepiness and PM Performance

In order to ensure that the potential difference in PM performance between the sleep and wake sessions could not be attributed to the time of day at which participants learned the intentions and were tested (8 a.m. or 8 p.m.), we first ran a mixed ANOVA with both group (young vs. older) and testing time (8 a.m. vs 8 p.m.) as between-subject factors on KSS scores obtained in the 10-min condition. This analysis did not reveal a significant main effect of either group ($F(1, 51) = 0.07$, $p > 0.79$) or testing time ($F(1, 51) = 0.66$, $p > 0.41$), and there was no interaction between these factors ($F(1, 51) = 3$, $p > 0.08$), indicating that the level of alertness did not differ between groups or according to time of testing.

We then conducted a similar analysis on overall PM performances (corresponding to the sum of scores for the prospective, retrospective, and associative components) in the 10-min condition. This analysis revealed no significant effect of either group ($F(1, 51) = 0.09$, $p > 0.76$), or testing time ($F(1, 51) = 0.10$, $p > 0.74$), and there was no interaction between these two factors ($F(1, 51) = 0.29$, $p > 0.59$), indicating that the recall of intentions after a 10-min interval did not differ between young and older participants, or according to the time of testing (8 a.m. vs. 8 p.m.). Analyses considering the three types of intentions and components separately revealed the same pattern of results (data not shown).

Thus, PM performance did not differ either between young and older participants, or according to time of testing.

3.2. Effects of Sleep and Wakefulness on the Consolidation and Recall of EB and TB Intentions

To investigate the potential benefit of sleep on PM, we then performed mixed ANOVAs on each type of intention (EB-link, EB-nolink, and TB) with condition (wake vs. sleep) as within-subject factor and group (young vs. older) as between-subject factor.

For EB-link intentions, this analysis revealed no significant effect of group ($F(1, 53) = 0.27$, $p > 0.60$), but there was a significant effect of condition ($F(1, 53) = 30.6$, $p < 0.001$) in favor of better performance after sleep than after wakefulness (Figure 3A). The group x condition interaction was not significant ($F(1, 53) = 0.5$, $p > 0.47$).

For EB-nolink intentions, a similar analysis revealed no significant effect of group ($F(1, 53) = 0.04$, $p > 0.84$), but there was a significant effect of condition as described above ($F(1, 53) = 20.1$, $p < 0.001$; Fig. 3B). A trend was observed for the group x condition interaction ($F(1, 53) = 3.1$, $p = 0.084$). Post hoc comparisons indicated that in young participants, recall of EB-nolink intentions was better after sleep than after an equivalent period of wakefulness ($p < 0.001$). This benefit of sleep was not observed in older adults ($p > 0.23$; Figure 3B). In addition, in each condition (wake, sleep), young and older participants had equivalent performance (wake: $p > 0.85$; sleep: $p > 0.67$).

For TB intentions, the ANOVA failed to reveal a significant effect of group ($F(1, 53) = 1.29$, $p > 0.26$) but there was a significant effect of condition ($F(1, 53) = 27.3$, $p < 0.001$). Recall of TB intentions was better after sleep than after wakefulness (Figure 3C). The group x condition interaction was not significant ($F(1, 53) = 0.001$, $p > 0.97$).

To sum up, there was no effect of age on the retrieval of the different types of PM intentions. On the whole, recall was better after sleep than after an equivalent period of wakefulness across both groups and all types of intentions, except for EB-nolink intentions (no benefit of sleep on this type of intentions in older participants).

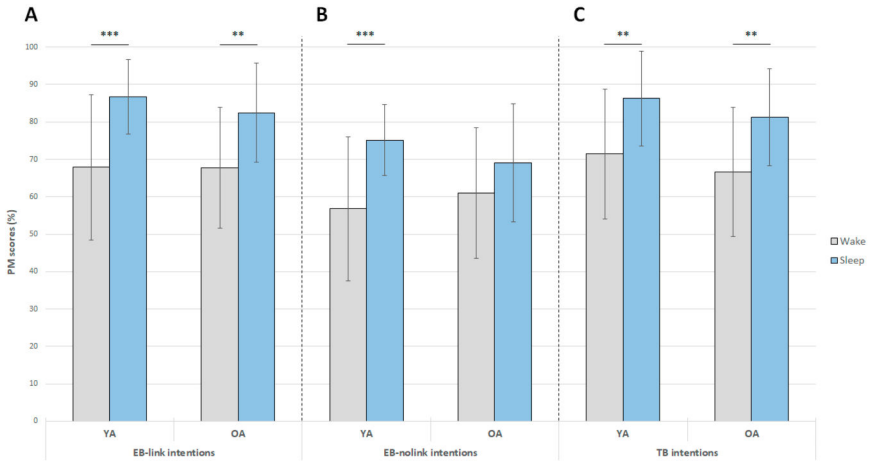


Figure 3. Effect of 12-h retention intervals filled with either daytime wakefulness or sleep on the recall of EB-link, EB-nolink and TB intentions (expressed as mean performance ± standard error of the mean (*SEM*)) in young and older adults (YA and OA, respectively). **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

3.3. Effects of Sleep and Wakefulness on the Consolidation and Recall of Prospective, Retrospective, and Associative Components of PM

We also investigated the effect of sleep on the consolidation and recall of the three components of PM (i.e., prospective, retrospective, and associative components). To this end, we conducted mixed ANOVAs on each PM component with condition (wake vs. sleep) as within-subject factor and group (young vs. older) as between-subject factor.

For the prospective component, this analysis failed to reveal a significant effect of group ($F(1, 53) = 0.78$, $p > 0.38$), but there was a significant effect of condition ($F(1, 53) = 34.8$, $p < 0.001$). Recall of the prospective component of intentions was better after sleep than after wakefulness (Figure 4A). The group x condition interaction was not significant ($F(1, 53) = 0.5$, $p > 0.48$).

For the retrospective component, the ANOVA failed to reveal a significant effect of group ($F(1, 53) = 0$, $p > 0.99$), but there was a significant effect of condition as described above ($F(1, 53) = 34.8$, $p < 0.001$; Figure 4B). A trend was observed for the group x condition interaction ($F(1, 53) = 2.98$, $p = 0.09$). Post hoc comparisons revealed that the recall of the retrospective component by both

young and older adults was better after sleep than after wakefulness (young participants: $p < 0.001$; older participants: $p < 0.01$; Figure 4B). Recall performance did not differ between young and older participants in the wake ($p > 0.83$) or sleep ($p > 0.84$) conditions.

For the associative component, the analysis failed to reveal a significant effect of group ($F(1, 53) = 1.30$, $p > 0.26$), but there was an effect of condition as previously mentioned ($F(1, 53) = 45.7$, $p < 0.001$; Figure 4C). The group x condition interaction was not significant ($F(1, 53) = 0.9$, $p > 0.34$).

To sum up, there was no effect of age on the recall of the three PM components, but a significant effect of sleep as performance was better after sleep than after wakefulness in both groups.

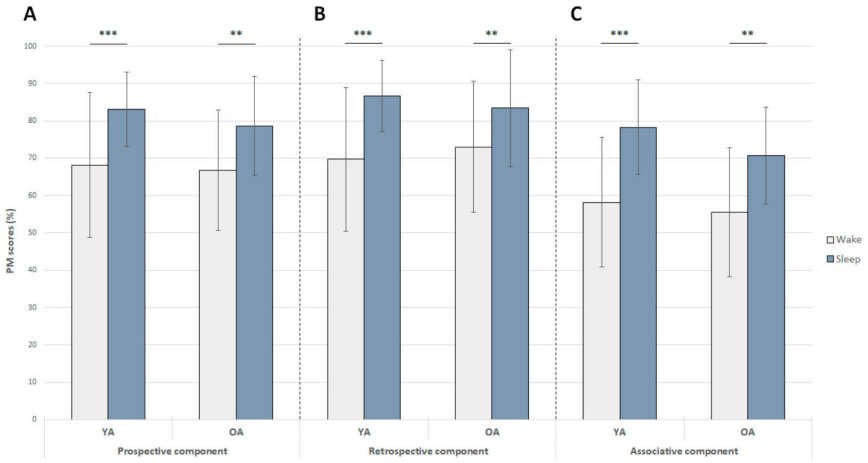


Figure 4. Effect of 12-h retention intervals filled with either daytime wakefulness or sleep on the recall of the prospective, retrospective, and associative components of intentions (expressed as mean performance ± standard error of the mean (SEM)) in young and older adults (YA and OA respectively). **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

3.4. Performance on the Ongoing Task

We also analyzed performances obtained on the ongoing task by running a mixed ANOVA on recognition accuracy scores (d'), reflecting the ability to correctly recognize old items and reject new ones, with group (young vs older) as between-subject factor and condition (wake vs. sleep) as within-subject factor. This analysis revealed that the effect of group tended toward significance ($F(1, 53) = 3.82$, $p = 0.06$), but there was no effect of condition ($F(1, 53) = 1.96$, $p > 0.75$), and no interaction effect ($F(1, 53) = 1.96$, $p > 0.16$), indicating that recognition accuracy was lower for older participants than for young ones, in both sleep and wake conditions (Table 5).

3.5. Associations between Objective Measures of Sleep and PM

Finally, we investigated the link between PM performance and actigraphy-derived sleep parameters for the sleep condition. To do so, we computed correlation analyses between PM performance and each sleep parameter (TST, SOL, WASO, SE, and sleep fragmentation), for the whole sample as well as for each of the two groups. None of these parameters were correlated with PM performance (data not shown).

4. Discussion

The aim of the present study was to investigate the effect of retention intervals filled with sleep or daytime wakefulness on the recall of intentions in young and older participants. A short-term condition (recall after 10 min) was added to control for potential circadian effects, as participants did

not learn and were not tested at the same time of day in the sleep and wake conditions. Analysis of performances in this 10-min condition revealed that overall PM performance was similar across young and older participants, whatever the time of testing. This result confirmed that baseline performance was not influenced by a possible difference in the level of alertness due to the time of day.

4.1. Effects of Sleep on PM

Young adults had better recall performances after sleep than after an equivalent period of wakefulness for all three types of intentions we tested. Interestingly, sleep reinforced not only intentions whose content was semantically related to the prospective cue (EB-link), but also intentions where there was only a weak link between the prospective cue and the action to perform (EB-nolink). These results are reminiscent of the debate about the impact of encoding depth—or, more broadly, task difficulty—on memory consolidation, but also about the extent to which the recall of semantically related and unrelated word pairs benefits from sleep. As for encoding depth or task difficulty, Schmidt et al. [57] assessed the consolidation of concrete versus abstracts nouns and concluded that changes in spindle activity were observed during napping after the difficult (abstract words) encoding condition but not after the easy one (more concrete nouns). Moreover, Drosopoulos et al. [58] varied the encoding strength by applying different learning criteria during the memorization of word-pair associates. They reported that the benefit of sleep was greater for weak than for strong associations. However, studies assessing the consolidation of semantically related and unrelated word pairs have yielded mixed findings. While some report sleep benefits on recall performance for word pairs that have a strong semantic association [59,60], others suggest that sleep instead benefits the processing of word pairs that are not semantically related [61–63]. To the best of our knowledge, the study by Payne et al. [64] is the only one that has directly compared the effects of sleep and wake retention intervals on the consolidation and recall of semantically related and unrelated word pairs. These authors reported that while 12 hours of wakefulness only had a detrimental effect on unrelated word pairs, sleep was beneficial for the consolidation of related and unrelated word pairs. Our results for congruent (EB-link) and incongruent (EB-nolink) intentions, which differed solely in the semantic strength of the association between the prospective cue and the action to perform, confirm, and extend these findings to PM.

The benefit of sleep on intentions presenting a strong link between the cue triggering retrieval and the content of the action can also be interpreted in the light of schema theory, whereby encoding and recalling information can be facilitated by prior related knowledge [65–67]. Memory schemas refer to cognitive structures that encode gist representations of repeatedly encountered events [66]. The repetition of similar episodes (e.g., repeatedly buying a coffee in a cafeteria) can contribute to the formation of an associative framework connecting core elements of these experiences. Schema formation and integration may benefit from sleep [68,69]. Previous studies have highlighted the role of both non-REM [70] and REM sleep [49] in these processes, depending on the type of memory schema targeted.

In the older adults, our data revealed a different effect of sleep on PM intentions, reinforcing congruent (EB-link) and TB intentions, but not incongruent (EB-nolink) ones. As discussed above, sleep has been shown to preferentially reinforce intentions that are coherent with prior knowledge. However, while this has been demonstrated in young adults [49,70], we do not know whether age-related changes in sleep, as well as in brain structure and function, still allow this preferential consolidation of congruent information to take place. Spindle activity has been associated with the integration of new and incongruent information with preexisting knowledge in young adults [71]. Sleep spindles are electrophysiological features of N2 sleep, and their density, amplitude, and duration are known to decrease in the course of ageing [72]. Given these elements, but despite the fact that we did not collect polysomnography data, we might expect an impairment of consolidation of incongruent intentions in older adults. This hypothesis would also imply that sleep benefits less TB intentions. This was not the case. We can surmise that the association between a schedule and an action was easier to memorize,

and probably closer to everyday life situations, than the two components of EB-nolink intentions. We nevertheless acknowledge that this is purely speculative and requires further investigation.

We also examined the effect of sleep on the retrieval of the prospective and retrospective components of PM. Although sleep had a significant effect on each component in both groups, the statistical trend we observed for the interaction between group and the retrospective component led to foresee a differential effect of sleep in young versus older participants. Such an effect would have been explained by the fact that the retrospective component of PM engages episodic memory, which is one of the memory systems most vulnerable to the effects of age [73]. This component also relies on the hippocampus [74], which is also known to undergo structural and functional changes in ageing (for reviews, see [73,75,76]). Further investigations concerning this particular component of PM are needed in order to understand the absence of obvious differences between groups and conditions.

In the present study, we decided to add an associative component to check that participants executed the correct action in response to the corresponding cue and to avoid confusions between intentions. This latter component relies on binding processes that are known to be impaired in ageing [77–79] and involved in PM [21,23]. Despite that, recall of this associative component was equivalent between young and older participants.

4.2. Effects of Age on PM

One of the most robust results of our study was the absence of age effects on PM performance, whatever the nature of the retention interval and the type of intention. These findings raise the question of the potential impact of cognitive reserve on sleep and memory. The older participants included in our study were highly educated, education being a common proxy of cognitive reserve, and involved in many activities [80]. The impact of cognitive reserve on sleep quality has seldom been investigated. In a study among nondemented older adults, Zimmerman et al. [81] found that individuals with a lower education level tended to be more vulnerable to the negative effects of sleep onset/maintenance difficulties on some cognitive tasks such as verbal fluency. In addition, cognitive reserve may also have a protective effect against cognitive deficits associated with sleep apnea [82], a sleep disorder that is frequently observed in the ageing population. We can postulate that individuals with a high cognitive reserve are better able to compensate for neural dysfunction due to disturbed sleep and may maintain good memory performance.

Based on this idea, another explanation for the similar PM performances of the young and older adults concerns sleep quality. The latter, which was assessed using actigraphy, did not differ between the two groups in terms of either TST, SOL, WASO, or fragmentation. Actigraphy is not the best tool for assessing sleep, so we cannot definitively conclude that sleep quality was not reduced in older participants, especially since age-related changes in sleep architecture and microstructure are well documented (for a review, see [36]). Ageing brings a decrease in the amount of SWS, the deepest non-REM sleep stage, starting from the fourth decade. REM sleep is also affected by ageing, but at a later stage in the ageing process and to a lesser extent than SWS [36,83]. In young adults, the successful implementation of delayed intentions mainly benefits from SWS [9]. However, Scullin et al. [42] recently found that REM sleep duration predicted PM performance in older adults. By contrast, slow oscillations and sleep spindles were not related to PM consolidation. Further studies featuring polysomnography are warranted to pinpoint the respective contributions of SWS and REM sleep to PM consolidation in ageing.

The lack of an age-related decline in PM performance can also be explained, at least in part, by the nature of our experimental task which was closer to everyday life situations than laboratory paradigms ("age prospective memory paradox" [25,84,85]). We used a realistic virtual environment reproducing a well-known museum located in Caen and dedicated to World War II. This environment was therefore quite familiar to participants, particularly the older ones who had been more directly concerned by these historical events than the younger individuals. We can therefore surmise that

this familiar environment increased the motivation to perform the PM task, especially in older adults. Indeed, previous studies have shown associations between motivation and PM performance [86,87].

Furthermore, we noticed that the older adults needed more trials to learn the EB-nolink and TB intentions than the young ones did. This higher number of repetitions may have reinforced encoding in older adults, resulting in levels of consolidation and recall performance similar to those observed in the young individuals. A recent study showed that repeated rehearsal of information initiates memory consolidation, and that sleep is required to stabilize these changes [88]. Thus, repeated rehearsal and sleep jointly contribute to long-term memory consolidation. Accordingly, in older adults, the repetition of intentions strengthened encoding and initiated consolidation, and may have compensated for potential changes in sleep quality, that have yet to be objectified, leading to performance comparable to that of the young participants.

We did, however, observe an effect of age on the recognition task administered at the end of the session to check that participants correctly performed the ongoing task. The latter consisted of looking at a series of pictures, as in a museum. Classically, ongoing tasks take the form of categorization or mental arithmetic tasks, or even working memory tasks. Our choice was guided by the fact that these latter do not reproduce what happens in everyday life. We therefore used a task that did not particularly elicit controlled processes, during either the encoding or retrieval. Although encoding was incidental in the 10-min condition, it may not have been in the sleep and wake conditions. However, in these two cases, participants performed the task in the same conditions. We expected this encoding task not to interfere with the recall of intentions and to be accurately executed by both young and older adults. We observed that older participants had poorer recognition performances than young participants in both the wake and sleep conditions. As PM performance was equivalent in the young and older participants, we can surmise that this ongoing task required fewer cognitive resources than the tasks that are classically used, which may have masked the effect of age reported in previous studies [21,22,24]. Another possible explanation is that older adults focused on the recall of intentions, and paid little attention to the pictures, leading to poorer recognition performances.

4.3. Limitations

Despite its strengths, this study has several limitations. First, the ongoing task we administered did not correspond to those classically used in PM assessments, but it was chosen to mimic real-life situations as closely as possible. The recognition task administered after intention recall was an imperfect reflection of what occurred during the exploration of the environment, precisely because it was administered afterwards. Future studies should use a realistic ongoing task that does not elicit memory processes in order to confirm (or not) the effect we observed. Finally, some of the results reported here were only statistical trends, precluding any firm conclusion about the differential effect of sleep on PM intentions and components in ageing. These results should be interpreted with caution, pending replication.

5. Conclusions

This study was an initial attempt to improve the ecological validity of PM assessment as part of an investigation of sleep-dependent memory consolidation. To this end, we developed a graphically realistic virtual environment reproducing a museum. Intentions were created to reproduce the actions we are liable to perform in everyday life as closely as possible. The content of the intentions was much more rich and varied than in most previous studies. Moreover, this environment enabled us to achieve a level of experimental control similar to that of laboratory tasks. However, experimental control could be enhanced still further by refining the recording of participant's behavior while performing the task. Recording physiological data (e.g., eye movements, changes in heart rate) would doubtless shed light on age-related behavioral changes and cognitive strategies. Technical advances will also contribute to the design of virtual environments that are even more complex and realistic, and probably also more

immersive, with virtual reality glasses or a headset thus providing better support for the evaluation of PM and other cognitive functions in young adults and older adults.

Further studies using polysomnography are also needed to decipher the exact electrophysiological contribution of sleep to PM enhancement in older adults. Finally, this work also highlighted the need to better understand the impact of cognitive reserve on sleep quality, as this variable may modulate the association between sleep and memory performance.

Author Contributions: Conceptualization, G.L., B.D., G.R. and F.E.; Methodology, G.L., B.D., G.R. and F.E.; Software, G.L., N.L., P.F. and S.M.; Formal analysis, S.R., G.R. and B.D.; Investigation, S.R., N.L., A.L., G.L. and F.B.; Data curation, S.R. and G.R.; Writing—original draft preparation, S.R., N.L., B.D., G.L. and G.R; Writing—review and editing, G.R., B.D. and F.E.; Visualization, S.R.; Supervision, B.D. and G.R.; Project administration, B.D.; Funding acquisition, B.D., G.R. and F.E.

Funding: SR was supported by Région Normandie and the Fonds Européen de Développement Régional (FEDER); NL received a grant from Observatoire B2V des Mémoires. GL was supported by Association France-Alzheimer and Région Normandie.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Abbreviations

ANOVA	Analysis of variance
BDI	Beck Depression Inventory
EB	Event-based
KSS	Karolinska Sleepiness Scale
MMSE	Mini-Mental State Examination
PM	Prospective memory
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	Rapid Eye Movement
SD	Standard deviation
SE	Sleep Efficiency
SEM	Standard error of the mean
SOL	Sleep Onset Latency
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
SWS	Slow-wave sleep
TB	Time-based
TST	Total Sleep Time
WASO	Wake After Sleep Onset

References

1. Rauchs, G.; Desgranges, B.; Foret, J.; Eustache, F. The relationships between memory systems and sleep stages. *J. Sleep Res.* **2005**, *14*, 123–140. [CrossRef] [PubMed]
2. Diekelmann, S.; Born, J. The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* **2010**, *11*, 114–126. [CrossRef] [PubMed]
3. Rauchs, G.; Feyers, D.; Landeau, B.; Bastin, C.; Luxen, A.; Maquet, P.; Collette, F. Sleep contributes to the strengthening of some memories over others, depending on hippocampal activity at learning. *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 2563–2568. [CrossRef] [PubMed]
4. Wilhelm, I.; Diekelmann, S.; Molzow, I.; Ayoub, A.; Mölle, M.; Born, J. Sleep Selectively Enhances Memory Expected to Be of Future Relevance. *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 1563–1569. [CrossRef] [PubMed]
5. Van Dongen, E.V.; Thielen, J.-W.; Takashima, A.; Barth, M.; Fernández, G. Sleep Supports Selective Retention of Associative Memories Based on Relevance for Future Utilization. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e43426. [CrossRef] [PubMed]
6. Fischer, S.; Born, J. Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **2009**, *35*, 1586–1593. [CrossRef] [PubMed]

7. McDaniel, M.A.; Einstein, G.O. *Prospective Memory: An Overview and Synthesis of an Emerging Field*; Sage Publications, Inc.: Thousand Oaks, CA, USA, 2007; ISBN 978-1-4129-2469-6.
8. Scullin, M.K.; McDaniel, M.A. Remembering to execute a goal: Sleep on it. *Psychol. Sci.* **2010**, *21*, 1028–1035. [CrossRef]
9. Diekelmann, S.; Wilhelm, I.; Wagner, U.; Born, J. Sleep to implement an intention. *Sleep* **2013**, *36*, 149–153. [CrossRef]
10. Diekelmann, S.; Wilhelm, I.; Wagner, U.; Born, J. Sleep Improves Prospective Remembering by Facilitating Spontaneous-Associative Retrieval Processes. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e77621. [CrossRef]
11. Grundgeiger, T.; Bayen, U.J.; Horn, S.S. Effects of sleep deprivation on prospective memory. *Memory* **2014**, *22*, 679–686. [CrossRef]
12. Esposito, M.J.; Occhionero, M.; Cicogna, P. Sleep Deprivation and Time-Based Prospective Memory. *Sleep* **2015**, *38*, 1823–1826. [CrossRef] [PubMed]
13. Barner, C.; Seibold, M.; Born, J.; Diekelmann, S. Consolidation of Prospective Memory: Effects of Sleep on Completed and Reinstated Intentions. *Front. Psychol.* **2017**, *7*, 2025. [CrossRef] [PubMed]
14. Barner, C.; Altgassen, M.; Born, J.; Diekelmann, S. Effects of sleep on the realization of complex plans. *J. Sleep Res.* **2019**, *28*, e12655. [CrossRef] [PubMed]
15. Leong, R.L.; Cheng, G.H.-L.; Chee, M.W.; Lo, J.C. The effects of sleep on prospective memory: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **2019**, *47*, 18–27. [CrossRef] [PubMed]
16. Einstein, G.O.; McDaniel, M.A. Normal aging and prospective memory. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **1990**, *16*, 717–726. [CrossRef] [PubMed]
17. Guynn, M.J.; McDaniel, M.A.; Einstein, G.O. Prospective memory: When reminders fail. *Mem. Cogn.* **1998**, *26*, 287–298. [CrossRef]
18. McDaniel, M.A.; Robinson-Riegler, B.; Einstein, G.O. Prospective remembering: Perceptually driven or conceptually driven processes? *Mem. Cogn.* **1998**, *26*, 121–134. [CrossRef]
19. McDaniel, M.A.; Guynn, M.J.; Einstein, G.O.; Breneiser, J. Cue-Focused and Reflexive-Associative Processes in Prospective Memory Retrieval. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **2004**, *30*, 605–614. [CrossRef]
20. Marsh, R.L.; Hicks, J.L.; Cook, G.I.; Hansen, J.S.; Pallos, A.L. Interference to ongoing activities covaries with the characteristics of an event-based intention. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **2003**, *29*, 861–870. [CrossRef]
21. Gonneaud, J.; Kalpouzos, G.; Bon, L.; Viader, F.; Eustache, F.; Desgranges, B. Distinct and shared cognitive functions mediate event- and time-based prospective memory impairment in normal ageing. *Memory* **2011**, *19*, 360–377.
22. McDaniel, M.A.; Einstein, G.O. The neuropsychology of prospective memory in normal aging: A componential approach. *Neuropsychologia* **2011**, *49*, 2147–2155. [CrossRef] [PubMed]
23. Lecouvey, G.; Gonneaud, J.; Piolino, P.; Madeleine, S.; Orriols, E.; Fleury, P.; Eustache, F.; Desgranges, B. Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffect. Neurosci. Psychol.* **2017**, *7*, 1304610. [CrossRef] [PubMed]
24. Uttl, B. Transparent Meta-Analysis of Prospective Memory and Aging. *PLoS ONE* **2008**, *3*, e1568. [CrossRef] [PubMed]
25. Aberle, I.; Rendell, P.G.; Rose, N.S.; McDaniel, M.A.; Kliegel, M. The Age Prospective Memory Paradox: Young Adults May Not Give Their Best Outside of the Lab. *Dev. Psychol.* **2010**, *46*, 1444–1453. [CrossRef] [PubMed]
26. Schnitzspahn, K.M.; Ihle, A.; Henry, J.D.; Rendell, P.G.; Kliegel, M. The age-prospective memory-paradox: An exploration of possible mechanisms. *Int. Psychogeriatr.* **2011**, *23*, 583–592. [CrossRef] [PubMed]
27. Niedźwieńska, A.; Barzykowski, K. The age prospective memory paradox within the same sample in time-based and event-based tasks. *Aging Neuropsychol. Cogn.* **2012**, *19*, 58–83. [CrossRef] [PubMed]
28. Kvavilashvili, L.; Cockburn, J.; Kornbrot, D.E. Prospective memory and ageing paradox with event-based tasks: A study of young, young-old, and old-old participants. *Q. J. Exp. Psychol.* **2013**, *66*, 864–875. [CrossRef] [PubMed]
29. Phillips, L.H.; Henry, J.D.; Martin, M. Adult aging and prospective memory: The importance of ecological validity. In *Prospective Memory: Cognitive, Neuroscience, Developmental, and Applied Perspectives*; Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates: New York, NY, USA, 2008; pp. 161–185.

30. Knight, R.G.; Titov, N. Use of Virtual Reality Tasks to Assess Prospective Memory: Applicability and Evidence. *Brain Impair.* **2009**, *10*, 3–13. [CrossRef]
31. Backhaus, J.; Born, J.; Hoeckesfeld, R.; Fokuhl, S.; Hohagen, F.; Junghanns, K. Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learn. Mem.* **2007**, *14*, 336–341. [CrossRef]
32. Cherdieu, M.; Reynaud, E.; Uhlrich, J.; Versace, R.; Mazza, S. Does age worsen sleep-dependent memory consolidation? *J. Sleep Res.* **2014**, *23*, 53–60. [CrossRef]
33. Mander, B.A.; Rao, V.; Lu, B.; Saletin, J.M.; Lindquist, J.R.; Ancoli-Israel, S.; Jagust, W.; Walker, M.P. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat. Neurosci.* **2013**, *16*, 357–364. [CrossRef] [PubMed]
34. Mander, B.A.; Rao, V.; Lu, B.; Saletin, J.M.; Ancoli-Israel, S.; Jagust, W.J.; Walker, M.P. Impaired prefrontal sleep spindle regulation of hippocampal-dependent learning in older adults. *Cereb. Cortex* **2014**, *24*, 3301–3309. [CrossRef] [PubMed]
35. Varga, A.W.; Ducca, E.L.; Kishi, A.; Fischer, E.; Parekh, A.; Koushyk, V.; Yau, P.L.; Gumb, T.; Leibert, D.P.; Wohlleber, M.E.; et al. Effects of Aging on Slow Wave Sleep Dynamics and Human Spatial Navigational Memory Consolidation. *Neurobiol. Aging* **2016**, *42*, 142–149. [CrossRef] [PubMed]
36. Mander, B.A.; Winer, J.R.; Walker, M.P. Sleep and human aging. *Neuron* **2017**, *94*, 19–36. [CrossRef] [PubMed]
37. Wilson, J.K.; Baran, B.; Pace-Schott, E.F.; Ivry, R.B.; Spencer, R.M.C. Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiol. Aging* **2012**, *33*, 991–1000. [CrossRef] [PubMed]
38. Aly, M.; Moscovitch, M. The effects of sleep on episodic memory in older and younger adults. *Memery* **2010**, *18*, 327–334. [CrossRef] [PubMed]
39. Cavuoto, M.G.; Ong, B.; Pike, K.E.; Nicholas, C.L.; Bei, B.; Kinsella, G.J. Objective but not subjective sleep predicts memory in community-dwelling older adults. *J. Sleep Res.* **2016**, *25*, 475–485. [CrossRef] [PubMed]
40. Tassi, P.; Muzet, A. Sleep inertia. *Sleep Med. Rev.* **2000**, *4*, 341–353. [CrossRef] [PubMed]
41. Fine, L.; Weinborn, M.; Ng, A.; Loft, S.; Li, Y.R.; Hodgson, E.; Parker, D.; Rainey Smith, S.; Sohrabi, H.R.; Brown, B.; et al. Sleep disruption explains age-related prospective memory deficits: Implications for cognitive aging and intervention. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* **2019**, *26*, 621–636. [CrossRef]
42. Scullin, M.K.; Gao, C.; Fillmore, P.; Roberts, R.L.; Pruett, N.; Bliwise, D.L. REM Sleep Mediates Age-Related Decline in Prospective Memory Consolidation. *Sleep* **2019**, *42*. [CrossRef]
43. Umeda, S.; Kurosaki, Y.; Terasawa, Y.; Kato, M.; Miyahara, Y. Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex. *Neuropsychol.* **2011**, *49*, 2178–2184. [CrossRef] [PubMed]
44. Costa, A.; Carlesimo, G.A.; Caltagirone, C. Prospective memory functioning: A new area of investigation in the clinical neuropsychology and rehabilitation of Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Review of evidence. *Neurol. Sci.* **2012**, *33*, 965–972. [CrossRef] [PubMed]
45. Einstein, G.O.; McDaniel, M.A.; Richardson, S.L.; Guynn, M.J.; Cunfer, A.R. Aging and prospective memory: Examining the influences of self-initiated retrieval processes. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **1995**, *21*, 996–1007. [CrossRef] [PubMed]
46. Park, D.C.; Hertzog, C.; Kidder, D.P.; Morrell, R.W.; Mayhorn, C.B. Effect of age on event-based and time-based prospective memory. *Psychol. Aging* **1997**, *12*, 314–327. [CrossRef] [PubMed]
47. Gonneaud, J.; Lecouvey, G.; Groussard, M.; Gaubert, M.; Landeau, B.; Mézenge, F.; de La Sayette, V.; Eustache, F.; Desgranges, B.; Rauchs, G. Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging Behav.* **2017**, *11*, 1873–1884. [CrossRef] [PubMed]
48. Hainselin, M.; Quinette, P.; Desgranges, B.; Martinaud, O.; Hannequin, D.; De La Sayette, V.; Viader, F.; Eustache, F. Can We Remember Future Actions yet Forget the Last Two Minutes? Study in Transient Global Amnesia. *J. Cogn. Neurosci.* **2011**, *23*, 4138–4149. [CrossRef] [PubMed]
49. Durrant, S.J.; Cairney, S.A.; McDermott, C.; Lewis, P.A. Schema-conformant memories are preferentially consolidated during REM sleep. *Neurobiol. Learn. Mem.* **2015**, *122*, 41–50. [CrossRef]
50. Buysse, D.J.; Reynolds, C.F.; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* **1989**, *28*, 193–213. [CrossRef]
51. Spielberger, C.; Sydenham, S. *State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory*; Lawrence Erlbaum Associates: Hillsdale, NJ, USA, 1994; pp. 292–321.

52. Beck, A.T.; Ward, C.H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **1961**, *4*, 561. [CrossRef]
53. Horne, J.A.; Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* **1976**, *4*, 97–110.
54. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **1975**, *12*, 189–198. [CrossRef]
55. Åkerstedt, T.; Gillberg, M. Subjective and Objective Sleepiness in the Active Individual. *Int. J. Neurosci.* **1990**, *52*, 29–37. [CrossRef] [PubMed]
56. Ellis, B.W.; Johns, M.W.; Lancaster, R.; Raptopoulos, P.; Angelopoulos, N.; Priest, R.G. The St. Mary's Hospital sleep questionnaire: A study of reliability. *Sleep* **1981**, *4*, 93–97. [CrossRef] [PubMed]
57. Schmidt, C.; Peigneux, P.; Muto, V.; Schenkel, M.; Knoblauch, V.; Münch, M.; De Quervain, D.J.-F.; Wirz-Justice, A.; Cajochen, C. Encoding Difficulty Promotes Postlearning Changes in Sleep Spindle Activity during Napping. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 8976–8982. [CrossRef]
58. Drosopoulos, S.; Schulze, C.; Fischer, S.; Born, J. Sleep's function in the spontaneous recovery and consolidation of memories. *J. Exp. Psychol. Gen.* **2007**, *136*, 169–183. [CrossRef] [PubMed]
59. Plihal, W.; Born, J. Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *J. Cogn. Neurosci.* **1997**, *9*, 534–547. [CrossRef] [PubMed]
60. Tucker, M.; Hirota, Y.; Wamsley, E.; Lau, H.; Chaklader, A.; Fishbein, W. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* **2006**, *86*, 241–247. [CrossRef]
61. Benson, K.; Feinberg, I. Sleep and Memory: Retention 8 and 24 Hours After Initial Learning. *Psychophysiology* **1975**, *12*, 192–195. [CrossRef]
62. Benson, K.; Feinberg, I. The Beneficial Effect of Sleep in an Extended Jenkins and Dallenbach Paradigm. *Psychophysiology* **1977**, *14*, 375–384. [CrossRef]
63. Diekelmann, S.; Wilhelm, I.; Born, J. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med. Rev.* **2009**, *13*, 309–321. [CrossRef]
64. Payne, J.D.; Tucker, M.A.; Ellenbogen, J.M.; Wamsley, E.J.; Walker, M.P.; Schacter, D.L.; Stickgold, R. Memory for Semantically Related and Unrelated Declarative Information: The Benefit of Sleep, the Cost of Wake. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e33079. [CrossRef] [PubMed]
65. Tse, D.; Langston, R.F.; Kakeyama, M.; Bethus, I.; Spooner, P.A.; Wood, E.R.; Witter, M.P.; Morris, R.G.M. Schemas and memory consolidation. *Science* **2007**, *316*, 76–82. [CrossRef] [PubMed]
66. Van Kesteren, M.T.; Ruiter, D.J.; Fernández, G.; Henson, R.N. How schema and novelty augment memory formation. *Trends Neurosci.* **2012**, *35*, 211–219. [CrossRef] [PubMed]
67. Gilboa, A.; Marlatte, H. Neurobiology of Schemas and Schema-Mediated Memory. *Trends Cogn. Sci.* **2017**, *21*, 618–631. [CrossRef] [PubMed]
68. Landmann, N.; Kuhn, M.; Piosczyk, H.; Feige, B.; Baglioni, C.; Spiegelhalder, K.; Frase, L.; Riemann, D.; Sterr, A.; Nissen, C. The reorganisation of memory during sleep. *Sleep Med. Rev.* **2014**, *18*, 531–541. [CrossRef] [PubMed]
69. Lewis, P.A.; Durrant, S.J. Overlapping memory replay during sleep builds cognitive schemata. *Trends Cogn. Sci.* **2011**, *15*, 343–351. [CrossRef]
70. Hennies, N.; Lambon Ralph, M.A.; Kempkes, M.; Cousins, J.N.; Lewis, P.A. Sleep spindle density predicts the effect of prior knowledge of memory consolidation. *J. Neurosci.* **2016**, *36*, 3799–3810. [CrossRef]
71. Tamminen, J.; Payne, J.D.; Stickgold, R.; Wamsley, E.J.; Gaskell, M.G. Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. *J. Neurosci.* **2010**, *30*, 14356–14360. [CrossRef]
72. Fogel, S.; Martin, N.; LaFortune, M.; Barakat, M.; Debas, K.; LaVenture, S.; Latreille, V.; Gagnon, J.-F.; Doyon, J.; Carrier, J.; et al. NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Front. Neurol.* **2012**, *3*, 176. [CrossRef]
73. Nyberg, L. Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. *J. Intern. Med.* **2017**, *281*, 65–74. [CrossRef]
74. Umeda, S.; Nagumo, Y.; Kato, M. Dissociative Contributions of Medial Temporal and Frontal Regions to Prospective Remembering. *Rev. Neurosci.* **2006**, *17*, 267–278. [CrossRef] [PubMed]

75. Kalpouzos, G.; Chételat, G.; Baron, J.-C.; Landeau, B.; Mevel, K.; Godeau, C.; Barre, L.; Constans, J.-M.; Viader, F.; Eustache, F.; et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol. Aging* **2009**, *30*, 112–124. [CrossRef] [PubMed]
76. La Joie, R.; Fouquet, M.; Mezenge, F.; Landeau, B.; Villain, N.; Mevel, K.; Pélerin, A.; Eustache, F.; Desgranges, B.; Chételat, G. Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *NeuroImage* **2010**, *53*, 506–514. [CrossRef] [PubMed]
77. Mitchell, K.J.; Johnson, M.K.; Raye, C.L.; Mather, M.; D'Esposito, M. Aging and reflective processes of working memory: Binding and test load deficits. *Psychol. Aging* **2000**, *15*, 527–541. [CrossRef] [PubMed]
78. Mitchell, K.J.; Johnson, M.K.; Raye, C.L.; D'Esposito, M. fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Cogn. Brain Res.* **2000**, *10*, 197–206. [CrossRef]
79. Plancher, G.; Gyselinck, V.; Nicolas, S.; Piolino, P. Age effect on components of episodic memory and feature binding: A virtual reality study. *Neuropsychology* **2010**, *24*, 379–390. [CrossRef] [PubMed]
80. Stern, Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* **2012**, *11*, 1006–1012. [CrossRef]
81. Zimmerman, M.E.; Bigal, M.E.; Katz, M.J.; Brickman, A.M.; Lipton, R.B. Sleep Onset/Maintenance Difficulties and Cognitive Function in Nondemented Older Adults: The Role of Cognitive Reserve. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **2012**, *18*, 461–470. [CrossRef]
82. Alchanatis, M.; Zias, N.; Deligiorgis, N.; Amfilochiou, A.; Dionellis, G.; Orphanidou, D. Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *J. Sleep Res.* **2005**, *14*, 69–75. [CrossRef]
83. Petit, D.; Gagnon, J.-F.; Fantini, M.L.; Ferini-Strambi, L.; Montplaisir, J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J. Psychosom. Res.* **2004**, *56*, 487–496. [CrossRef]
84. Rendell, P.G.; Craik, F.I.M. Virtual week and actual week: Age-related differences in prospective memory. *Appl. Cogn. Psychol.* **2000**, *14*, S43–S62. [CrossRef]
85. Henry, J.D.; MacLeod, M.S.; Phillips, L.H.; Crawford, J.R. A Meta-Analytic Review of Prospective Memory and Aging. *Psychol. Aging* **2004**, *19*, 27–39. [CrossRef] [PubMed]
86. Brandimonte, M.A.; Ferrante, D.; Bianco, C.; Villani, M.G. Memory for pro-social intentions: When competing motives collide. *Cognition* **2010**, *114*, 436–441. [CrossRef] [PubMed]
87. Penningroth, S.L.; Scott, W.D.; Freuen, M. Social motivation in prospective memory: Higher importance ratings and reported performance rates for social tasks. *Can. J. Exp. Psychol. Rev. Can. Psychol. Exp.* **2011**, *65*, 3–11. [CrossRef] [PubMed]
88. Himmer, L.; Schönauer, M.; Heib, D.P.J.; Schabus, M.; Gais, S. Rehearsal initiates systems memory consolidation, sleep makes it last. *Sci. Adv.* **2019**, *5*, eaav1695. [CrossRef] [PubMed]

© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

6.2.5. Cabé et al., 2016, L'encéphale

L'Encéphale 42 (2016) 74–81

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Revue de littérature

Troubles cognitifs dans l'alcoolodépendance : intérêt du dépistage dans l'optimisation des prises en charge

Cognitive impairments in alcohol dependence: From screening to treatment improvements

N. Cabé , A. Laniepce , L. Ritz , C. Lannuzel , C. Boudehent , F. Vabret , F. Eustache , H. Beaunieux , A.-L. Pitel *

Unité U1077, Inserm, EPHE, université de Caen Normandie, GIP Cyceron, CHU de Caen, Caen, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 2 décembre 2015
Accepté le 8 décembre 2015
Disponible sur Internet le 14 janvier 2016

Mots clés :
Alcoolodépendance
Neuropsychologie
Fonctions exécutives
Dépistage
Traitement
Réhabilitation cognitive

RÉSUMÉ

Les troubles cognitifs dans l'alcoolodépendance restent assez largement sous diagnostiqués dans la pratique clinique. Pourtant, ils peuvent représenter un véritable frein dans la prise en charge addictologique avant même d'atteindre le tableau bien connu du syndrome de Korsakoff. L'atteinte du circuit fronto-cérébelleux et du circuit de Papez est à l'origine de troubles neuropsychologiques de sévérité variables qui concernent notamment les fonctions exécutives, la mémoire épisodique, et les capacités motrices et de visuo-construction. Ces troubles, associés à une altération de la cognition sociale, peuvent entraver le processus motivationnel, limiter les capacités des patients à bénéficier des prises en charge et favoriser la rechute. Des outils spécifiques de dépistage rapide ont été développés afin d'aider les cliniciens dans leur pratique et de leur permettre d'argumenter l'orientation des patients qui le nécessitent vers une évaluation cognitive extensive réalisée par un neuropsychologue. La présence de troubles, ainsi que leur caractère réversible, devraient conduire à un aménagement du parcours de soins pour favoriser la récupération ou pour compenser un éventuel handicap cognitif séquellaire. Dans cette revue, nous avons présenté le profil d'atteintes cérébrales et neuropsychologiques des patients alcoolodépendants. Puis nous avons étudié le retentissement de ces troubles sur la prise en charge des patients. Nous avons ensuite réalisé un focus sur les méthodes de dépistage actuellement existantes en pratique clinique. Enfin, un point a été fait sur la prise en charge des déficits cognitifs en alcoologie et sur les aménagements possibles.

© L'Encéphale, Paris, 2015.

Keywords:
Alcohol dependence
Neuropsychology
Executive functions
Screening
Treatment
Neuropsychological rehabilitation

ABSTRACT

Alcohol-related cognitive impairments are largely underestimated in clinical practice, even though they could limit the benefit of alcohol treatment and hamper the patient's ability to remain abstinent or to respect his/her therapeutic contract. These neuropsychological deficits can impact the management of patients well before the development of the well-known Korsakoff's syndrome. Indeed, even in the absence of ostensible neurological complications, excessive and chronic alcohol consumption results in damage of brain structure and function. The frontocerebellar circuit and the circuit of Papez, respectively involved in motor and executive abilities and episodic memory, are mainly affected. Those brain dysfunctions are associated with neuropsychological deficits, including deficits of executive functions, episodic memory, social cognition, as well as visuospatial and motor abilities. Such cognitive disorders can interfere with the motivation process to abandon maladjusted drinking behavior in favor of a healthier lifestyle (such as abstinence or controlled alcohol consumption). They can also limit the patient's

* Auteur correspondant. Unité U1077, Inserm, EPHE, université de Caen Normandie, GIP Cyceron, boulevard H.-Becquerel, BP 5229, 14074 Caen cedex, France.
Adresse e-mail : pitel@cyceron.fr (A.-L. Pitel).

http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2015.12.012
0013-7006/© L'Encéphale, Paris, 2015.

capacity to fully benefit from treatment (notably psychoeducation and cognitive-behavioural treatments) currently widely proposed in French Addiction departments. In addition, they may contribute to relapse which is multi-determinated. A neuropsychological assessment appears therefore crucial to take relevant clinical decisions. However, very few addiction departments have the human and financial resources to conduct an extensive neuropsychological examination of all patients with alcohol dependence. Some brief screening tools can be used, notably the MOntreal Cognitive Assessment and the Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments, which has been especially designed to assess cognitive and motor deficits in alcoholism. These tools can be used by non-psychologist clinicians to detect alcohol-related cognitive deficits, which require an extensive cognitive examination conducted by a neuropsychologist. The presence of cognitive dysfunctions in patients early in abstinence should encourage clinicians to adjust the modalities of the treatment. The fact to favor recovery of cognitive functions and brain volumes with abstinence or drastic reduction of alcohol consumption could be a first way to make it possible for patients to be cognitively able to benefit from treatment. Further studies are required to determine whether specifically designed cognitive remediation could boost (accelerate or increase) the recovery of brain functioning. Additionally, a potential effect of thiamine to limit alcohol-related cognitive deficits before the development of neurological complications remains to be determined. In this review, we presented the pattern of structural brain damage and the associated cognitive and motor impairments in alcohol-dependent patients. We then emphasized the harmful effects of neuropsychological deficits in the management of these patients. We also pointed how relevant it is to screen patients with neuropsychological impairments and we focused on the presentation of two brief screening tools for cognitive impairments, especially designed for alcohol-related deficits or not. Finally, we reported how these neuropsychological impairments could be taken into consideration the treatment of alcohol addiction by adjusting its timing and modalities.

© L'Encéphale, Paris, 2015.

1. Introduction

Bien qu'en baisse régulière depuis plus de cinquante ans [1], la consommation d'alcool reste, en France, très ancrée dans la culture populaire au point de représenter la seconde cause de mortalité évitable après le tabac. Parmi les buveurs d'alcool en France, il est décrit 4 groupes de consommateurs : 37 % de buveurs sans risque occasionnel, 11 % de buveurs sans risque régulier, 31 % de buveurs à risque ponctuel et 8 % de buveurs à risque chronique [2].

La prise en charge de l'alcoolodépendance reste complexe et marquée par un important taux de rechute. Les différentes tentatives pour améliorer les soins se sont heurtées à la grande hétérogénéité des patients, tant en termes de profils de consommation que de symptomatologie clinique. L'évolution récente de la nosographie addictologique portée par le DSM-5 en est une illustration. L'approche catégorielle du DSM-IV qui caractérisait les modes de consommation d'alcool en usage, mésusage/abus et dépendance a été remplacée par un modèle dimensionnel de trouble d'usage de l'alcool selon un continuum de gravité, indépendamment du niveau de consommation. La neuropsychologie propose une nouvelle perspective de la problématique de la rechute puisqu'elle donne des clés dans la compréhension de cette hétérogénéité en identifiant des profils d'atteintes neuropsychologiques et en neuro-imagerie anatomique et fonctionnelle. Ces dysfonctionnements cérébraux, qui peuvent se maintenir durablement ou régresser selon l'évolution des consommations, ont un impact direct sur le pronostic des patients, sur leur autonomie, et sur leur capacité à bénéficier des prises en charge proposées [3]. Un dépistage plus systématique pourrait permettre d'adapter la prise en charge des patients présentant des troubles cognitifs afin de leur permettre au mieux de bénéficier des traitements proposés qui sont parfois cognitivement coûteux.

Dans cette revue, nous commencerons par présenter le profil d'atteintes cérébrales et neuropsychologiques des patients alcoolodépendants. Nous étudierons ensuite le retentissement de ces troubles sur la prise en charge des patients. Nous réaliserons ensuite un focus sur les méthodes de dépistage actuellement existantes en pratique clinique. Puis nous finirons en faisant un point sur les différents modes de prise en charge des déficits cognitifs en alcoologie et sur les aménagements possibles du parcours de soins.

2. Neuroanatomie et neuropsychologie de l'alcoolodépendance

2.1. Atteintes cérébrales

La consommation chronique d'alcool entraîne des dysfonctionnements cérébraux qui seraient en partie spontanément réversibles avec le maintien de l'abstinence dans le temps [4,5] ou bien avec la diminution drastique des consommations d'alcool [6].

Les études en imagerie cérébrale structurale ont mis en évidence une réduction de volume de substance grise chez les patients alcoolodépendants [7] et notamment au sein des régions frontales dorso-latérales [8] et ventro-médianes [9], des structures sous-corticales (hippocampe, thalamus, corps mamillaires, noyau caudé et putamen) mais également du cervelet [8]. Par ailleurs, des anomalies structurales de la substance blanche ont également été décrites au sein du corps calleux, du tronc cérébral, et notamment le pont, du cervelet et des aires périventriculaires [7,8].

Ces altérations cérébrales entraînent le dysfonctionnement de 2 systèmes cérébraux : le circuit fronto-cérébelleux et le circuit de Papez (Fig. 1).

Le circuit fronto-cérébelleux comprend le cortex frontal, le thalamus, le pont et le cervelet [10]. Il est composé d'une boucle motrice (permettant le contrôle de la marche et de l'équilibre) [11–14] et d'une boucle exécutive (responsable du fonctionnement exécutif et particulièrement de la mémoire de travail et de la flexibilité mentale) [15–17] selon la localisation des projections frontales et cérébelleuses.

Le circuit de Papez comprend le cortex cingulaire, le thalamus, l'hippocampe et les corps mamillaires. Il est impliqué dans la formation de nouveaux souvenirs en mémoire épisodique [18].

Les nœuds de substance grise de ces circuits [13,19,20] mais aussi leur connexion grâce aux fibres de substance blanche [5] sont altérés par la consommation chronique et excessive d'alcool.

2.2. Troubles neuropsychologiques

Les altérations cérébrales précédemment décrites sont associées à des troubles neuropsychologiques dont la nature et la sévérité peuvent varier selon les patients [21]. Il existerait

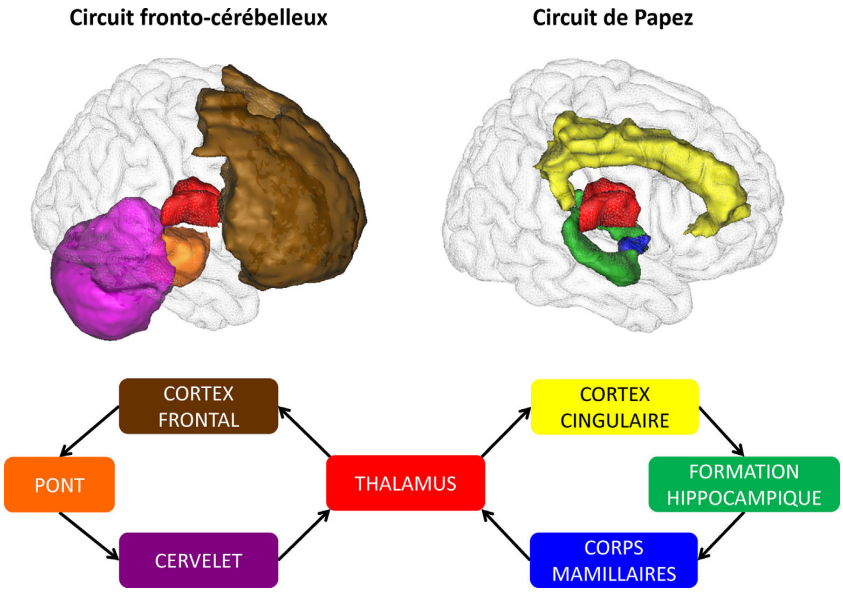


Fig. 1. Illustration des deux principaux circuits cérébraux altérés dans l'alcoolo-dépendance.

différents profils cognitifs chez les patients AD, en fonction de l'altération des capacités intellectuelles, exécutives et mnésiques [22] : le profil le plus fréquent est caractérisé par la présence d'un syndrome dysexécutif au premier plan, le second correspond à l'altération conjointe du fonctionnement exécutif et mnésique, le troisième pattern à une détérioration cognitive et intellectuelle générale et enfin le quatrième profil correspond à une absence de troubles cognitifs. Cette étude a révélé la présence d'un syndrome dysexécutif dans deux tiers des cas. Par ailleurs, une étude récente rapporte la présence d'au moins une fonction cognitive altérée chez 78 % des patients AD hospitalisés dans un service d'addictologie français [23].

Les troubles les plus fréquemment retrouvés chez les patients AD concernent les fonctions exécutives, la mémoire épisodique, les capacités visuo-constructives et la cognition sociale. Des troubles de la marche et de l'équilibre (allant jusqu'à l'ataxie) peuvent également être présents. De manière générale, ces troubles sont qualifiés de modérés car ils se situent à environ un écart-type en dessous de la moyenne des sujets témoins quel que soit le domaine neuropsychologique considéré [24]. Toutefois, il est important de souligner la grande hétérogénéité qui caractérise les atteintes neuropsychologiques des patients AD, qui peuvent être absentes chez certains patients, légères à modérés chez d'autres ou bien encore sévères.

2.2.1. Fonctions exécutives

L'atteinte des fonctions exécutives décrites chez les AD serait sous-tendue par le dysfonctionnement du circuit fronto-cerebelleux et se traduit par un ralentissement modéré à sévère de la vitesse de traitement de l'information [25], une altération des capacités de flexibilité mentale, d'inhibition, de planification, de manipulation en mémoire de travail et de conceptualisation [26–29]. Ces troubles peuvent se traduire par une incapacité pour les patients AD à corriger leurs erreurs et mettre en place des stratégies efficaces [30,31].

2.2.2. Mémoire épisodique

Le dysfonctionnement de la mémoire épisodique chez les AD se traduit par une diminution des capacités d'apprentissage verbal et non verbal, des troubles de l'encodage et de la récupération, un déficit de la mémoire du contexte spatio-temporel d'acquisition ou encore une altération du niveau de conscience lié au souvenir [28,29].

2.2.3. Émotion et cognition sociale

L'alexithymie correspond à l'incapacité à identifier et décrire ses propres états émotionnels et ceux d'autrui. On observe une forte prévalence de l'alexithymie chez les patients AD [32] d'autant plus sévère que la quantité et la fréquence des alcoolisations sont élevées, que les troubles exécutifs sont sévères et que les symptômes dépressifs sont importants [33]. Il existe également des difficultés de traitement des informations émotionnelles faciales [34] mais aussi au niveau de la prosodie ou de la posture [35]. Il est aussi décrit chez les patients AD des déficits de théorie de l'esprit se traduisant par à une difficulté à inférer les états mentaux d'autrui (intentions, croyances, émotions) dans le but de les anticiper et de les comprendre [34,36,37].

2.2.4. Conscience des troubles

Ces troubles neuropsychologiques semblent être associés chez certains patients AD à une conscience altérée de leur présence. Ainsi, certains patients AD bien qu'ayant des troubles avérés auraient tendance à surestimer leurs performances mnésiques [38] ou bien encore leur capacité à reconnaître les émotions faciales [39]. Cette conscience limitée des difficultés, retrouvée chez certains patients AD et parfois rapprochée du concept psychopathologique de déni, pourrait être en partie liée au dysfonctionnement exécutif et pourrait être considérée comme une forme mineure de l'anosognosie observée dans le tableau clinique du syndrome de Korsakoff.

2.2.5. Traitement visuo-spatial

Des déficits visuo-spatiaux sont également fréquemment observés dans l'AD à des d'épreuves comme les figures enchevêtrées [12] ou la copie de la figure complexe de Rey [23,40]. Selon les tâches utilisées, ces troubles sont le reflet de difficultés de traitement visuo-spatial mais aussi exécutif. Il a notamment été rapporté que

des déficits d'organisation conduiraient les patients AD à réaliser la copie de la figure de Rey de proche en proche, sans organisation ni appréhension de la structure globale du dessin [41,42].

2.2.6. Troubles psychomoteurs

Des troubles psychomoteurs sont également observés dans l'AD se traduisant par une atteinte de la coordination des membres supérieurs et de la dextérité fine [43,44], ou encore une ataxie chez les patients présentant les déficits les plus sévères. L'ataxie observée comprend une instabilité posturale, des troubles de la marche caractérisés par des difficultés de coordination et un élargissement du polygone de sustentation [14,40].

2.3. Impact sur la prise en charge

Les altérations cognitives présentes chez les AD peuvent réduire le bénéfice du traitement et limiter la capacité du sujet à maintenir son contrat thérapeutique. Ainsi, la présence de troubles cognitifs pourrait faire partie des facteurs prédictifs de la rechute.

2.3.1. Motivation à changer de comportement

Le processus motivationnel est au cœur de la démarche addictologique et il est assez fréquent de se trouver confronté aux résistances, plus ou moins actives, des patients [45]. La présence de troubles cognitifs pourrait avoir un effet délétère sur la motivation. Ainsi, Blume et al. [46] et Le Berre et al. [47] ont mis en évidence un lien entre le stade motivationnel des patients AD et leurs déficits de mémoire épisodique, exécutifs, et de prise de décision. Par ailleurs, la réduction du volume de substance grise des régions frontales notamment semble contribuer à la faible motivation de certains patients [9]. Ces données suggèrent que certains patients AD ne seraient pas cognitivement et « cérébralement » capables de faire preuve de motivation à changer de comportement.

2.3.2. Apprentissage de nouvelles informations complexes

La prise en charge actuellement proposée aux patients AD repose souvent sur l'éducation thérapeutique ou psychoéducation et sur les thérapies cognitivo-comportementales. Le coût cognitif de ces prises en charge est important car elles nécessitent l'acquisition de nouvelles informations sémantiques, telles que les conséquences de l'AD sur le foie ou le cerveau. Ce type d'apprentissage a été décrit comme déficitaire chez les patients AD [31]. Ainsi, les ateliers de psychoéducation pourraient avoir un intérêt limité chez les patients présentant des troubles cognitifs (notamment épisodiques et exécutifs), si un aménagement du parcours de soins n'est pas proposé.

De manière similaire, la mise en place de nouveaux scripts comportementaux (i.e. des comportements sans alcool) a également été décrite comme altérée [31], suggérant une nouvelle fois que les patients AD présentant des troubles cognitifs ne seraient pas en mesure de bénéficier de la prise en charge actuellement proposée et que des aménagements seraient nécessaires.

2.3.3. Lien entre troubles cognitifs et rechute

Il existe une hypothèse forte sur le coût cognitif important que représente pour les patients le fait de maintenir l'abstinence ou de s'engager dans un contrôle de consommation. Les patients doivent en effet inhiber au quotidien des scripts sur-appris de consommations d'alcool en réponse à des stimuli internes (*craving*) ou externes (publicité,. . .), s'appuyer sur leurs capacités de flexibilité et de prise de décision pour mettre en place des stratégies alternatives face à ces situations à risque, et sur leurs capacités de planification afin de préparer des réponses comportementales appropriées (rendez-vous médicaux, planification des stratégies de contrôle,. . .). De la même façon, ils doivent faire appel à leurs capacités de métacognition et de cognition sociale pour auto-évaluer leurs difficultés et pour tenir compte des retours apportés par leurs proches, collègues ou professionnels de santé [48].

Dans cette perspective, un certain nombre d'études longitudinales ont examiné les liens entre troubles cognitifs et maintien de l'abstinence. Néanmoins, la littérature n'est pas homogène, certaines études ne mettant pas en évidence de lien entre troubles cognitifs et maintien de l'abstinence [5,49–51] alors que d'autres montrent un lien entre maintien de l'abstinence et intelligence non verbale [52], fonctionnement cognitif global [49,53], ou apprentissage visuo-spatial et de mémoire [54]. Cette discordance entre les études soulève des questions quant aux divergences méthodologiques (durée de suivi, variables étudiées, critères de rechute) et incite à explorer le caractère multidéterminé de la rechute : fonctionnement cognitif, comorbidités psychiatriques, qualité du sommeil, facteurs génétiques, contexte socio-économique et familial [6,48,55,56].

Les modifications récentes de paradigme dans la prise en charge de l'alcoolodépendance avec l'apparition de stratégies de réduction des consommations ouvrent par ailleurs la voie à un nouveau champ d'étude visant à juger des effets de la réduction. Segobin et al. [6] ont ainsi examiné les liens entre l'évolution des volumes régionaux de substance grise et blanche chez des patients AD en fonction de la déclaration d'alcool consommé entre la sortie du service d'addictologie et le suivi à 6 mois. Cette étude a tout d'abord montré que les patients ayant les atteintes thalamiques les plus sévères en termes de volume à l'issue du sevrage étaient ceux qui avaient tendance à reprendre une consommation importante d'alcool pendant le suivi. L'atrophie thalamique pourrait ainsi être considérée comme prédictive de la réussite du traitement. Par ailleurs, ces auteurs montrent que la récupération cérébrale est inversement liée à la quantité d'alcool consommé pendant le suivi. Les analyses ont permis de préciser que la récupération cérébrale ne s'observait pas qu'en cas d'abstinence totale, mais pouvait être observée chez des patients ayant réduit de manière drastique leur consommation (environ 120 unités en 6 mois, soit l'équivalent d'un verre par jour en moyenne). Ces résultats sont particulièrement pertinents dans le contexte actuel d'évolution des pratiques cliniques addictologiques, transitant du dogme de l'abstinence totale à la perspective d'une réduction de la consommation allant toutefois bien au-delà d'un verre par jour.

3. Comment dépister les troubles cognitifs ?

L'impact des atteintes neuropsychologiques présentes dans l'alcoolodépendance sur la capacité des patients à profiter pleinement des prises en charge et sur le maintien du contrat thérapeutique (abstinence ou réduction des consommations) conduit à recommander la réalisation d'une évaluation neuropsychologique systématique chez les patients AD. Cependant, peu de services hospitaliers ont les ressources humaines et financières pour réaliser une évaluation approfondie de chaque patient par un neuropsychologue. Des outils ont donc été développés pour dépister les déficits neuropsychologiques des patients en pratique courante sans nécessité d'une formation spécifique. Parmi ces échelles de dépistage, certaines sont déjà bien connues du corps médical, comme le MMSE, la BREF ou la MATTIS, mais ne sont pas les plus adaptées à l'alcoolodépendance car n'évaluant pas l'ensemble des fonctions atteintes dans cette pathologie. Les cliniciens peuvent donc s'appuyer sur deux outils principaux : la MoCA et le BEARNI.

3.1. La MoCA

La Montréal Cognitive Assessment (MoCA) [57] est un outil de dépistage ayant été développé dans l'objectif de mieux détecter les troubles cognitifs légers des patients présentant un Mild Cog-

nitive Impairment (MCI). La MoCA comporte plusieurs sub-tests évaluant les capacités visuo-spatiales/exécutives, la dénomination, la mémoire, l'attention, le langage, l'abstraction et l'orientation. Cette échelle est présentée sous un format une page, nécessite environ 10 minutes de passation et peu de matériel. Sa cotation, simplifiée, est ramenée à un score sur 30 points.

La MoCA a été montrée comme sensible (83,3 %) et spécifique (72,9 %) aux troubles neuropsychologiques des patients en mésusage de substance psychoactive [58]. Sa capacité à discriminer les patients Korsakoff (à étiologie alcoolo-carentielle) des patients AD sans complications neurologiques des sujets témoins a également été démontrée [59]. Même si, pris dans leur ensemble, les résultats semblent mettre en évidence que la MoCA possède de bonnes qualités psychométriques dans le dépistage des troubles cognitifs légers à modérés, elle ne semble pas pleinement adaptée aux patients AD. En effet, une part importante du score total (sur 30) est représentée par des fonctions cognitives non rapportées comme altérées dans l'alcoolodépendance : 6 points pour l'orientation spatio-temporelle, 3 points pour la dénomination d'images, 2 points pour le langage et 1 point pour l'attention (série de lettres). Bien que le score total à la MoCA soit déficitaire [59] et ce pour 68 % des patients AD étudiés [60], l'analyse des sub-tests met en évidence que seuls les sub-tests de mémoire épisodique (rappel différé), de fonctions exécutives (incluant les subtests de fluences et d'abstraction) et de capacités visuo-spatiales (soit 13/30) étaient déficitaires. Par ailleurs, l'étendue des scores (0, 1 ou 2) permet difficilement d'apprécier la sévérité des déficits [60]. Enfin, l'absence de normes pour chacun des domaines évalués par la MoCA et/ou chacun des sub-tests représente une limite importante à l'utilisation de la MoCA, notamment dans un contexte de sévères déficits et/ou de récupération des déficits avec le maintien de l'abstinence.

3.2. LE BEARNI

Le BEARNI (Brief Evaluation of the Alcohol-Related Neuropsychological Impairments) est un outil de dépistage des troubles neuropsychologiques consécutifs à l'alcoolodépendance [61]. Il comporte 5 sub-tests évaluant la mémoire épisodique verbale, l'ataxie, la flexibilité cognitive spontanée, la mémoire de travail verbale et les capacités visuo-spatiales. Il fournit 7 scores : un pour chacun des sub-tests, un score total sur 30 points et un score total cognitif (excluant le sub-test d'ataxie lorsque celui-ci ne peut pas être réalisé pour des questions médicales) sur 22 points. Sa rapidité de passation (20 minutes) et sa facilité de cotation en font un outil de dépistage pouvant être utilisé par le personnel soignant non-psychologue.

Les qualités psychométriques de BEARNI ont été jugées au regard d'une batterie neuropsychologique étendue, comportant des épreuves neuropsychologiques cliniques utilisées par les neuropsychologues [61]. Cette analyse a montré la bonne prédictibilité du BEARNI dans l'identification des déficits observés à la batterie neuropsychologique étendue. BEARNI présente une bonne sensibilité et précision diagnostique (dépassant les 80 % pour les scores totaux) dans le dépistage des patients présentant des troubles légers ou des troubles modérés à sévères. Néanmoins, sa faible spécificité pour les troubles légers (50 %) a pour conséquence de surestimer les troubles légers des patients. Ainsi, le résultat au BEARNI ne conduirait pas à manquer des patients déficitaires mais plutôt à référer à un psychologue des patients qui ne présenteraient pas de déficits neuropsychologiques à une batterie étendue. La standardisation de chacun des sub-tests offre la possibilité d'offrir un profil d'atteintes et ainsi, de pouvoir orienter le bilan neuropsychologique qui pourrait être proposé par la suite. Par ailleurs, chacun des sub-tests, normé sur une échelle allant de 0 à 5–8 points, permet d'apprécier la sévérité des troubles mais aussi leur possible récupération avec l'abstinence. Cette standardisation est donc un des points forts de l'outil BEARNI.

Bien que le BEARNI semble mieux adapté au dépistage des troubles neuropsychologique dans l'AD, la MoCA ne doit cependant pas être négligée. Bien qu'initialement conçue pour dépister le déclin cognitif associé à la maladie d'Alzheimer et donc, par essence, peu adaptée à l'évaluation neuropsychologique des patients alcoolodépendants, la MoCA peut se révéler utile chez des patients âgés et dans le cadre d'un diagnostic différentiel. En effet, une suspicion de pathologie neurodégénérative de type maladie d'Alzheimer inciterait à rechercher la présence de difficultés affectant le langage, la mémoire sémantique ou encore les capacités de reconnaissance en mémoire verbale, non rapportées comme déficitaires dans l'alcoolodépendance. Dans ce contexte, la MoCA, permettant une évaluation de première intention plus diversifiée, peut se révéler tout à fait adaptée et complémentaire à l'utilisation de BEARNI.

4. Comment prendre en charge les troubles cognitifs liés à l'alcool ?

Les troubles cognitifs liés à l'alcool peuvent constituer un frein aux processus motivationnels, altérer le bénéfice que les patients tirent des prises en charge proposées, et augmenter le risque de rechute. Les données scientifiques montrent que les atteintes cognitives des patients AD peuvent régresser spontanément avec l'abstinence [5,62–64]. Cette récupération cognitive est associée à une récupération cérébrale maintenant confirmée par une littérature consistante [4]. Cette récupération spontanée pourrait être favorisée par des techniques de réhabilitation cognitive et psychosociale et certaines thérapeutiques médicamenteuses et nutritionnelles. Enfin, la mise en évidence de possibilités de récupération cognitive et cérébrale permet d'envisager des adaptations spécifiques du parcours de soins.

4.1. Réhabilitation cognitive

La réhabilitation cognitive (ou remédiation cognitive) a été définie en 2010 par le Cognitive Remediation Experts Workshop comme « un entraînement comportemental basé sur des techniques visant à améliorer des processus cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, cognition sociale ou métacognition) avec pour but un effet durable et généralisable/transférable ». Dans l'alcoolodépendance, les objectifs de la réhabilitation cognitive sont doubles : restaurer plus ou moins complètement une fonction cognitive déficitaire, ou compenser les déficits en s'appuyant sur les fonctions préservées et en aménageant l'environnement du patient. Elle peut donc potentiellement favoriser la récupération spontanée ou viser à compenser des déficits irréversibles [65,66].

La mise en place et le choix des ateliers nécessitent de connaître la sémiologie des troubles neuropsychologiques des patients AD et donc de réaliser une évaluation neuropsychologique préalable extensive. L'efficacité de la réhabilitation proposée doit être mesurée sur le fonctionnement cognitif du patient mais aussi et surtout sur son fonctionnement dans la vie quotidienne et sur le bénéfice qu'il en tire vis-à-vis du reste de la prise en charge addictologique (motivation, bénéfice des psychothérapies, respect du projet addictologique).

Les effets de la réhabilitation cognitive chez les AD sont encore peu étudiés et se révèlent ardus à caractériser [3]. Les travaux de Goldman et al. [67–70] ont mis en évidence l'effet bénéfique de l'entraînement à des tâches visuo-perceptives ou de flexibilité avec une amélioration significative pour le groupe de patients AD ayant bénéficié d'une réhabilitation par rapport au groupe n'en n'ayant pas bénéficié. De la même façon, Rupp et al. [71] ont démontré

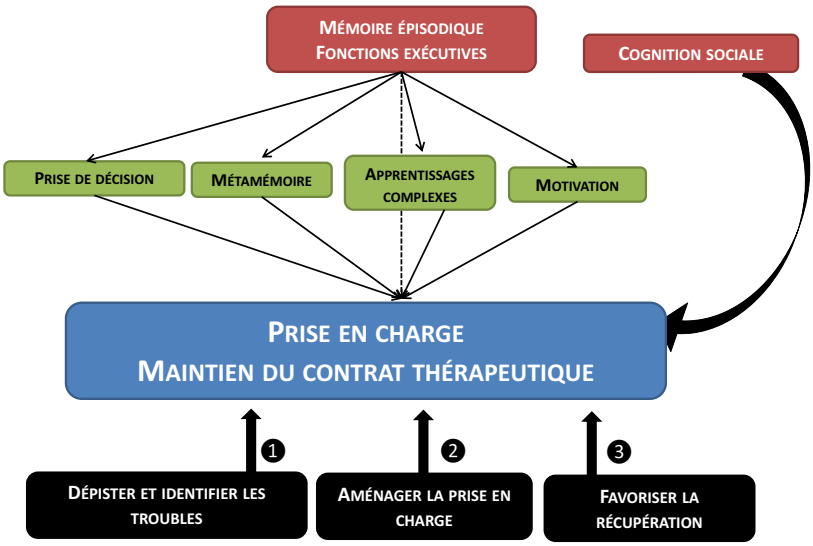


Fig. 2. Intérêt de l'approche neuropsychologique en addictologie pour la compréhension des difficultés des patients AD et l'amélioration de leur prise en charge.

une amélioration de l'attention divisée, de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique avec un retentissement positif sur des variables non cognitives comme l'estime de soi ou le *craving*. Plus récemment, il a été montré qu'une réhabilitation centrée sur le contrôle inhibiteur pouvait favoriser des comportements d'évitement de la consommation [72]. Enfin, quelques travaux de « goal management training » ont mis en évidence une amélioration des capacités de réalisation de tâches complexes chez des patients AD dysexécutifs [73,74]. Bates et al., dans leur revue de 2013 [3], concluent à l'intérêt de la réhabilitation cognitive et à la nécessité de mettre en place des programmes dont l'efficacité serait évaluable à moyen et long terme.

4.2. Thiamine

À l'heure actuelle, aucun traitement médicamenteux n'a montré d'effet procognitif dans l'alcoolodépendance. Toutefois, même si les mécanismes des atteintes cérébrales liées à la consommation d'alcool restent encore en partie inexpliqués, ils pourraient être en lien avec l'effet toxique direct de la consommation chronique d'alcool mais aussi avec les carences nutritionnelles et notamment la carence en thiamine. L'efficacité de la thiamine, ou vitamine B1, associée à une renutrition protéino-énergétique est connue depuis la fin du XX^{e} siècle en particulier dans la prise en charge de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke [75]. Pitel et al. ont pu montrer en 2011 [76] que la présence ou l'absence de signes d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke pourrait être un facteur expliquant l'hétérogénéité des troubles cognitifs des patients AD sans complication neurologique. L'analyse des performances neuropsychologiques montrait une continuité des atteintes allant de l'absence de troubles cognitifs chez les patients ne présentant aucun critère d'EGW, à des troubles modérés chez ceux qui présentaient 1 critère, à des troubles plus sévères chez ceux qui en présentaient au moins 2 (i.e. présentant une EGW selon Caine et al. [77]). La prescription de thiamine dans les sevrages d'alcool est recommandée par les *guidelines* française et internationales même en l'absence de troubles cognitifs, en association à une restauration de l'état nutritionnel et à la prescription éventuelle de magnésium en cas d'hypokaliémie et de vitamine PP en cas de signes cliniques évocateurs d'encéphalopathie pellagreuse.

5. Conclusion

La neuropsychologie offre une nouvelle perspective de la problématique complexe de la dépendance à l'alcool. Sans pour autant écarter les autres approches psychologiques, elle permet de réinterpréter un certain nombre de concepts clés comme celui du déni, de la résistance ou de la rechute. La neuropsychologie permet également une vision dynamique de l'alcoolodépendance en lien avec les travaux montrant une continuité avec les atteintes présentes dans le syndrome de Korsakoff [78] mais aussi du fait des possibilités de récupération cérébrale et cognitive. La mise en évidence, chez les patients AD, de troubles cognitifs pouvant limiter le bénéfice de la prise en charge et entraver le maintien du contrat thérapeutique incite donc à aménager le parcours de soins. Cet aménagement repose sur l'étape cruciale de dépistage des troubles afin d'identifier les patients qui pourront profiter pleinement des traitements proposés de ceux pour lesquels des ajustements sont nécessaires (Fig. 2). Ces aménagements reposent sur la notion fondamentale de récupération cérébrale [79] et cognitive [5] avec l'abstinence ou la réduction drastique des consommations. La réversibilité des troubles cognitifs des patients AD permet ainsi d'envisager de retarder la prise en charge afin d'attendre un niveau de fonctionnement cognitif suffisant pour en bénéficier. De nouvelles études sont désormais nécessaires afin de déterminer si des ateliers de remédiation pourraient accélérer ou amplifier cette récupération cognitive.

Déclaration de liens d'intérêts

N. Cabé, L. Ritz, C. Lannuzel, C. Boudehent et H. Beaunieux déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

A. Laniepce, F. Eustache et A.-L. Pitel : co-financement d'un contrat doctoral par Lundbeck.

F. Eustache et F. Vabret : conférences : interventions en qualité d'auditeur et d'intervenant pour Lundbeck.

Références

[1] Organisme français des drogues et toxicomanies (OFDT). Drogues et addictions, données essentielles. Saint-Denis: OFDT; 2013.
[2] Richard J-B, Gautier A, Guignard R, et al. Méthode d'enquête du Baromètre santé 2014. Saint-Denis: INPES, coll. Baromètres santé; 2015.
[3] Bates ME, Buckman JF, Nguyen TT. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. Neuropsychol Rev 2013;23:27–47.
[4] Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuropsychology and neuroimaging studies in alcohol dependence. Rev Neuropsychol 2013;5(3):187–99.
[5] Pitel A-L, Rivier J, Beaunieux H, et al. Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6 month period. Clin Exp Res 2009;33(3):490–8.
[6] Segobin S, Ritz L, Lannuzel C, et al. Integrity of white matter microstructure in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome. Hum Brain Mapp 2015;36(7):2795–808.
[7] Zahr NM. Structural and microstructral imaging of the brain in alcohol use disorders. Handb Clin Neurol 2014;125:275–90.
[8] Chanraud S, Martelli C, Delain F, et al. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. Neuropsychopharmacol 2007;32:429–38.
[9] Le Berre A-P, Rauchs G, La Joie R, et al. Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism. Psychiatry Res 2013;213:202–9.
[10] Chanraud S, Pitel AL, Rohlfing T, et al. Dual tasking and working memory in alcoholism: relation to frontocerebellar circuitry. Neuropsychopharmacology 2010;35:1868–78.
[11] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med 1995;34:537–41.
[12] Sullivan EV. Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 2003;27:1409–19.
[13] Sullivan EV, Rose J, Pfefferbaum A. Effect of vision, touch and stance on cerebellar vermian-related sway and tremor: a quantitative physiological and MRI study. Cereb Cortex 2006;16:1077.
[14] Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol 2009;44:155–65.
[15] Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C, et al. Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. Neuroimage 2001;14:7–20.
[16] Marvel CL, Desmond JE. Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. Neuropsychol Rev 2010;20:271–9.
[17] Salmi J, Pallesen KJ, Neuvonen T, et al. Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system. J Cogn Neurosci 2010;22:2663–76.
[18] Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. Behav Brain Sci 1999;22(3):425–44 [discussion 444–89].
[19] Zahr NM, Pitel A-L, Chanraud S, et al. Contributions of studies on alcohol use disorders to understanding cerebellar function. Neuropsychol Rev 2010;20:280–9.
[20] Pitel A-L, Chételat G, Le Berre AP, et al. Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. Neurology 2012;78:1330–3.
[21] Bernardin F, Maheut-Bosser A, Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. Front Psychiatry 2014;5:1–6.
[22] Ihara H, Berrios GE, London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:731–7.
[23] Vabret F, Boudehent C, Blais Lepelleux AC, et al. Profil neuropsychologique des patients alcoolodépendants. Identification dans un service d'addictologie et intérêt pour leur prise en charge. Alcool Addict 2013;35:215–23.
[24] Goldstein RZ, Leskovjan AC, Hoff AL, et al. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. Neuropsychologia 2004;42:1447–58.
[25] Maurage P, de Timary P, Billieux J, et al. Attentional alterations in alcohol dependence are underpinned by specific executive control deficits. Alcohol Clin Exp Res 2014;38(7):2105–12.
[26] Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, et al. Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. Alcohol Clin Exp Res 2004;28:667–75.
[27] Noël X, Van der Linden M, Schmidt N, et al. Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. Arch Gen Psychiatry 2001;58(12):1152–8.
[28] Noël X, Van der Linden M, Brevers D, et al. The contribution of executive functions deficits to impaired episodic memory in individuals with alcoholism. Psychiatry Res 2012;30(198):116–22.
[29] Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, et al. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. Alcohol Clin Exp Res 2007;31(7):1169–78.
[30] Tedstone D, Coyle K. Cognitive impairments in sober alcoholics: performance on selective and divided attention tasks. Drug Alcohol Depend 2004;75:277–86.
[31] Pitel AL, Witkowski T, Vabret F, et al. Effect of episodic and working memory impairments on semantic and cognitive procedural learning at alcohol treatment entry. Alcohol Clin Exp Res 2007;31:238–48.
[32] Guilbaud O, Loas G, Corcos M, et al. Alexithymia in addictive behaviors and in healthy subjects: results of a study in French speaking subjects. Ann Med Psychol 2002;160:7785.
[33] Taieb O, Corcos M, Loas G, et al. Alexithymia and alcohol dependence. Ann Med Interne 2002;153(3 Suppl. 1):S51–60.
[34] Maurage P, Grynberg D, Noël X, et al. Dissociation between affective and cognitive empathy in alcoholism: a specific deficit for the emotional dimension. Alcohol Clin Exp Res 2011;35:1662–8.
[35] Maurage P, Campanella S, Philippot P, et al. Impaired emotional facial expression decoding in alcoholism is also present for emotional prosody and body postures. Alcohol Alcohol 2009;44(5):476–85.
[36] Uekermann J, Channon S, Winkel K, et al. Theory of mind, humour processing and executive functioning in alcoholism. Addiction 2007;102:232–40.
[37] Thomas P, Winter N, Juckel G, et al. Mental state decoding and mental state reasoning in recently detoxified alcohol-dependent individuals. Psychiatry Res 2013;205(3):232–40.
[38] Le Berre A-P, Pinon K, Vabret F, et al. Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feelingof-knowing episodic memory task. Alcohol Clin Exp Res 2010;34:1888–98.
[39] Kornreich C, Philippot P, Foisy ML, et al. Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. Alcohol Alcohol 2002;37(4):394–400.
[40] Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. Alcohol Clin Exp Res 2000;24:611–21.
[41] Sullivan EV, Mathalon DH, Ha CN, et al. The contribution of constructional accuracy and organizational strategy to nonverbal recall in schizophrenia and chronic alcoholism. Biol Psychiatry 1992;32:312–33.
[42] Fox AM, Coltheart M, Solowij N, et al. Dissociable cognitive impairments in problem drinkers. Alcohol Alcohol 2000;35:52–4.
[43] Sullivan EV, Desmond JE, Lim KO, et al. Speed and efficiency but not accuracy or timing deficits of limb movements in alcoholic men and women. Alcohol Clin Exp Res 2002;26:705–13.
[44] Fama R, Eisen JC, Rosenbloom MJ, et al. Upper and lower limb motor impairments in alcoholism, HIV infection, and their comorbidity. Alcohol Clin Exp Res 2007;31:1038–44.
[45] DiClemente CC, Bellino LE, Neavins TM. Motivation for change and alcoholism treatment. Alcohol Res Health 1999;23:86–92.
[46] Blume AW, Schmaling KB, Marlatt GA. Memory, executive cognitive function, and readiness to change drinking behavior. Addict Behav 2005;30:301–14.
[47] Le Berre A-P, Vabret F, Cauvin C, et al. Cognitive barriers to readiness to change in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res 2012;36:1542–9.
[48] Beaunieux H, Ritz L, Segobin S, et al. Troubles neuropsychologiques dans l'alcoolo-dépendance : l'origine de la rechute ? Rev Neuropsychol 2013;5(3):159–65.
[49] Glenn SW, Parsons OA. Prediction of resumption of drinking in posttreatment alcoholics. Int J Addict 1991;26:237–54.
[50] Miller L. Predicting relapse and recovery in alcoholism and addiction: neuropsychology, personality, and cognitive style. J Subst Abuse Treat 1991;8(4):277–91.
[51] Jin H, Rourke SB, Patterson TL, et al. Predictors of relapse in long-term abstinent alcoholics. J Stud Alcohol 1998;59(6):640–6.
[52] Donovan DM, Kivlahan DR, Walker RD. Clinical limitations of neuropsychological testing in predicting treatment outcome among alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1984;8(5):470–5.
[53] Parsons OA, Schaeffer KW, Glenn SW. Does neuropsychological test performance predict resumption of drinking in posttreatment alcoholics? Addict Behav 1990;15(3):297–307.
[54] Bartels C, Kunert HJ, Stawicki S, et al. Recovery of hippocampus-related functions in chronic alcoholics during monitored long-term abstinence. Alcohol Alcohol 2007;42(2):92–102.
[55] Durazzo TC, Rothlind JC, Gazdzinski S, et al. The relationships of sociodemographic factors, medical, psychiatric, and substance-misuse co-morbidities to neurocognition in short-term abstinent alcohol-dependent individuals. Alcohol 2008;42:439–49.
[56] Brower KJ. Insomnia, alcoholism and relapse. Sleep Med Rev 2003;7(6):523–39.
[57] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005;53:695–9.
[58] Copersino ML, Fals-Stewart W, Fitzmaurice G, et al. Rapid cognitive screening of patients with substance use disorders. Exp Clin Psychopharmacol 2009;17:337.
[59] Wester AJ, Roy J, Kessels RPC, et al. The Montreal Cognitive Asesment (MoCA) as a measure of severity of amnesia in patients with alcohol-related cognitive impairments and Korsakof syndrome. Clin Neuropsychiatry 2013;10:134.
[60] Alarcon R, Nalpas B, Pelletier S, et al. MoCA as a screening tool of neuropsychological deficits in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res 2015;39(6):1042–8.
[61] Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, et al. Validation of a brief screening tool for alcohol-related neuropsychological impairments. Alcohol Clin Exp Res 2015;39:2249–60.
[62] Fein G, Bachman L, Fisher S, et al. Cognitive impairments in abstinent alcoholics. West J Med 1990;152:531.
[63] Volkow ND, Wang GJ, Hitzemann R, et al. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. Am J Psychiatry 1994;151:178–83.

[64] Mann K, Günther A, Stetter F, et al. Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study. Alcohol Alcohol 1999;34:567–74.
[65] Van der Linden M. Exploitation des systèmes mnésiques préservés, apprentissage sans erreur, et rééducation des troubles de la mémoire. In: Meulemans T, Desgranges B, Adam S, et al., editors. Évaluation et prise en charge des troubles mnésiques. Marseille: Solal; 2003. p. 373–89.
[66] COPAAH. Troubles de l'usage de l'alcool et troubles cognitifs. Synthese 2014:335–73.
[67] Goldman MS. Neuropsychological recovery in alcoholics: endogenous and exogenous processes. Alcohol ClinExp Res 1986;10:136–44.
[68] Goldman MS. Experience-dependent neuropsychological recovery and the treatment of chronic alcoholism. Neuropsychol Rev 1990;1:75–101.
[69] Goldman MS, Klisz DK, Williams DL. Experience-dependent recovery of cognitive functioning in young alcoholics. Addict Behav 1985;10:169–76.
[70] Goldman RS, Goldman MS. Experience-dependent cognitive recovery in alcoholics: a task component strategy. J Stud Alcohol 1988;49:142–8.
[71] Rupp CI, Kemmler G, Kurz M, et al. Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. J Stud Alcohol Drugs 2012;73:625–34.
[72] Houben K, Nederkoorn C, Wiers RW, et al. Resisting temptation: decreasing alcohol-related affect and drinking behavior by training response inhibition. Drug Alcohol Depend 2011;116(1–3):132–6.
[73] Scheurich A, Müller MJ, Szegedi A, et al. Neuropsychological status of alcohol-dependent patients: increased performance through goal-setting instructions. Alcohol Alcohol 2004;39(2):119–25.
[74] Alfonso JP, Caracuel A, Delgado-Pastor LC, et al. Combined goal management training and mindfulness meditation improve executive functions and decision-making performance in abstinent polysubstance abusers. Drug Alcohol Depend 2011;117(1):78–81.
[75] SFA. Mésusage de l'alcool dépistage diagnostic et traitement Recommandation de bonne pratique. Alcool Addict 2015;37(1):5–84.
[76] Pitel A-L, Zahr NM, Jackson K, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. Neuropsychopharmacol 2011;36:580–8.
[77] Caine D, Halliday GM, Kril JJ, et al. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:51–60.
[78] Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, et al. Episodic and working memory deficits in alcoholic Korsakoff patients: the continuity theory Revisited. Alcohol Clin Exp Res 2008;32:1229–41.
[79] Segobin S, Chételat G, Le Berre AP, et al. Relationship between brain volumetric changes and interim drinking at six months in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res 2014;38(3):739–48.

6.2.6. Cabé et al., 2018, La Presse Médicale

Pour citer cet article : Cabé N, et al. Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? Presse Med. (2018), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.01.017

Presse Med. 2018; □□: □□□

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/lpm
www.sciencedirect.com

Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ?

Nicolas Cabé [1,2], Alice Laniepce [1], Céline Boudehent [1,2], Anne-Lise Pitel [1,3], François Vabret [1,2,3]

Disponible sur internet le :

1. CHU de Caen, Normandie université, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, 14000 Caen, France
2. Centre hospitalier universitaire de Caen, service d'addictologie, 14000 Caen, France

Correspondance :
François Vabret, Centre hospitalier universitaire de Caen, service d'addictologie, 14000 Caen, France.
vabret-f@chu-caen.fr

Points clés

Le trouble de l'usage d'alcool est une maladie du cerveau résultant d'un déséquilibre entre trois systèmes cérébraux et cognitifs.
Un premier système, dit réflexif, sous-tendu par le cortex frontal et correspondant aux fonctions exécutives et jouerait un rôle de contrôle des consommations d'alcool.
Un second système, dit impulsif, sous-tendu par le complexe amygdalo-striatal, favorisait les comportements automatiques et impulsifs de consommation d'alcool.
Un système régulateur, sous-tendu par l'insula et impliqué dans l'intégration des perceptions proprioceptives dans des contextes de privation ou de stress, viendrait aggraver le déséquilibre entre les deux premiers systèmes.
Ce modèle offre une nouvelle grille de lecture du trouble de l'usage d'alcool et de nouvelles perspectives de cibles thérapeutiques qui pourraient s'inscrire dans des programmes de soins intégrés et personnalisés.

Key points

Cognitive impairment

Alcohol use disorder is a brain disease that can be modeled by an imbalance between three cerebral and cognitive systems.
The reflective system, underpinned by the frontal cortex and corresponding to the executive functions, would be involved in the control of alcohol consumption.

[3] Contribution égale.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Cabé N, et al. Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? Presse Med. (2018), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.01.017

N. Cabé, A. Laniepce, C. Boudehent, A-L Pitel, F. Vabret

The impulsive system, underpinned by the amygdala-striatal complex, would favor automatic and impulsive drinking behaviors.
A regulatory system, driven by insula and involved in the integration of proprioceptive perceptions in situations of deprivation or stress, would aggravate the imbalance between the two first systems.
This model provides a new framework for understanding alcohol use disorder and new perspectives on therapeutic targets that could be included into integrated and customized treatments.

Les Hommes entretiennent avec l'alcool une relation ancienne et inconstante. Le terme d'alcoolisme a progressivement été remplacé par celui d'alcoolodépendance ou d'addiction à l'alcool. L'évolution de cette terminologie rend compte de l'évolution des représentations médicales et sociales de la dépendance à l'alcool. Depuis mai 2013, le DSM-5 [1] a introduit le diagnostic de trouble d'usage de substance (TUS) et notamment de trouble de l'usage d'alcool (TUAL). L'approche catégorielle qui prévalait jusque-là (usage, mésusage/abus, dépendance) laisse sa place à une approche dimensionnelle. Les catégories d'abus et de dépendance présentes dans le DSM-IV sont supprimées au profit d'un continuum de sévérité clinique, indépendamment des niveaux de consommation. L'intensité du trouble est liée au nombre de critères diagnostiques présentés par le patient : faible (2 à 3 critères), modéré (4 à 6 critères) ou sévère (7 à 11 critères). La notion de « désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive » présente dans la CIM-10, est intégrée dans le DSM 5 intègre par l'apparition d'un critère de craving (*tableau I*).

Tableau I
Évolution des critères diagnostiques d'abus et de dépendance vers le trouble de l'usage d'alcool

Abus (DSM-IV)	Dépendance (DSM-IV)	Trouble de l'usage d'alcool (DSM-5)	Critères et définitions	
X		X	Utilisation répétée malgré le danger physique	Conduite de machine ou de voiture en état d'alcoolisation, prises de risque
X		X	Utilisation malgré des problèmes interpersonnels	Remarques de ta famille, de l'employeur
X		X	Incapacité à remplir des obligations majeures	Incapacité à aller travailler, à aller chercher ses enfants à l'école
X			Problème judiciaires	Supprimé dans le DSM-5 car trop variable d'un pays à l'autre
	X	X	Syndrome de sevrage	Survenue de signes de « manque » à l'arrêt de ta consommation
	X	X	Tolérance	Augmentation de la dose ou du temps consacré pour obtenir un même effet
	X	X	Perte du contrôle de l'utilisation	Consommations plus importantes ou fréquentes que prévues
	X	X	Désir persistant	Apparition fréquente d'envies de consommer
	X	X	Temps important consacré à l'utilisation	Centration du rythme de vie sur le produit
	X	X	Poursuite malgré les conséquences physiques ou psychologiques	Poursuite malgré des complications médicales (cirrhose, dépression, etc.)
	X	X	Abandon des activités socio-professionnelles	Réduction des activités social ou professionnelles
		X	Craving	Pensées envahies par le désir de consommer, source de souffrance

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Cabé N, et al. Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? Presse Med. (2018), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.01.017

Le trouble de l'usage d'alcool : une balance en déséquilibre ?

L'hétérogénéité des patients, à la fois concernant les profils de consommation et la symptomatologie clinique, rend la prise en charge complexe et participe au risque de rechute. Ces dernières années, les études en neuropsychologie ont participé à une meilleure compréhension de cette hétérogénéité en précisant l'existence de différents profils d'atteintes cérébrales et cognitives [2]. Ainsi, après l'arrêt des consommations d'alcool, les patients TUAL peuvent présenter des troubles cognitifs de nature et de sévérité variable. Le tableau cognitif est caractérisé par une atteinte prépondérante des fonctions exécutives qui sera détaillée plus précisément au cours de cet article. Des troubles de mémoire épisodique, de traitement visuo-spatial, de reconnaissance d'émotions et de théorie de l'esprit peuvent également être identifiés chez les patients TUAL. Concernant la perception de ces difficultés, les études ont montré que certains patients présenteraient une surestimation de leurs capacités mnésiques ou à reconnaître des émotions faciales. Ces atteintes peuvent persister ou régresser selon l'évolution des consommations et ont un impact direct ou indirect [3] sur le bénéfice des prises en charge proposées et le maintien du contrat thérapeutique. L'absence de prise en compte des conséquences négatives des consommations et la propension à des prises de décisions rapides et non planifiées qui caractérisent le TUAL pourraient aussi être expliquées par l'impulsivité des patients, qu'elle soit prémorbide ou aggravée par les altérations cérébrales et cognitives. L'impulsivité semble en effet jouer un rôle clé aussi bien dans la mise en place du TUAL que dans son maintien [4].

Modèle neurocognitif des addictions

Le modèle neurobiologique des addictions, nommé « modèle des processus doubles » [5], a été enrichi récemment par Noël et al. en 2013 par la prise en compte du rôle de l'insula. Il permet d'appréhender les rôles respectifs de l'impulsivité et du fonctionnement cognitif des patients [6]. Selon ce modèle, le développement et le maintien des comportements de dépendance (addictions à une substance psychoactive ou à un comportement) seraient associés à un affaiblissement des systèmes de contrôle et/ou à une prépondérance des biais motivationnels et émotionnels en faveur des comportements automatiques de consommation. En d'autres termes, lorsqu'une personne souffrant de TUAL est confrontée à des stimuli liés à l'alcool (par exemple une publicité liée à l'alcool dans un magazine), deux grands systèmes neuropsychologiques seraient mobilisés pour arbitrer entre la décision de consommer ou non : un système réflexif (lent, conscient, de contrôle et de supervision) et un système impulsif (rapide, inconscient, automatique et à forte composante émotionnelle). Un déséquilibre entre ces deux systèmes conduirait à prendre des décisions à court terme, sans anticiper les conséquences négatives, favorisant la récompense immédiate que constitue la consommation d'alcool. Le modèle postule l'existence d'un troisième système, sous tendu par l'insula, qui jouerait un rôle clé dans la régulation entre le système réflexif et le système impulsif par le biais de l'intéroception. Dans certains contextes (syndrome de manque, de stress ou de privation de sommeil par exemple), des signaux interoceptifs seraient intégrés et traduits par l'insula en sensations comme le manque ou le craving, augmentant la motivation à consommer en détournant les ressources cognitives nécessaires pour assurer un contrôle inhibiteur (réflexif) et en exacerbant l'activité du système automatique et impulsif. Nous pourrions faire l'hypothèse que dans d'autres contextes (satiété, dysphorie dans les suites d'une consommation excessive), la régulation irait dans le sens d'un renforcement du système réflexif au dépend du système impulsif (*figure 1*).

Système réflexif

Le premier système, en bleu sur la Figure, est dit réflexif. Ce système serait sous-tendu par le cortex préfrontal (en particulier le cortex orbito-frontal et le cortex ventro-médian), le cortex cingulaire antérieur, l'aire motrice supplémentaire et le cervelet. Il serait impliqué dans l'anticipation des conséquences futures d'une action, le contrôle inhibiteur, la prise de décision et la conscience de soi. Les auteurs qualifient ce réseau de « contrôle »

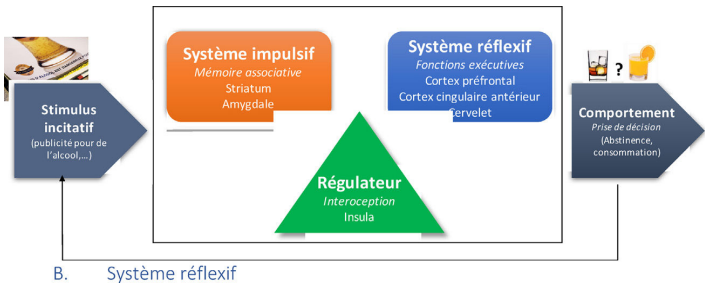


FIGURE 1

Schéma présentant les 3 systèmes du modèle neurocognitif des addictions

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Cabé N, et al. Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? Presse Med. (2018), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.01.017

car il est chargé d'exécuter un rétrocontrôle inhibiteur sur le système impulsif. La perturbation de ce système entraînerait un déséquilibre de la balance impulsif/réflexif au sein du modèle [6].

Les effets de la consommation chronique et excessive d'alcool sur le système réflexif

L'affaiblissement du système réflexif peut être associé à la diminution des fonctions exécutives fréquemment observée chez les patients TUAL. Deux tiers des patients présenteraient un syndrome dysexécutif au premier plan, caractérisé par une perturbation des capacités d'inhibition des informations non pertinentes, de la flexibilité mentale, de la manipulation en mémoire de travail, de planification et de génération de stratégies [2]. Concernant la neuroimagerie, le meilleur prédicteur de l'atteinte exécutive dans le TUAL serait l'altération des régions et des connexions de la boucle exécutive du circuit fronto-cérébelleux impliquant le cortex préfrontal, le thalamus et le cervelet [7]. Selon certaines études, l'atteinte exécutive serait la conséquence de l'histoire d'alcoolisation des patients et en particulier de la quantité d'alcool consommé au cours de la vie, la quantité d'alcool récemment consommée ou bien encore la durée du TUAL [8]. Il existerait une réversibilité partielle ou totale des atteintes exécutives chez les patients TUAL au cours de la première année d'abstinence d'alcool. Les changements opéreraient majoritairement dans le premier mois suivant le début de l'abstinence grâce à des mécanismes de récupération spontanée. D'autres études suggèrent que les patients TUAL présenteraient des performances semblables aux sujets contrôles pour les capacités d'attention, de fonctions exécutives et de mémoire de travail après 6 ou 7 ans d'abstinence [9].

Altération du système réflexif et difficultés de prise en charge chez les patients TUAL

Les difficultés de prise en charge des patients TUAL peuvent, au moins en partie, être attribuées à l'affaiblissement du système réflexif. Ceci se traduirait par une résistance au changement et des difficultés d'élaboration des stratégies afin de maintenir le contrat thérapeutique.

La prise de décision

D'un point de vue clinique, l'atteinte exécutive peut entraîner des difficultés de prise de décision chez les patients TUAL. Ces difficultés ont été interprétées comme une « myopie du futur », contribuant à une prise de décision rapide au profit d'une récompense à court terme [10]. L'altération de la prise de décision chez les TUAL a été mise en lien avec une diminution des capacités d'inhibition [11] ou bien de la mémoire de travail, correspondant au maintien et à la manipulation des informations à court terme [12]. De plus, ce déficit serait associé à une diminution de volume de substance grise dans le cortex préfrontal ventro-médial, la partie dorsale du gyrus cingulaire antérieur et l'hippocampe droit, suggérant une incapacité à la fois émotionnelle et cognitive à anticiper les situations à risque [10].

La motivation au changement de comportement

Chez certains patients, la présence de troubles cognitifs et d'atteintes cérébrales participerait à la faible avancée motivationnelle selon les stades décrits par Prochaska et Diclemente [13]. Les phénomènes classiques de résistance au changement, observés lors de la prise en charge de patients TUAL, bénéficient alors d'un nouvel éclairage. Jusque-là largement attribués à des aspects psychopathologiques, ils pourraient aussi être une conséquence de la consommation chronique d'alcool sur le fonctionnement cognitif et notamment exécutif. Les fonctions exécutives interviendraient notamment au stade de contemplation, où les patients doivent réaliser une balance décisionnelle [14]. La balance décisionnelle peut évoluer soit vers la programmation du changement spontanément ou grâce à une démarche de soins addictologiques, soit vers le maintien de l'ambivalence chez le patient.

Les thérapies cognitivo-comportementales et la prévention de la rechute

La prise en charge classique des patients TUAL repose notamment sur les thérapies cognitivo-comportementales, qui représentent un coût cognitif important pour les patients. Les patients TUAL doivent en effet faire preuve de planification et de flexibilité afin d'anticiper les futures situations à risque, de préparer des réponses comportementales appropriées et des stratégies alternatives. Ainsi, un patient présentant des troubles des fonctions exécutives pourrait avoir des difficultés à réaliser ces tâches au cours des ateliers et par conséquent ne bénéficierait pas pleinement des thérapies cognitivo-comportementales. Enfin, l'altération du système réflexif en lien avec des troubles exécutifs peut représenter, en soi, un facteur de risque de rechute. En effet, lorsque les patients sont confrontés à des stimuli internes (craving) et externes (par exemple une publicité sur l'alcool), ceux-ci activent des scripts sur-appris de comportements de consommation d'alcool. Le patient doit alors s'appuyer sur ses capacités d'inhibition, de flexibilité et de prise de décision afin de mettre en place des stratégies alternatives face à des situations à risque (les courses, les repas), et sur ses capacités de planification pour dans le but de préparer des réponses comportementales appropriées.

En résumé, la consommation chronique et excessive d'alcool entraîne des altérations cérébrales ayant pour conséquence une altération des fonctions exécutives, contribuant à l'affaiblissement du système réflexif. L'altération exécutive perturberait différents points clés de la prise en charge des patients TUAL, d'où la nécessité de l'identifier et de proposer des stratégies adaptées à ces patients.

Système impulsif

Le modèle neurocognitif des addictions postule qu'il existe un déséquilibre entre le système réflexif et le système impulsif. Ce déséquilibre pourrait être lié à une hyperactivation du système impulsif, associée ou non à l'altération du système réflexif. Dans

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Cabé N, et al. Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? Presse Med. (2018), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.01.017

les populations adolescentes, ce déséquilibre pourrait être sous-tendu par une maturation cérébrale du système impulsif plus avancée que celle du système réflexif [15].

Le système impulsif serait principalement sous-tendu par l'amygdale et le striatum, et par la voie de neurotransmission dopaminergique. Ces deux structures appartiennent au système neuronal dit de la « récompense », qui a pour fonction de renforcer positivement des comportements indispensables à la survie, comme la recherche de nourriture. Ce circuit a un rôle largement reconnu dans le développement et le maintien des comportements addictifs. Son fonctionnement repose notamment sur l'apprentissage associatif entre une action et sa récompense afin d'augmenter la motivation à l'action. Dans le cas de la consommation d'alcool, le renforcement peut être positif (euphorie, plaisir) ou négatif (anxiolyse, disparition du syndrome de sevrage). Le système impulsif favoriserait donc les comportements automatiques et sur-appris, peu coûteux cognitivement, en réponse à des stimuli liés à la substance responsable de l'addiction et fortement associés aux renforcements expérimentés par le patient par le passé. L'hyperactivation de ce système majore les comportements de consommation et les biais attentionnels et motivationnels, ainsi que les stratégies d'approche, en faveur de la substance.

L'impulsivité : définition et modélisation

L'impulsivité est marquée par une vaste palette de comportements exprimés de manière prématurée, inutilement risqués ou inappropriés à la situation, sans anticipation des conséquences et une faible capacité à différer l'action [16]. Plusieurs modèles ont été proposés afin d'explorer les différentes facettes de l'impulsivité. Selon Barratt [17], l'impulsivité renvoie à une « prédisposition vers des actions rapides et non planifiées (suite) à des stimuli internes ou externes sans égard aux conséquences négatives ». Elle comprend trois dimensions : l'impulsivité attentionnelle (évaluant la capacité à rester concentré sur une seule tâche à la fois), l'impulsivité motrice (impliquée dans le fait d'agir en l'absence de réflexion), et la difficulté de planification (difficulté à envisager les conséquences négatives de ses actes et décisions, orientation sur le présent et non le futur). Plus récemment, Whiteside et Lynam (2001) ont proposé que le concept d'impulsivité recouvrait 4 facettes, chacune évaluable à l'aide de l'UPPS Impulsive Behavior Scale : l'urgence (capacité à gérer les émotions positives ou négatives), le manque de persévérance, le manque de préméditation, et la recherche de sensation [18].

L'impulsivité est fréquemment associée aux problématiques addictives, en particulier chez les patients polyconsommateurs [19]. L'impulsivité dans le TUAL pourrait être à la fois une conséquence de l'exposition à l'alcool, ou être prémorbide et représenter un facteur de vulnérabilité. Ainsi, elle jouerait un rôle important en termes de risque d'induction de consommation, de développement d'un TUAL, ou de majoration du risque de rechute à un an [4]. L'impulsivité serait impliquée dans les processus addictifs de manière directe et à plusieurs niveaux, participant à une « spirale descendante de l'addiction » : facilitation du premier contact avec la substance addictive, majoration du risque de perte de contrôle de la consommation, et facteur prédictif de rechute. Le niveau d'impulsivité serait corrélé positivement au risque de consommation tout en étant lui-même augmenté par cette consommation [20]. L'impulsivité est à différencier de la compulsivité : d'une consommation désirée, impulsive, en dépit ou en toute ignorance des conséquences (« liking »), le patient passe à une consommation nécessaire, compulsive (« wanting »), automatique, sans lien direct avec la récompense attendue. Cette transition serait liée à des mécanismes de neuroplasticité des parties ventrales et dorsales du striatum.

Impulsivité, cerveau et cognition

Les substrats cérébraux de l'impulsivité ont été étudiés chez les sujets sains, dans différentes pathologies neurologiques et psychiatriques et dans les addictions. Cette recherche s'est appuyée à la fois sur des mesures d'impulsivité perçue et comportementale. Ces études soulignent l'importance d'un contrôle de type top-down de structures frontales (cortex préfrontal, cortex cingulaire antérieur, cortex orbito-frontal) sur des structures sous-corticales comme le striatum (ventral, i.e. noyau accumbens, et dorsal), et l'amygdale [19]. Concernant l'impulsivité perçue, évaluée par auto-questionnaires, elle est associée à des altérations structurales et fonctionnelles de ces régions [21]. Les substrats cérébraux de l'impulsivité comportementale correspondraient au cortex orbitofrontal et frontal inférieur, à l'aire motrice supplémentaire, au cortex cingulaire, à l'insula, à l'amygdale, aux noyaux gris centraux et au striatum ventral [22].

Les liens entre impulsivité et altérations cérébrales ont à ce jour été assez peu étudiés dans le trouble de l'usage d'alcool. Que ce soit chez des sujets en mésusage récent d'alcool, chez des sujets dépendants, ou dans un continuum de consommateurs d'alcool (usage simple, excessif et dépendance), une impulsivité élevée (perçue ou objective) est globalement associée à : une diminution du volume de substance grise orbito-frontale, préfrontale et cingulaire ; une altération des fibres de substances blanches cingulaires, callosales et de la corona radiata ; et une diminution de connectivité entre le cortex préfrontal et le thalamus et le putamen [23–25].

Système régulateur

Les systèmes réflexif et impulsif sont influencés par des processus interoceptifs sous tendus majoritairement par l'insula. Ce système (en vert sur la *figure 1*) aurait un rôle clé de régulation entre les deux systèmes et dans leurs relations. L'insula serait impliquée dans la formation et l'intégration de signaux intéroceptifs, et leur traduction en sensations émotionnelles subjectives, notamment le craving. Des sensations internes

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Cabé N, et al. Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? Presse Med. (2018), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.01.017

dépendantes de l'insula, telles que celles liées à certains contextes (syndrome de manque, privation de sommeil, stress, etc.), peuvent potentialiser les comportements de consommation en agissant de manière excitatrice sur le système impulsif tout en détournant les ressources nécessaires au contrôle inhibiteur du système réflexif. Dans ces contextes, les signaux intéroceptifs provenant de l'insula pourraient également court-circuiter les processus de prise de décision du système réflexif en conduisant à la formulation de plans d'actions destinés à se procurer et consommer le produit [6]. La consommation chronique d'alcool serait associée à une diminution du volume de l'insula [7]. Des études de neuroimagerie ont souligné une corrélation entre le niveau d'activation de l'insula et l'intensité du sentiment d'envie urgente de consommer du tabac, de la cocaïne, de l'alcool ou de l'héroïne. Ce niveau d'activation était par ailleurs lié à la sévérité de la dépendance au tabac, du biais attentionnel en faveur du produit et du risque de rechute. Les lésions de l'insula (consécutives à un AVC par exemple) tendent à supprimer les conduites de tabagisme préexistantes [6].

Dépister pour mieux orienter et mieux soigner

Le déséquilibre entre les systèmes impulsif et réflexif est en partie responsable de la difficulté de certains patients à profiter pleinement des prises en charge thérapeutiques en retentissant à la fois sur la motivation au changement, le bénéfice tiré des outils thérapeutiques mais aussi les capacités à maintenir l'abstinence ou une consommation contrôlée. En pratique clinique, l'évaluation de ces deux systèmes pourrait participer à la personnalisation des soins proposés afin d'en améliorer l'efficacité.

Système réflexif

Évaluation clinique

Peu de services hospitaliers ont les ressources humaines et financières pour réaliser une évaluation cognitive approfondie de chaque patient par un neuropsychologue. Des outils peuvent être utilisés pour dépister les déficits neuropsychologiques des patients en pratique courante sans nécessité d'une formation spécifique et accessible aux non psychologues. À l'heure actuelle, deux outils ont été validés auprès des patients TUAL : la « MOntreal Cognitive Assessment » (MOCA) [26] et le « Brief Evaluation of f Alcohol-Related Neuropsychological Impairments » (BEARNI) [27].

La MOCA est un outil de dépistage ayant été développé initialement dans l'objectif de détecter les troubles cognitifs légers des patients présentant un *Mild Cognitive Impairment* (MCI). La MoCA comporte plusieurs subtests évaluant les capacités visuospatiales, les fonctions exécutives, la dénomination, la mémoire, l'attention, le langage, l'abstraction et l'orientation. Cette échelle nécessite environ 10 minutes de passation et peu de matériel. L'addition des performances à chaque subtest compose un score total de 30 points pour lequel des normes sont disponibles (le *cut-off* score est < 26). Toutefois, la MoCA n'offre pas de mesure indépendante du fonctionnement exécutif chez les patients. Une analyse qualitative des performances aux subtests « exécutif » et « attention », et des erreurs commises (par exemple la présence de persévérations) peut tout de même être informative.

Le BEARNI est un outil de dépistage spécialement construit pour évaluer les atteintes neuropsychologiques consécutives au TUAL [27]. Il comporte 5 subtests évaluant la mémoire épisodique verbale, l'ataxie, les fonctions exécutives, la mémoire de travail verbale et les capacités visuospatiales. Sa rapidité de passation (20 min) et sa facilité de cotation en font un outil de dépistage pouvant être utilisé par le personnel soignant non psychologue. L'intérêt du BEARNI est de fournir un cut-off score pour chacun des subtests, en plus du *cut-off* pour le score global. L'analyse des résultats aux subtests « ordination alphabétique » et « fluences alternées » permet ainsi une vision rapide de l'efficience du système réflexif chez les patients TUAL.

Enfin, la Batterie rapide d'efficience frontale (BREF) [28] est un outil de dépistage ayant pour objectif d'évaluer la présence d'un syndrome dysexécutif. Cet outil comporte 6 subtests évaluant la conceptualisation, la flexibilité mentale, la programmation motrice, la sensibilité à l'interférence, l'inhibition des automatismes et l'autonomie environnementale. L'ensemble des subtests forme un score global exécutif (le cut-off score est < 15). L'utilisation de la BREF peut être indiquée lors de la recherche spécifique d'un affaiblissement du système réflexif chez les patients TUAL, mais l'absence d'altérations nécessite d'être interprétée avec précaution car la BREF est un outil peu sensible aux troubles légers à modérés. De plus, ce test n'offre qu'un score global et ne permet pas de distinguer les différentes fonctions exécutives entre elles.

Modification de la prise en charge

Les atteintes cognitives des patients TUAL peuvent régresser spontanément avec l'abstinence. Cette récupération cognitive est associée à une récupération cérébrale maintenant confirmée par une littérature consistante. La mise en évidence de possibilités de récupération cognitive et cérébrale permet d'envisager des adaptations spécifiques du parcours de soin, qui passe notamment par un allongement des durées de prise en charge [29]. La récupération spontanée pourrait être favorisée par des techniques de réhabilitation cognitive et psychosociale et certaines thérapeutiques médicamenteuses et nutritionnelles [30].

La réhabilitation cognitive (ou remédiation cognitive) a été définie en 2010 par le *Cognitive Remediation Experts Workshop* comme « un entraînement comportemental basé sur des techniques visant à améliorer des processus cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, cognition sociale ou métacognition) avec pour but un effet durable et généralisable/transférable ». Des protocoles de remédiation cognitive ont montré leur efficacité dans la récupération des troubles exécutifs en cas de

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Cabé N, et al. Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? Presse Med. (2018), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.01.017

lésion cérébrale acquise ou dans le cadre de la prise en charge de troubles psychiatriques tels que la schizophrénie.

Dans le TUAL, les objectifs de la réhabilitation cognitive sont doubles : restaurer plus ou moins complètement une fonction cognitive déficitaire, ou compenser les déficits en s'appuyant sur les fonctions préservées et en aménageant l'environnement du patient. Les effets de la réhabilitation cognitive sur la récupération des patients TUAL sont encore peu étudiés mais les quelques études menées jusqu'à présent sont encourageantes [3]. Des thérapies ciblées sur l'amélioration des capacités d'inhibition ont ainsi été développées. Dans ces études, les patients TUAL étaient exposés à une tâche de « Beer/No go », c'est-à-dire qu'ils devaient répondre en pressant un bouton lors d'un signal visuel non lié à l'alcool et inhiber leur réponse comportementale quand le signal était lié à l'alcool. La participation à cette tâche était associée dans les jours suivants à une diminution des quantités d'alcool consommées et une augmentation des comportements négatifs implicites envers l'alcool [31].

Système impulsif

Évaluation clinique

L'impulsivité peut être évaluée par des questionnaires auto-administrés (impulsivité perçue, ou « subjective ») ou par des tâches de conditionnement opérant (impulsivité comportementale, ou « objective »). Cette évaluation aurait le double intérêt d'identifier les patients chez qui une impulsivité élevée représente un facteur d'aggravation du pronostic addictologique ; et d'autre part d'aider les patients à personnaliser leurs stratégies de coping en fonction du niveau d'impulsivité. Une évaluation du système impulsif menée en parallèle de celle du système réflexif permettrait de mieux décrire et comprendre les comportements d'alcoolisation pour ajuster l'offre de soins.

La Barratt Impulsiveness Scale (BIS) est une échelle subjective d'auto-évaluation couramment utilisée dans la littérature pour mesurer le niveau d'impulsivité. Sa 11^{e} édition est validée en français et fournit une évaluation de l'impulsivité envisagée comme un trait de personnalité incluant 3 dimensions selon le modèle de Barratt [17] : l'impulsivité attentionnelle, l'impulsivité motrice, et la difficulté de planification. Dix items sont rattachés à chaque dimension, soit 30 items au total.

L'UPPS-P (UPPS Impulsive Behavior Scale, short version) est également un auto-questionnaire de 20 items qui pourraient qualifier le sujet et pour lesquels il doit dire s'il est en accord ou non. Il s'agit d'une version abrégée, validée en français, de l'échelle UPPS qui compte 59 items. Ces échelles ont été développées pour mesurer cinq dimensions distinctes de l'impulsivité selon le modèle Whiteside et Lynam [18] : la recherche de sensation (tendance à apprécier et à rechercher les sensations d'excitation, la propension à aller vers de nouvelles expériences parfois dangereuses), le manque de persévérance (capacité à rester focalisé sur une tâche, même pénible ou difficile), le manque de préméditation (capacité à réfléchir aux conséquences d'un acte avant de l'exécuter), l'urgence positive (tendance à ressentir de fortes impulsions dans des situations émotionnellement positives) et l'urgence négative (tendance à ressentir de fortes impulsions dans des situations émotionnellement positives). L'indice utilisé est le score total pour chaque dimension (4 items par dimension). L'UPPS présente l'avantage d'explorer les dimensions émotionnelles et la recherche de sensation.

Ces deux questionnaires ont l'intérêt de renseigner sur la perception que le sujet a de son propre comportement impulsif dans des situations proches de la vie quotidienne. Les deux questionnaires ne disposent pas de seuils (*cut-off score*) mais sont à considérer dans une approche dimensionnelle : plus le score est élevé, plus le sujet est impulsif, dimension par dimension. Toutefois, comme pour tout auto-questionnaire, les résultats pourraient être sensibles à des biais d'auto-évaluation : biais de subjectivité, biais cognitif causé par un syndrome dépressif, difficultés d'auto-évaluation ou de mémorisation en lien avec des troubles cognitifs, biais de désirabilité sociale, etc.

Les mesures d'impulsivité comportementale permettent d'éviter ces biais d'auto-évaluation. Ces épreuves permettent de rendre compte d'une partie du construit psychologique multifactoriel qu'est l'impulsivité, et notamment du rôle de supervision que jouent les fonctions exécutives sur le comportement. Leur passation nécessite une formation spécialisée en neuropsychologie. Elles peuvent être répétées pour assurer un suivi des variations de l'impulsivité. Cependant, la plupart de ces tâches n'ont pas spécifiquement été validées pour la mesure de l'impulsivité et l'interprétation des données reste complexe. De plus, elles sont réalisées dans des environnements de laboratoire, neutres et parfois éloignés du fonctionnement réel des sujets. Deux facettes comportementales de l'impulsivité peuvent être évaluées : le choix impulsif (préférence pour une récompense immédiate mais faible, au dépend d'une récompense plus importante mais différée, évaluable par des tâches comme le *delay discounting test*), et le défaut de contrôle inhibiteur (incapacité à inhiber un comportement, évaluable par le *continuous performance test*, le *Go-No Go test*, le *stop signal test*, ou le score d'interférence Stroop par exemple).

Les mesures subjectives et objectives de l'impulsivité ne sont qu'inconstamment corrélées dans la littérature, probablement en lien avec la complexité du concept d'impulsivité [32]. Certains auteurs considèrent l'impulsivité perçue comme un trait de personnalité relativement stable, et l'impulsivité comportementale comme un marqueur de l'impulsivité immédiate, sujette à fluctuations [15,19]. Dans le TUAL, une étude réalisée en 2015 chez des patients alcoolodépendants n'a pas mis en évidence de lien significatif entre l'impulsivité évaluée par la BIS et différentes mesures comportementales, dont l'inhibition [33].

Il apparaît donc nécessaire d'associer des mesures subjectives et objectives pour rendre compte au mieux du phénomène

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Cabé N, et al. Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? Presse Med. (2018), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.01.017

d'impulsivité chez les patients TUAL. En pratique clinique, les questionnaires sont faciles à réaliser, tandis que les tâches comportementales nécessitent une formation spécifique. Les mesures comportementales représenteraient un meilleur indicateur du risque de rechute que les mesures subjectives [19], mais ces dernières peuvent permettre d'identifier les patients qui sont le plus en difficulté pour identifier leur impulsivité au quotidien et s'y adapter.

Impact sur la prise en charge

L'objectif d'une prise en charge de l'impulsivité des patients serait de « déjouer » son hyperactivation, en tentant de réduire l'impulsivité elle-même, ou en aidant le sujet à en prendre conscience. Plus indirectement, renforcer le système réflexif, et donc la régulation exercée par les fonctions exécutives (notamment l'inhibition) permettrait de diminuer les comportements impulsifs.

Une première approche prometteuse a été proposée, se focalisant sur les biais attentionnels, les stratégies motivationnelles d'approche/évitement, ou la mémoire associative. Dans une première étude portant sur des patients alcoolodépendants hospitalisés, il était demandé aux sujets de porter leur attention sur des stimuli visuels liés à l'alcool ou au contraire de les éviter. Les patients ayant été entraînés à éviter ces stimuli avaient un temps d'hospitalisation plus court, un risque de rechute plus faible, et une durée avant rechute augmentée de 1,25 mois en moyenne. Une autre étude a également montré qu'entraîner les patients à réaliser des conduites d'évitement lors de la présentation de stimuli visuels était associé à une diminution du taux de rechute à 1 an. Enfin, un programme de modification du biais de mémoire implicite et de mémoire associative a été mis en place. Des stimuli liés à l'alcool étaient systématiquement proposés en association avec des stimuli négatifs évoquant les aspects négatifs de l'alcool. Ce programme était associé, à 1 semaine de la fin du programme, à une augmentation des comportements implicites de rejet vis-à-vis de l'alcool et à une diminution significative des consommations chez les patients exposés [6].

Par ailleurs, il paraît possible de proposer aux sujets les plus impulsifs des outils psychothérapeutiques cognitivo-comportementaux centrés sur l'impulsivité et la régulation des émotions, du même type que ceux proposés dans d'autres pathologies comme le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité. On peut notamment citer l'exemple du Module 6, « Impulsivity », du programme Young-Bramham de thérapie cognitivo-comportementale pour les troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité, chez les adolescents et les adultes [34]. Cette méthode a pour objectif d'aider le patient à avoir une meilleure conscience de ses comportements impulsifs, à identifier les situations où ils surviennent, et à les monitorer, afin de mieux les réguler. Cette approche comportementale s'accompagne d'une psychoéducation sur les mécanismes et l'expression comportementale de l'impulsivité, et d'un travail sur les stratégies de contrôle de l'impulsivité comme le self-talk (pensée pro-active), le *self-instructional training* (*auto-instruction*), le double check (double contrôle), les techniques de distraction ou les stratégies externes. Ce travail par anticipation des situations à risque et élaboration de stratégies se rapproche des outils déjà utilisés en addictologie pour la prévention des risques, mais son effet n'a jamais été évalué dans le TUAL spécifiquement sur l'impulsivité. Ces approches top-down pourraient être associées à des approches *bottom-up* comme le mindfulness, la relaxation, ou la pratique d'une activité physique, par un effet direct mais aussi indirect via l'insula et le système régulateur. Ainsi, la thérapie comportementale dialectique de Linehan qui s'appuie à la fois sur les thérapies cognitivo-comportementales classiques et sur les principes de la pleine conscience a pu montrer une efficacité dans la diminution de l'impulsivité lors d'une étude randomisée sur 24 patients état-limite [35]. La relaxation respiratoire a montré son efficacité dans la réduction des comportements impulsifs dans une population d'étudiants [36]. Des études récentes sur la consommation de tabac ont également montré un effet favorable de l'activité physique sur la diminution du biais attentionnel en faveur du produit et de la réactivité aux stimuli liés au produits [37]. L'activité physique pourrait par ailleurs améliorer les capacités de régulation émotionnelle, favoriser les états psychologiques positifs, et réduire les états psychologiques négatifs, qui peuvent majorer l'activation du système impulsif [38].

Système régulateur

Le fonctionnement de l'insula est moins directement mesurable que celui des deux systèmes précédents. On pourrait néanmoins en avoir un reflet pertinent avec la sensation de craving. L'intensité du craving peut être évaluée par des échelles visuelles analogiques ou numériques. L'échelle Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) est un auto-questionnaire de 14 items qui permet d'évaluer les pensées obsédantes et les envies compulsives de consommation d'alcool [39].

Le système régulateur est une cible thérapeutique prometteuse et les outils thérapeutiques proposés sont multiples et variés mais leur validation est encore le plus souvent en cours : mindfulness, biofeedback, thérapie d'exposition intéroceptive, traitement pharmacologique, traitement par stimulation magnétique transcrâniennne, activité physique, etc. L'objectif est de réduire la réactivité de l'insula et de rééduquer le patient à ses propres sensations intéroceptives, afin de diminuer in fine la sensation de craving.

Conclusion

Le modèle neurocognitif de l'addiction décrit dans cette revue offre un regard dimensionnel sur la maladie du cerveau que constitue le trouble de l'usage d'alcool. Il rend compte de l'hétérogénéité cognitive, cérébrale et psychopathologique

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Cabé N, et al. Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? Presse Med. (2018), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.01.017

des patients qui expriment pourtant un même comportement de consommation non contrôlée et excessive d'alcool. Le trouble de l'usage d'alcool résulterait du déséquilibre entre trois systèmes, un système impulsif qui favorise les consommations, un système réflexif qui tente de les limiter, et un système régulateur intéroceptif qui peut aggraver le déséquilibre dans des contextes de privation (sevrage, trouble du sommeil, etc.).

Le modèle offre une nouvelle grille de lecture au clinicien, en identifiant trois cibles thérapeutiques. La multiplicité des phénotypes résultant de la combinaison d'atteintes de degré variable de ces trois systèmes nécessite une évaluation précise et distincte, afin de personnaliser au mieux les soins proposés. Cette évaluation peut passer par des outils de dépistage ou des questionnaires faciles d'accès et peut être complétée par des bilans neuropsychologiques plus informatifs.La création de programmes thérapeutiques intégrés qui cibleraient chacune des dimensions du modèle, à la hauteur de son implication pour chaque patient, est une piste prometteuse. L'objectif serait triple : désensibiliser le système impulsif, booster le réflexif, et réduire le signal intéroceptif liés aux stimuli alcool. Il s'agirait aussi de considérer l'interaction entre ces trois systèmes. Restaurer l'équilibre et contrôler le craving, par une prise en charge personnalisée et intégrée, pourrait être une clé dans l'optimisation de la prévention de la rechute, pour un projet d'abstinence comme de gestion de consommation.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] APA DSM-5 Task force. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders: DSM-5 (American Psychiatric Association). Arlington; 2013.
[2] Oscar-Berman M, Valmas MM, Sawyer KS, Ruiz SM, Luhar RB, Gravitz ZR. Profiles of impaired, spared, and recovered neuropsychologic processes in alcoholism. Handb Clin Neurol 2014;125:183–210.
[3] Bates ME, Buckman JF, Nguyen TT. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. Neuropsychol Rev 2013;23(1):27–47.
[4] Lejuez CW, Magidson JF, Mitchell SH, Sinha R, Stevens MC, de Wit H. Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. Alcohol Clin Exp Res 2010;34 (8):1334–45.
[5] Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. Natur Neurosci 2005;8(11):1458–63.
[6] Noël X, Brevers D, Bechara A. A triadic neurocognitive approach to addiction for clinical interventions. Front Psychiatry 2013;4.
[7] Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin H-J, Martinot J-L. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. Neuropsychopharmacology 2007;32(2):429–38.
[8] Zinn S, Stein R, Swartzwelder HS. Executive functioning early in abstinence from alcohol. Alcohol Clin Exp Res 2004;28(9):1338–46.
[9] Stavro K, Pelletier J, Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. Addict Biol 2013;18(2):203–13.
[10] Le Berre A-P, Rauchs G, La Joie R, Mézenge F, Boudehent C, Vabret F, Beaunieux H. Impaired decision-making and brain shrinkage in alcoholism. Eur Psychiatry 2014;29 (3):125–33.
[11] Noël X, Bechara A, Dan B, Hanak C, Verbanck P. Response inhibition deficit is involved in poor decision making under risk in nonamnesic individuals with alcoholism. Neuropsychology 2007;21(6):778–86.
[12] Brevers D, Bechara A, Cleeremans A, Kornreich C, Verbanck P, Noël X. Impaired decision-making under risk in individuals with alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 2014;38(7):1924–31.
[13] Le Berre A-P, Rauchs G, La Joie R, Segobin S, Mézenge F, Boudehent C, Beaunieux H. Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism. Psychiatry Res 2013;213(3):202–9.
[14] Le Berre A-P, Vabret F, Cauvin C, Pinon K, Allain P, Pitel A-L, Beaunieux H. Cognitive barriers to readiness to change in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res 2012;36(9):1542–9.
[15] Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. Neurosci Biobehav Rev 2008;32(4):777–810.
[16] Evenden J. Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. J Psychopharma (Oxford England) 1999;13(2):180–92.
[17] Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. J Clin Psychol 1995;51(6):768–74.
[18] Whiteside S, Lynam D. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. Pers Individual Diff 2001;30(4):669–89.
[19] Taylor EM, Murphy A, Boyapati V, Ersche KD, Flechais R, Kuchibatla S, Elliott R. Impulsivity in abstinent alcohol and polydrug dependence: a multidimensional approach. Psychopharmacology 2016;233(8):1487–99.
[20] Winstanley CA, Olausson P, Taylor JR, Jentsch JD. Insight into the relationship between impulsivity and substance abuse from studies using animal models. Alcohol Clin Exp Res 2010;34(8):1306–18.
[21] Matsuo K, Nicoletti M, Nemoto K, Hatch JP, Peluso MAM, Nery FG, Soares JC. A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. Hum Brain Map 2009;30(4):1188–95.
[22] Grant JE, Chamberlain SR. Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions: cause or consequence? Addict Behav 2014;39(11):1632–9.
[23] Asensio S, Morales JL, Senabre I, Romero MJ, Beltran MA, Flores-Bellver M, Romero FJ. Magnetic resonance imaging structural alterations in brain of alcohol abusers and its association with impulsivity. Addict Biol 2015.
[24] Gröpper S, Spengler S, Stuke H, Gawron CK, Parnack J, Gutwinski S, Bermpohl F. Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking: a voxel-based morphometry study. J Psychiatric Res 2016;83:16–23.
[25] Wang J, Fan Y, Dong Y, Ma M, Ma Y, Dong Y, Cui C. Alterations in brain structure and

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Cabé N, et al. Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ? Presse Med. (2018), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.01.017

functional connectivity in alcohol dependent patients and possible association with impulsivity. PLOS ONE 2016;11(8):e0161956.
[26] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatri Soc 2005;53(4):695–9.
[27] Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Bordas N, Segobin S, Beaunieux H. Validation of a brief screening tool for alcohol-related neuropsychological impairments. Alcohol Clin Exp Res 2015;39(11):2249–60.
[28] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology 2000;55(11):1621–6.
[29] Cabé N, Laniepce A, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Pitel A-L. Troubles cognitifs dans l'alcoolodépendance : intérêt du dépistage dans l'optimisation des prises en charge. Encephale 2016;42(1):74–81.
[30] Vabret F, Lannuzel C, Cabe N, Ritz L, Boudehent C, Eustache F, Beaunieux H. Troubles cognitifs liés à l'alcool : nature. In: impact et dépistage. La Presse Médicale; 2016.
[31] Houben K, Havermans RC, Nederkoorn C, Jansen A. Beer à no-go: learning to stop responding to alcohol cues reduces alcohol intake via reduced affective associations rather than increased response inhibition. Addiction (Abingdon England) 2012;107(7):1280–7.
[32] Perry JL, Carroll ME. The role of impulsive behavior in drug abuse. Psychopharmacology 2008;200(1):1–26.
[33] Czapla M, Simon JJ, Richter B, Kluge M, Friederich H-C, Herpertz S, Loeber S. The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol-dependent patients: implications for psychotherapeutic treatment. Addict Biol 2015.
[34] Young S, Bramham J, Young S. Cognitive-behavioural therapy for ADHD in adolescents and adults: a psychological guide to practice. 2nd ed. Chichester, West Sussex; Malden, MA: Wiley-Blackwell; 2012.
[35] Turner RM. Naturalistic evaluation of dialectical behavior therapy-oriented treatment for borderline personality disorder. Cogn Behav Pract 2000;7(4):413–9.
[36] Ghahremani D. Students' impulsive behavior tempered with breathing-based program. J Psychosoc Nurs Mental Health Serv 2013;51(9):8–9.
[37] Janse Van Rensburg K, Elibero A, Kilpatrick M, Drobes DJ. Impact of aerobic exercise intensity on craving and reactivity to smoking cues. Exp Clin Psychopharmacol 2013;21(3):196–203.
[38] Reed J, Ones DS. The effect of acute aerobic exercise on positive activated affect: a meta-analysis. Psychol Sport Exer 2006;7(5):477–514.
[39] Kranzler HR, Mulgrew CL, Modesto-Lowe V, Burleson JA. Validity of the Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS): does craving predict drinking behavior? Alcoho Clin Exp Res 1999;23(1):108–14.

ARTICLE IN PRESS

6.2.7. Cabé et al., 2019, La Revue du Praticien

Repérage des troubles cognitifs liés à l'alcool

Identifier les patients à risque pour mieux comprendre leurs difficultés dans le suivi

NICOLAS CABÉ*,**
ALICE LANIEPCE*
CÉLINE BOUDEHENT**
FRANÇOIS VABRET*,**
ANNE-LISE PITEL*

* Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, Caen, France
** Service d'addictologie, centre hospitalier universitaire de Caen, Caen, France

cabe-n@chu-caen.fr

N. Cabé déclare…

A. Laniepce déclare…

C. Boudehent déclare…

F. Vabret déclare…

A.-L. Pitel déclare…

La France est un des pays les plus consommateurs d'alcool au monde. Près de 3,5 millions de personnes expérimentent une consommation à risque, mais moins de 10 % accèdent à des soins spécifiques, et les prises en charge sont marquées par un taux de rechutes important. Les profils de patients souffrant d'un trouble de l'usage de l'alcool sont très variables. La médecine ambulatoire occupe une place de choix pour repérer une consommation d'alcool problématique et ses conséquences médico-sociales et professionnelles, qui pourraient concerner jusqu'à 30 % des patients suivis en cabinet.

Depuis plusieurs années, les études ont montré la présence d'altérations cérébrales et cognitives[1] chez une part significative des patients hospitalisées en addictologie (jusqu'à 2 tiers des patients). Ces atteintes sont variables en termes de nature et de sévérité.[2] Bien qu'encore largement sous-diagnostiqués, les déficits neuropsychologiques représentent à la fois un obstacle à la prise en charge du trouble de l'usage d'alcool et un facteur de vulnérabilité à la rechute.

Troubles cognitifs liés à l'alcool

La consommation chronique et excessive d'alcool est responsable d'atteintes cérébrales structurales et fonctionnelles, qui seraient en partie réversibles lors d'une période prolongée d'abstinence ou de diminution drastique des consommations.[3] Ces altérations cérébrales touchent le fonctionnement de trois principaux circuits :
– le circuit fronto-cérébelleux (englobant le cortex frontal, thalamus, pont, cervelet) dont l'atteinte est responsable d'une altération des fonctions exécutives (c'est-à-dire les fonctions cérébrales supérieures mobilisées dans les situations nouvelles ou inhabituelles, comme l'inhibition, la planification, la flexibilité mentale, la prise de décision, etc.) et motrices (altérations de la marche et de l'équilibre) ;
– le circuit de Papez (cortex cingulaire, thalamus, hippocampes, corps mamillaires) dont l'atteinte est associée à une altération des capacités à former de nouveaux souvenirs en mémoire épisodique (c'est-à-dire la mémoire des événements personnellement vécus) ;
– enfin, le circuit fronto-cingulo-striatal (cortex frontal, cortex cingulaire, striatum) dont l'atteinte affecte les capacités de cognition sociale (c'est-à-dire la capacité à comprendre et gérer les interactions sociales).

Une étude française récente rapporte la présence d'au moins une fonction cognitive altérée chez 78 % des patients hospitalisés pour sevrage d'alcool dans un service d'addictologie.[2] De manière générale, ces troubles sont qualifiés de modérés mais fluctuent d'un patient à l'autre, d'une absence de trouble à des troubles sévères sans que les facteurs expliquant cette hétérogénéité soient parfaitement identifiés.

L'atteinte des fonctions attentionnelles et exécutives se traduit par un ralentissement modéré à sévère de la vitesse de traitement de l'information, une altération des capacités de flexibilité mentale, d'inhibition, de planification, de manipulation en mémoire de travail et de conceptualisation.[1] Le dysfonctionnement de la mémoire épisodique se traduit par une diminution des capacités d'apprentissage et de récupération des souvenirs.[4] Les difficultés de cognition sociale et de gestion émotionnelle sont associées à une alexithymie chez les patients (incapacité à identifier et décrire ses propres états émotionnels et ceux d'autrui). Il existe également des difficultés de décodage des informations émotionnelles et des états mentaux d'autrui.[5]

Quelles conséquences sur la prise en charge ?

Motivation au changement

Les troubles cognitifs liés à l'alcool constituent un frein aux processus motivationnels. Les fonctions exécutives et la mémoire épisodique sont nécessaires pour faire le constat du retentissement du trouble de l'usage de l'alcool dans la vie quotidienne, pour déclencher les processus nécessaires à la mise en place concrète du changement du comportement de consommations, et pour le maintenir.[6] Les patients qui ont des troubles cognitifs ont ten-

dance à persévérer sur de fausses croyances (par exemple : « je ne peux pas dormir sans alcool »), semblent peu compliants au cadre de soin (oublis de rendez-vous, des consignes médicales, non-respect du contrat thérapeutique). L'altération mnésique peut conduire à des difficultés pour se remémorer leurs histoires d'alcoolisation, les conséquences négatives pour eux-mêmes et les autres et identifier les situations à risque de réalcoolisation. Les patients sont également en difficulté pour repérer et pour évaluer le contexte émotionnel des consommations et de leurs conséquences sur autrui. Cliniquement, ils sont souvent décrits comme « résistants » sur le plan motivationnel, dans une indifférente passivité, voire dans le déni des troubles.

Maintien du contrat thérapeutique

Cette résistance « cognitive » du patient expose le soignant à une forme de découragement, et le patient à une altération du sentiment d'efficacité personnelle et de l'estime de soi conduisant à des rechutes rapides du fait d'un déficit de projection et de stratégie, contrastant avec la surestimation de leur capacité à respecter le contrat thérapeutique.

Le maintien de l'abstinence ou la réduction des consommations impliquent :
– d'inhiber au quotidien des scripts sur-appris de consommation excessive d'alcool en réponse à des stimuli internes (*craving* [besoin irrépressible de consommer]) et externes (publicités) ;
– de s'appuyer sur des capacités de flexibilité et prise de décision pour mettre en place des stratégies alternatives face à des situations à risque (retour du travail, courses, repas, etc.) ;
– de planifier des réponses comportementales adaptées ;
– et de faire preuve de capacités de métacognition et de cognition sociale pour auto-évaluer les difficultés et tenir compte des retours des proches et soignants. *In fine*, la présence de troubles cognitifs va ainsi constituer une vulnérabilité accrue au risque de rechute (reprise des consommations d'alcool au niveau antérieur).

Récupération cérébrale et cognitive

Les atteintes cérébrales et cognitives des patients ayant un trouble de l'usage de l'alcool peuvent régresser spontanément avec l'abstinence ou une réduction drastique des consommations.[2] Cette récupération cognitive est associée à une récupération cérébrale maintenant confirmée par une littérature consistante même si les mécanismes physiopathologiques restent méconnus. La mise en évidence de possibilités de récupération cognitive et cérébrale permet d'envisager des adaptations spécifiques du parcours de soins, qui passe notamment par un allongement des durées de prise en charge (séjour de rupture, hospitalisation, centres de soins de suite et réadaptation généralistes ou spécialisés en addictologie par exemple).[3] Cette récupération spontanée pourrait être favorisée par des techniques de réhabilitation cognitive et psychosociale, certaines thérapeutiques médicamenteuses et nutritionnelles (vitamine B_1, reprise d'une alimentation équilibrée par exemple) mais pourrait aussi l'être par une amélioration globale de l'hygiène de vie (qualité du sommeil, activité physique, arrêt du tabac).

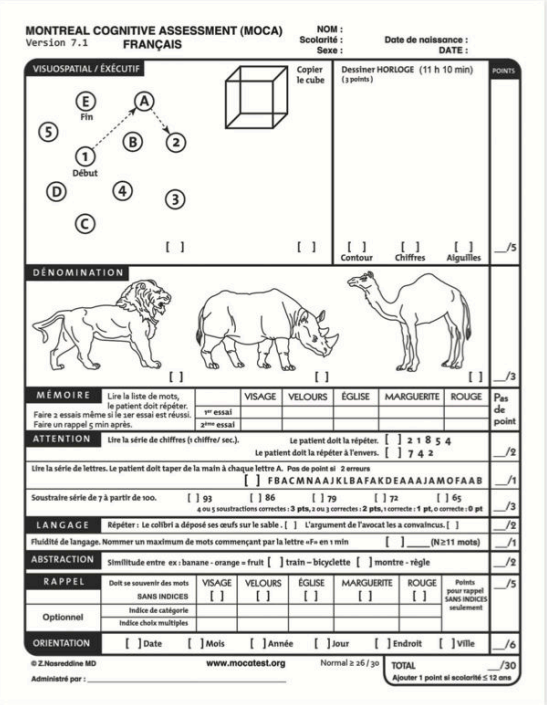
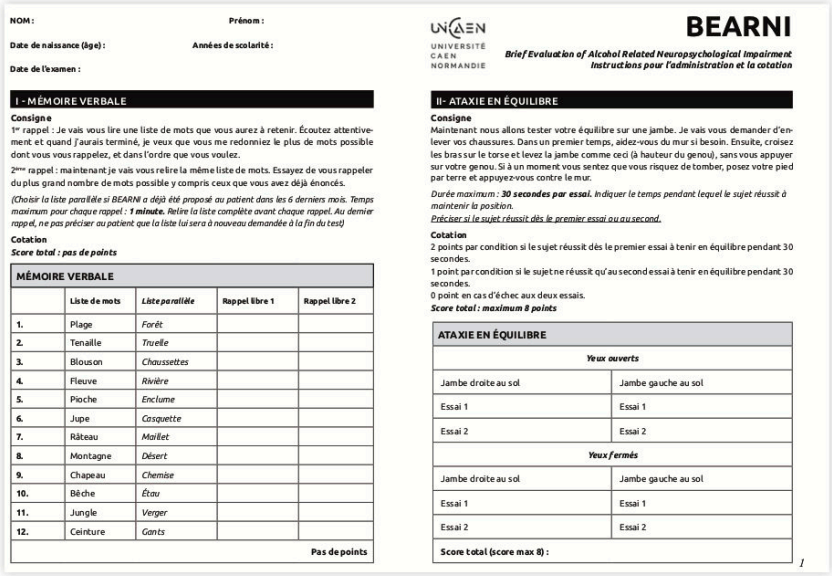


Figure 1. Échelle MoCA de dépistage des troubles cognitifs. *MoCA : Montreal Cognitive Assessment.*

Réhabilitation cognitive

La réhabilitation cognitive (ou remédiation cognitive) a été définie en 2010 par le *Cognitive Remediation Experts Workshop* comme *« un entraînement comportemental basé sur des techniques visant à améliorer des processus cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, cognition sociale ou métacognition) avec pour but un effet durable et généralisable/transférable »*. Dans le trouble de l'usage de l'alcool, l'intérêt de la réhabilitation cognitive est d'améliorer le fonctionnement cognitif des patients pour, à terme, les aider à mieux gérer leur relation avec l'alcool.



NOM : Prénom :

Date de naissance (âge) : Années de scolarité :

Date de l'examen :

I - MÉMOIRE VERBALE

Consigne

1er rappel : Je vais vous lire une liste de mots que vous aurez à retenir. Écoutez attentivement et quand j'aurais terminé, je veux que vous me redonniez le plus de mots possible dont vous vous rappelez, et dans l'ordre que vous voulez.

2ème rappel : maintenant je vais vous relire la même liste de mots. Essayez de vous rappeler du plus grand nombre de mots possible y compris ceux que vous avez déjà énoncés.

*(Choisir la liste parallèle si BEARNI a déjà été proposé au patient dans les 6 derniers mois. Temps maximum pour chaque rappel : **1 minute**. Relire la liste complète avant chaque rappel. Au dernier rappel, ne pas préciser au patient que la liste lui sera à nouveau demandée à la fin du test)*

Cotation

Score total : pas de points

MÉMOIRE VERBALE

	Liste de mots	*Liste parallèle*	Rappel libre 1	Rappel libre 2
1.	Plage	*Forêt*		
2.	Tenaille	*Truelle*		
3.	Blouson	*Chaussettes*		
4.	Fleuve	*Rivière*		
5.	Pioche	*Enclume*		
6.	Jupe	*Casquette*		
7.	Râteau	*Maillet*		
8.	Montagne	*Désert*		
9.	Chapeau	*Chemise*		
10.	Bêche	*Étau*		
11.	Jungle	*Verger*		
12.	Ceinture	*Gants*		
				Pas de points

UNICAEN UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

BEARNI

Brief Evaluation of Alcohol Related Neuropsychological Impairment
Instructions pour l'administration et la cotation

II- ATAXIE EN ÉQUILIBRE

Consigne

Maintenant nous allons tester votre équilibre sur une jambe. Je vais vous demander d'enlever vos chaussures. Dans un premier temps, aidez-vous du mur si besoin. Ensuite, croisez les bras sur le torse et levez la jambe comme ceci (à hauteur du genou), sans vous appuyer sur votre genou. Si à un moment vous sentez que vous risquez de tomber, posez votre pied par terre et appuyez-vous contre le mur.

*Durée maximum : **30 secondes par essai.** Indiquer le temps pendant lequel le sujet réussit à maintenir la position.*

Préciser si le sujet réussit dès le premier essai ou au second.

Cotation

2 points par condition si le sujet réussit dès le premier essai à tenir en équilibre pendant 30 secondes.

1 point par condition si le sujet ne réussit qu'au second essai à tenir en équilibre pendant 30 secondes.

0 point en cas d'échec aux deux essais.

Score total : maximum 8 points

ATAXIE EN ÉQUILIBRE

Yeux ouverts	
Jambe droite au sol	Jambe gauche au sol
Essai 1	Essai 1
Essai 2	Essai 2
Yeux fermés	
Jambe droite au sol	Jambe gauche au sol
Essai 1	Essai 1
Essai 2	Essai 2
Score total (score max 8) :	

1

Figure 2. Test BEARNI de dépistage des troubles cognitifs. BEARNI : *Brief Evaluation of f Alcohol-related Neuropsychological Impairments.*

Les effets de la réhabilitation cognitive sur la réussite du traitement addictologique sont encore peu étudiés, mais les quelques études menées jusqu'à présent sont encourageantes.[8]

En pratique

Chaque soignant peut jouer un rôle dans le dépistage des troubles cognitifs et dans les facteurs qui peuvent les aggraver. Des outils de dépistage existent (*v.* infra). Certaines stratégies peuvent être adoptées afin de s'adapter aux difficultés des patients. Afin de pallier les difficultés attentionnelles, il est préférable de délivrer les informations au patient dans un contexte limitant les facteurs de distractibilité (individuel plutôt que groupe, ambiance calme). Il est possible de travailler avec le patient autour de stratégies d'évitement des situations à risque de rechute des consommations d'alcool (par exemple, changer son trajet pour aller travailler quand il passe devant un lieu de consommation d'alcool, etc.) ou de suggérer au patient des alternatives pour les situations qui pourraient poser des problèmes. Il peut être utile de découper les actions en étapes, et de s'appuyer sur des outils afin de favoriser la planification et le rappel en mémoire (liste, réveils et alarmes, etc.). Afin de faire émerger une ambivalence vis-à-vis des comportements de consommation d'alcool, il est essentiel de les questionner, au regard des repères de consommation problématique, et d'accompagner si possible le patient dans une balance décisionnelle (avantages et inconvénients). Les troubles de cognition sociale exposent le patient à une mauvaise perception de ses émotions mais aussi de celles des autres ainsi que des codes sociaux, responsable de difficultés interpersonnelles. Il est donc préférable d'expliciter les propos pour éviter les quiproquos, en particulier sur le versant émotionnel, pour amener le patient à percevoir les points de vue alternatifs au sien.

Il est crucial de s'appuyer sur l'entourage du patient quand il est présent, en leur expliquant les troubles présentés par leur proche et leurs retentissements.

Le fonctionnement cognitif est également favorisé par la prise en charge des comorbidités psychiatriques et addictologiques éventuelles (symptômes anxiodépressifs en particulier, sevrage de tabac ou autre substance psychoactive). Il conviendrait enfin d'être vigilant sur la prescription prolongée de traitements psychotropes qui viendraient aggraver les difficultés cognitives des patients (benzodiazépines en particulier, en dehors du temps du sevrage en alcool).

À l'heure actuelle, aucun traitement médicamenteux n'a montré d'effet direct sur la récupération des troubles cognitifs associés au trouble de l'usage de l'alcool. Tou-

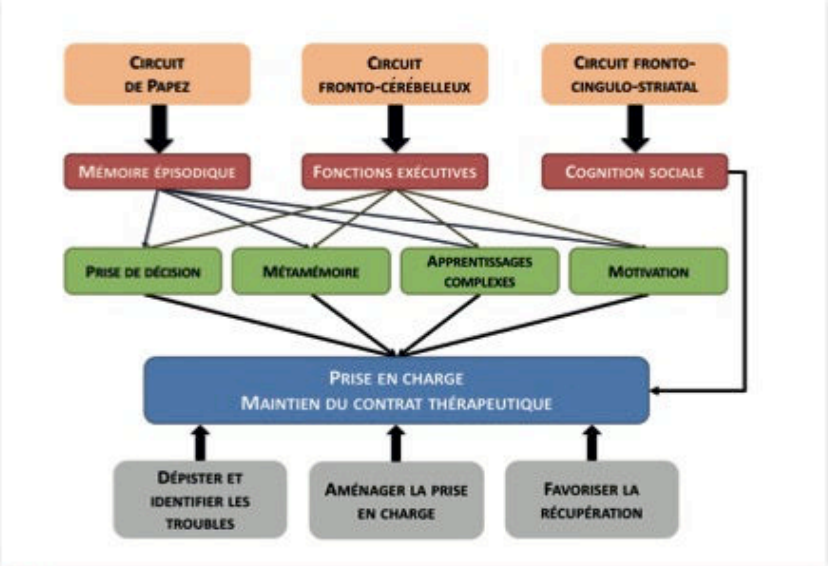


Figure 3. Synthèse de l'implication des atteintes cérébrales et cognitives dans la prise en charge du trouble de l'usage de l'alcool.

tefois, si les mécanismes des atteintes cérébrales observés chez les patients ayant un trouble de l'usage d'alcool restent encore en partie inexpliqués, ils ne semblent pas uniquement liés à l'effet neurotoxique direct de la consommation chronique et excessive d'alcool mais à son effet combiné aux carences nutritionnelles et notamment en thiamine. Cette carence est le plus souvent liée à un déficit d'apport et d'absorption. La prescription de thiamine dans un contexte de trouble de l'usage de l'alcool est ainsi recommandée en prophylaxie ou en traitement d'une carence thiaminique, en particulier dans les contextes de dénutrition ou de suspicion d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Cette prescription est associée à une restauration de l'état nutritionnel, à la correction des éventuels troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie) et à la prescription de vitamine PP en cas de signes cliniques évocateurs d'encéphalopathie pellagreuse.[9]

Certains éléments cliniques peuvent faire évoquer la réalisation d'une évaluation de dépistage neuropsychologique : dénutrition, dépendance sévère, présence de comorbidités (hépatiques, neurologiques, psychiatriques), immobilité motivationnelle, rechutes rapides et répétées malgré une dynamique de changement. En cas d'anomalie au test de dépistage, les troubles devraient être confirmés par une évaluation approfondie par un neuropsychologue. Par ailleurs, ces signaux d'alerte peuvent justifier la réalisation d'un sevrage en milieu hospitalier afin de permettre au minimum une évaluation cognitive de dépistage en dehors de toute consommation de substance psychoactive.

Comment les repérer ?

L'accès à un neuropsychologue pour réaliser une évaluation cognitive approfondie des patients en médecine de ville reste très difficile, notamment du fait du nombre extrêmement limité de neuropsychologues à activité libérale, et de l'absence de remboursement des consultations psychologiques. Certains services hospitaliers de neurologie et consultation mémoire, d'addictologie ou de psychiatrie proposent parfois de telles évaluations, mais la liste d'attente pour une consultation externe est souvent longue, et la question de la sobriété et de l'absence de signes de sevrage au moment de l'évaluation reste problématique. La nécessité d'une évaluation cognitive après sevrage peut constituer une indication à une hospitalisation en service d'addictologie lorsqu'il propose des évaluations neuropsychologiques.

MOTS-CLÉS
trouble de l'usage de l'alcool, troubles cognitifs, troubles cognitifs liés à l'alcool.

KEYWORDS
excessive alcohol consumption, alcohol induced neurocognitive disorder.

En première ligne, des outils peuvent être utilisés par les soignants pour dépister les déficits neuropsychologiques des patients sans nécessité d'une formation spécifique (fig. 1 et 2). Deux outils ont été validés auprès des patients ayant un trouble de l'usage de l'alcool : la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) et le *Brief Evaluation of Alcohol-related Neuropsychological Impairments* (BEARNI). Le *Mini-Mental State Examination* (MMSE), largement utilisé dans le dépistage des démences, n'est pas pertinent dans l'évaluation cognitive des patients ayant un trouble de l'usage de l'alcool car il évalue mal les fonctions principalement altérées dans cette pathologie.

Le MoCA (disponible gratuitement sur www.mocatest.org) est un outil de dépistage ayant été développé initialement dans l'objectif de détecter les troubles cognitifs légers des patients ayant un *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Elle comporte plusieurs subtests évaluant les capacités visuospatiales, les fonctions exécutives, la dénomination, la mémoire, l'attention, le langage, l'abstraction et l'orientation. Cette échelle nécessite environ 10 minutes de passation et peu de matériel. Le score total est de30 points, avec un seuil pathologique « inférieur à 26 ».

Le BEARNI (disponible gratuitement sur http://www.unicaen.fr/recherche/mrsh/BEARNI) est un outil de dépistage spécifiquement construit pour évaluer les atteintes neuropsychologiques consécutives au trouble de l'usage de l'alcool. Il est plutôt utilisé en seconde intention en structure de soin spécialisée car moins rapide et moins spécifique.

Les conditions de passation du MoCA sont cruciales, car de nombreux facteurs peuvent perturber l'évaluation, et la coopération du patient est essentielle. Dans l'idéal, l'évaluation devrait se faire une fois le sevrage terminé, en l'absence de médicament psychotrope (benzodiazépines en particulier), dans un cadre rassurant et calme, en expliquant au patient ce qu'on attend de lui et en valorisant son implication. Un dépistage qui serait réalisé alors qu'il existe encore une consommation d'alcool ou de substances et médicaments psychotropes serait le reflet du fonctionnement cognitif effectif du patient mais ne permettrait pas de prédire l'existence de trouble une fois le sevrage réalisé.

AMÉNAGER LA PRISE EN CHARGE

La présence de troubles cognitifs liés à l'alcool est fréquente et peut être responsable de difficultés motivationnelles constituant un frein à l'accès au soin et au maintien de l'abstinence d'alcool ou d'une consommation contrôlée.

Il est crucial pour les soignants de questionner les consommations d'alcool et de réaliser un dépistage des troubles cognitifs liés à l'alcool. Ce dépistage permettrait d'identifier les patients à risque de troubles cognitifs et d'éclairer certaines difficultés dans leur suivi. Des aménagements de la prise en charge sont possibles, en orientant le patient vers des soins spécialisés pour un bilan plus approfondi, et idéalement, si la présence de troubles est confirmée, vers la réalisation d'un programme de remédiation cognitive (fig. 3).

RÉSUMÉ REPÉRAGE DES TROUBLES COGNITIFS LIÉS À L'ALCOOL

La consommation chronique et excessive d'alcool est fréquemment associée à des troubles cognitifs, en partie réversibles à l'arrêt de l'alcool. Variables d'un individu à l'autre, ils touchent principalement les fonctions exécutives et motrices, la mémoire épisodique, ainsi que la cognition sociale. Ces troubles peuvent freiner le processus motivationnel, amoindrir les capacités des patients à bénéficier des prises en charge et augmenter le risque de rechute. Plusieurs outils de dépistage rapide sont disponibles en pratique clinique. Ils permettent d'orienter les patients ayant une altération cognitive vers des prises en charge spécialisées pour la réalisation de bilans complémentaires. Le profil neuropsychologique des patients peut aussi éclairer les difficultés de prise en charge et permettre de personnaliser les soins addictologiques.

SUMMARY ALCOHOL INDUCED NEUROCOGNITIVE DISORDER: SCREENING STRATEGIES AND TOOLS

Chronic and excessive alcohol consumption results in cognitive disorders partially reversible with abstinence. These heterogeneous cognitive impairments affect executive functions, episodic memory and social cognition. They may interfere with the motivational process to abandon excessive drinking behavior, impair patients' ability to benefit from treatment and increase the risk of relapse. Alcohol-related neuropsychological deficits should thus be evaluated and considered for personalized alcohol treatment. Several screening tools available in clinical settings enable clinicians to detect patients with cognitive impairments and to offer them appropriate and adjusted treatment.

RÉFÉRENCES

1. Oscar-Berman M, Valmas MM, Sawyer KS, Ruiz SM, Luhar RB, Gravitz ZR. Profiles of impaired, spared, and recovered neuropsychologic processes in alcoholism. Handb Clin Neurol 2014;125:183-210.
2. Vabret F, Boudehent C, Blais-Lepelleux AC, et al. Profil neuropsychologique des patients alcoolo-dépendants. Alcool Addictol 2013;35:215-23.
3. Cabé N, Laniepce A, Ritz L, et al. Troubles cognitifs dans l'alcoolodépendance : intérêt du dépistage dans l'optimisation des prises en charge. Encéphale 2016;42:74-81.
4. Pitel AL, Rivier J, Beaunieux H, Vabret F, Desgranges B, Eustache F. Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. Alcohol Clin Exp Res 2009;33:490-8.
5. Maurage P, Grynberg D, Noël X, et al. Dissociation between affective and cognitive empathy in alcoholism: a specific deficit for the emotional dimension. Alcohol Clin Exp Res 2011;35:1662-8.
6. Le Berre AP, Vabret F, Cauvin C, et al. Cognitive barriers to readiness to change in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res 2012;36:1542-9.
7. Bates ME, Buckman JF, Nguyen TT. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. Neuropsychol Rev 2013;23:27-47.
8. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005;53:695-9.
9. Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, et al. Validation of a brief screening tool for alcohol-related neuropsychological impairments. Alcohol Clin Exp Res 2015;39:2249-60.

Titre : Modifications du sommeil associées à la consommation chronique et excessive d'alcool : liens avec les altérations cérébrales structurales et les troubles cognitifs.

Résumé : En amont du développement de complications neurologiques sévères telles que le syndrome de Korsakoff (SK), les patients présentant un Trouble de l'Usage d'Alcool (TUAL) présentent des altérations cérébrales et cognitives de nature et de sévérité variables, ainsi que des troubles du sommeil. Bien qu'il soit clairement établi que le sommeil contribue au fonctionnement cérébral et cognitif, son implication comme facteur explicatif des atteintes cérébrales et cognitives dans le TUAL reste peu documentée. L'objectif de cette thèse était de préciser les modifications (subjectives et objectives) du sommeil chez les patients TUAL et SK, et leurs liens avec la structure cérébrale et le fonctionnement cognitif. Nos résultats montrent que la plainte de sommeil doit être interprétée au regard de la sévérité des atteintes cérébrales et cognitives chez les patients TUAL et SK. De plus, nous montrons qu'une proportion élevée de patients présentent des apnées du sommeil. Chez les patients SK, une atteinte spécifique du sommeil paradoxal est observée, associée à la sévérité des difficultés mnésiques. Enfin, chez les patients TUAL, nous montrons le rôle particulier de la sévérité du syndrome de sevrage dans l'atteinte du sommeil lent profond, et son impact sur le fonctionnement cérébral et cognitif. Ainsi, il semble exister des similarités et des différences dans l'architecture du sommeil de ces deux formes cliniques (TUAL et SK). Ces modifications de sommeil dépendraient de la sévérité du sevrage et seraient impliquées dans la physiopathologie des atteintes structurales et cognitives liées à l'alcool. Ces résultats soulignent la nécessité d'évaluer et de prendre charge à la fois le sevrage et les modifications du sommeil des patients TUAL afin d'améliorer le pronostic des patients à la sortie des services hospitaliers.

Title: Sleep disturbances associated with chronic and excessive alcohol consumption: relationships with structural brain alterations and cognitive impairments.

Abstract: Well before the development of severe alcohol-related neurological complications such as Korsakoff's syndrome (KS), patients with Alcohol Use Disorder (AUD) exhibit variable brain damage and cognitive deficits, as well as sleep disturbances. Although it is well established that sleep contributes to brain and cognitive functioning, its involvement in brain damage and cognitive deficits in AUD remains poorly understood. The objective of this thesis was to investigate subjective and objective sleep quality in AUD and KS patients, and its relationships with brain structure and function. Our results show that sleep complaint must be interpreted with regard to the severity of brain alterations and cognitive impairments in AUD and KS patients. Moreover, we showed a high prevalence of sleep apnea in these patients. REM sleep abnormalities are specifically observed in KS patients and related to the severity of memory deficits. Regarding AUD patients, we highlight the contribution of the severity of withdrawal syndrome in slow wave sleep decrease, and its effects on brain and cognitive functioning. Hence, similarities and differences of sleep architecture have been found in the two clinical forms (AUD and KS). These sleep modifications could depend on the severity of alcohol withdrawal and be involved in the pathophysiology of alcohol-related structural brain damage and cognitive impairment. These results encourage evaluating and managing both alcohol withdrawal and sleep modifications to improve patients' prognosis at discharge from Addiction department.

Mots clés : Sommeil ; Trouble de l'usage d'alcool ; Syndrome de Korsakoff ; Neuroimagerie ; Neuropsychologie

Keywords : Sleep ; Alcohol Use Disorder; Korsakoff syndrome; Neuroimaging ; Neuropsychology

Discipline : Psychologie.

Laboratoire : Unité INSERM-EPHE-Unicaen U1077 « *Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine* », GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex.