



**HAL**  
open science

# Neuropsychologie et neuroimagerie de l'impulsivité dans le trouble de l'usage d'alcool : de l'étude d'un concept complexe à l'élaboration d'un programme d'activité physique adaptée

Nicolas Cabé

## ► To cite this version:

Nicolas Cabé. Neuropsychologie et neuroimagerie de l'impulsivité dans le trouble de l'usage d'alcool : de l'étude d'un concept complexe à l'élaboration d'un programme d'activité physique adaptée. Psychologie. Normandie Université, 2022. Français. NNT : 2022NORMC004 . tel-03678127

**HAL Id: tel-03678127**

**<https://theses.hal.science/tel-03678127v1>**

Submitted on 25 May 2022

**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**

**Neuropsychologie et neuroimagerie de l'impulsivité dans le trouble de l'usage d'alcool : de l'étude d'un concept complexe à l'élaboration d'un programme d'activité physique adaptée**

**Présentée et soutenue par  
NICOLAS CABE**

**Thèse soutenue le 06/05/2022  
devant le jury composé de**

M. JOEL BILLIEUX	Professeur, Université de Lausanne UNIL	Rapporteur du jury
MME FLORENCE VORSPAN	Professeur des universités PraticienHosp, UNIVERSITE PARIS 7 PARIS DIDEROT	Rapporteur du jury
M. THANH-HUY ERIC BUI	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Membre du jury
M. GUILLAUME SESCOUSSE	Chargé de recherche, UNIVERSITE LYON 1 CLAUDE BERNARD	Membre du jury
MME HELENE BEAUNIEUX	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Président du jury
MME ANNE-LISE PITEL	Maître de conférences HDR, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

**Thèse dirigée par ANNE-LISE PITEL (Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine),**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE







**Phèdre.**

Ô haine de Vénus ! Ô fatale colère !  
Dans quels égarements l'amour jeta ma mère !

**Cœnone.**

Oublions-les, Madame. Et qu'à tout l'avenir  
Un silence éternel cache ce souvenir.

**Phèdre.**

Ariane, ma sœur ! De quel amour blessé,  
Vous mourûtes aux bords où vous fûtes laissée ?

**Cœnone.**

Que faites-vous, madame ? Et quel mortel ennui,  
contre tout votre sang vous anime aujourd'hui ?

**Phèdre.**

Puisque vénus le veut, de ce sang déplorable  
je péris la dernière, et la plus misérable.

**Cœnone.**

Aimez-vous ?

**Phèdre.**

De l'amour j'ai toutes les fureurs.

**Cœnone.**

Pour qui ?

**Phèdre.**

Tu vas ouïr le comble des horreurs.  
J'aime... A ce nom fatal je tremble, je frissonne.  
J'aime...

**Phèdre, racine. Acte I, scène III**





THERE'S TOO MUCH!  
I CAN'T HANDLE IT!



THAT'S FINE!  
JUST ENJOY THE MOMENT...  
GULP. GLUG...



# REMERCIEMENTS

---

## Aux membres du jury

Je remercie tout d'abord Madame la Maitresse de Conférences **Anne Lise Pitel**, pour sa confiance inébranlable, pour ses conseils, son soutien et ses encouragements, ses réflexions et corrections, tout au long de ce long périple de 6 ans. Tu as été la meilleure directrice de thèse que j'aurais pu souhaiter, désarmante d'enthousiasme même dans les moments difficiles (ils n'ont pas manqué), d'une exigence qui a dépassé même mes propres traits obsessionnels (ça m'a fait plaisir, je dois dire), humaine, rigoureuse, droite, et généreuse. Un ensemble de valeur que je respecte au plus haut point et dont je souhaite avoir pu tirer des enseignements. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes en tant que doctorant, et à celles de tes espérances quant à l'avenir professionnel qui nous promet de nombreux projets et aventures communs. Il est évident que des remerciements très officiels comme ceux-là ne suffisent pas, la suite t'attend donc plus loin.

Je remercie ensuite Madame la Professeure **Florence Vorspan** et Monsieur le Professeur **Joël Billieux** pour l'honneur qu'ils me font d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail de thèse. Vous représentez à vous deux l'étendue de ce champ très large de la recherche qui a suscité une vraie passion chez moi. De la psychiatrie et l'addictologie à la psychologie et aux neurosciences, des addictions à une substance aux addictions comportementales. Je vous remercie pour le temps que vous m'accordez pour juger ce travail de thèse.

Je remercie enfin l'ensemble des autres membres de ce jury de thèse pour l'honneur qu'ils me font d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur **Guillaume Sescousse**, dont je suis, avec enthousiasme et curiosité, le travail depuis des années. Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury en tant qu'examineur.

A Monsieur le Professeur **Éric Bui**, dont l'arrivée à Caen a ouvert de nouvelles perspectives de collaborations fructueuses tant en recherche qu'en clinique. Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury en tant qu'examineur.

A Madame la Professeure **Hélène Beaunieux**. Hélène, tu es là depuis les origines de tout cela. J'ai encore le souvenir très épisodique de notre première rencontre à Cyceron en C124. D'une énergie et d'un enthousiasme inépuisable, ta connaissance de la recherche et de la neuropsychologie des addictions a été très enrichissante. J'espère que l'avenir nous donnera l'occasion de projets partagés. Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury en tant qu'examinatrice.

## **Aux membres de mon comité de suivi de thèse**

Je remercie Monsieur le Professeur Olivier Cottencin pour son enseignement lors de mon stage interCHU à Lille, qui n'a fait que confirmer mon inclination pour l'Addictologie et la carrière universitaire, et pour tous ses conseils avisés et son soutien depuis, à toutes les étapes. Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail en intégrant mon comité de suivi de thèse. Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude. J'en profite pour remercier à travers vous le CUNEA et ses membres pour leurs conseils, leur enthousiasme communicatif, mais aussi leur confiance.

Je remercie Madame la Maitresse de Conférences Jessica Mange d'avoir accepté de participer à mon comité de suivi. Merci pour ta bienveillance et ton regard enthousiaste. Les années passant nous avons eu l'occasion de discuter de nombreux projets, j'espère que l'avenir nous donnera l'occasion de les concrétiser. Sois assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

## **À l'équipe d'Addictologie et aux partenaires du CHU de Caen**

Je remercie toute l'équipe du service d'Addictologie du CHU de Caen pour son accueil et son enthousiasme passionné quand j'y suis passé comme interne. Un des semestres les plus mémorables de mon internat, qui a fondé tout ce qui a suivi, jusqu'à cette thèse. Merci de m'avoir fait découvrir et tomber amoureux de l'addictologie. Merci au Professeur François Vabret d'avoir permis à un tel service de voir le jour et de se développer, et de m'avoir ouvert la voie universitaire. Merci à Paul, Virginie et Anne Cécile pour votre enseignement clinique. Le temps et les années ont passé depuis. Certains nous ont quitté et nous manquent beaucoup. D'autres sont encore là, et continuent à faire voguer le navire dans la tempête. Merci à toutes et tous ! Merci aux nouveaux arrivants qui permettent d'envisager l'avenir avec enthousiasme, Juliette, Matteo, et Nathalie. Merci à Karine et Patricia, nos deux vigies, fidèles au poste, et figures de l'humanisme qui rend l'addictologie si particulière. Merci à Anne pour son regard affuté et son humour mordant, il te reste encore un peu de travail pour m'amener sur le divan. Merci à Céline, pour tout, la liste est tellement longue que je m'étendrai dans la partie suivante. Merci à Béatrice et à toute l'équipe infirmière, aide-soignant et ASH, dont il serait difficile de nommer chaque membre : vous m'avez beaucoup appris pendant toutes ces années. Merci à tous les internes que nous avons eu la chance d'accueillir ces six dernières années, votre curiosité et votre professionnalisme ont forgé une partie de l'enseignant que j'essaie de devenir.

Merci aux patients rencontrés pendant ces 6 ans, pour leur confiance, et les retours qui m'ont permis de m'améliorer dans ma pratique. Il me reste encore tellement à apprendre.

Merci à tous les services avec qui nous avons pu mettre en place des partenariats pour améliorer la prise en charge des patients, le SSR Korian de IFS pour le parcours

cognitif (notamment Angel et Hélène et Mme Martinez), et le protocole Alcostim, le service et les équipes de Psychiatrie du CHU pour la prise en charge des pathologies duelles, des jeunes patients PEP (clin d'œil particulier à Sophie Meunier qui a failli réussir à m'exfiltrer de l'addicto), et bientôt du TDAH, le service d'Hépatogastro-entérologie du CHU et celui d'ORL, le service MPR et à travers lui tout le GRAPAS, bien sûr l'équipe de tabacologie pour nos longues discussions à refaire les politiques de santé publique, à l'équipe des urgences du CHU et notamment l'équipe de psy avec qui j'ai toujours autant de plaisir à venir faire des gardes, l'équipe d'Addictovigilance. A tous les soignants du CHU de Caen et de France, et à toutes celles et ceux de la « première ligne », (et de toutes les lignes d'ailleurs) qui ont tenu bon dans la sombre période de pandémie qui a marqué la fin de cette thèse.

### **Aux équipes de recherche U1077 et U1237**

Je remercie au Professeur Francis Eustache et à la Docteure Béatrice Desgranges pour m'avoir fait confiance en m'acceptant au sein de l'unité U1077 où j'ai eu la chance de côtoyer des chercheurs d'exception.

A l'équipe Alcool, qui m'a montré le concret de la recherche scientifique, rigoureuse, et le sens du travail d'équipe. Ces années avec vous m'ont forgé plus que vous ne pouvez l'imaginer. Et les liens professionnels ont laissé la place à des liens d'amitié.

Anne Lise, au-delà de ton rôle de directrice de thèse, c'est celui de cheffe d'équipe que je veux saluer. Capitaine d'un drôle de bateau dont les matelots ont chacun leur propre parcours, leurs propres idées et leurs propres aspirations, dirigés vers un but commun, matelots qui vont parfois voguer bien loin, avant de revenir. Comme la thèse, l'équipe a traversé des moments douloureux, mais tu as toujours su nous réunir et nous motiver. Quitte à sortir des déguisements improbables aux soirées de Noël, du saucisson sur une plage, un barbecue dans le jardin, ou à nous faire faire de la randonnée (de la randonnée, quoi...). Tes valeurs humaines sont à la hauteur de tes compétences d'enseignante et de chercheuse. Je ne peux que me réjouir d'avoir le privilège et la chance de continuer à travailler avec toi.

Alice, tu pourrais être dans de nombreuses catégories de ces remerciements. A la fois co-étudiante de master, co-doctorante, co-investigatrice, co-auteure, collègue, co-speaker, et bientôt co-enseignante, mais aussi et surtout amie et colocataire par intermittence. Impossible de résumer ces 6 dernières années en quelques lignes. Merci pour ton écoute, ta présence, ta générosité, ton optimisme, ta sincérité et ta passion dans tout ce que nous avons partagé et avons encore à partager. Tu es bien la seule personne au monde à avoir assez de force de persuasion pour me faire me baigner intégralement dans la Manche. Je suis infiniment heureux de pouvoir continuer à travailler avec toi, et d'avoir gagné ton amitié.

Shail, le Bobby Fisher de SPM 5 à 12, le schtroumpf farceur de Ciceron, le grand manitou des DATA EMI, qui m'a ouvert les portes du monde de la neuroimagerie (ou plutôt l'escape game de la neuroimagerie). Avec toi aussi, de questions bêtes en bug évitable, de tableau blanc en chtwing bien sonore, je suis passé d'une appréhension un peu timide devant ta maîtrise des logiciels, à une amitié solide qui ne s'embarrasse parfois même plus de mots. La liste de nos projets pour l'avenir, tant personnels (non, je n'achèterai pas de Ferrari) que professionnels, ne tiendrait même pas dans les pages de ce volume, et c'est très bien ainsi.

Céline, tu m'avais déjà impressionné quand j'étais interne. Ton duo avec Coralie m'avait laissé ébahi. J'ai découvert avec vous deux la neuropsychologie, un monde complètement inconnu pour moi, qui m'a ouvert des perspectives vertigineuses dans ma pratique clinique. J'ai pu admirer ces six dernières années ton professionnalisme sans faille, ton courage, ta très grande humanité. Tu es pour moi un modèle à suivre dans l'approche des patients, notamment ceux qui présentent des troubles cognitifs. J'ai énormément appris auprès de toi, tant en clinique que dans les enseignements partagés (même les hybrides). Tu as aussi été d'un grand soutien pendant toutes ces années, en plus d'être une vraie influenceuse décoration d'intérieur. Promis, le vélo c'est pour cette année !

Laurent, tu m'as réconcilié avec la biochimie, j'ai même révisé le Cycle de Krebs. Je suis très content que tu aies officiellement rejoint l'équipe. Ton humour et ton engagement hospitalo-universitaire m'inspirent.

Anastasia et Alexandrine merci pour nos échanges durant ces années, qui ont contribué à élargir ma vision de la recherche sur l'alcool.

Pauline, tu n'es pas là depuis longtemps, mais l'avenir est plein de promesse, craving et insula, rien de mieux pour faire un cocktail (sans alcool) à la fois explosif et savoureux. Je suis ravi de pouvoir travailler avec toi sur ces sujets.

A tous les participants du Journal Club, et ils sont nombreux et d'un peu partout, merci pour la très grande richesse de nos échanges. Hélène et Ludivine merci pour tout ce que vous avez fait pour l'équipe alcool. Merci aussi pour votre confiance dans les enseignements que nous partageons. Mathilde, tu as suivi cette thèse de près, au gré des nombreux rendez-vous avec Anne Lise. C'est toujours un plaisir d'échanger avec toi.

Merci à tous les étudiants qui ont participé aux protocoles de l'équipe (Angéline et Najlaa notamment, mais aussi les étudiants en STAPS ayant contribué à APAddicto). Merci aux patients et aux participants des différents protocoles pour l'aide inestimable qu'ils nous ont apporté.

A l'équipe-dont-le-nom-fait-encore-l'objet-de-cogitations-et-de-fulgurances pour son accueil. Après s'être côtoyés pendant des années nous voici ensemble pour un avenir plein de promesses. Heureux de retrouver ceux que je connais déjà, parfois depuis

longtemps, notamment Géraldine (6 ans de colocation de bureau, ça marque. Merci pour ton soutien), Gaël, Julie et Robin, et de découvrir les autres.

Ces années ont aussi permis de belles rencontres : Anaïs, Marie-Sonia, Claire, Clémence, Maëlle, Alison, et Mélanie. Même quand la distance s'est allongée, les liens persistent. Merci aussi à tout le staff de Cyceron, notamment l'équipe Imagerie. Merci aux doctorants, post-doctorants, étudiants, chercheurs, ingénieurs, psychologues, secrétaires pour votre accueil et pour tout le travail (et les pauses) réalisé ensemble.

## **A l'UFR et à l'université**

Je remercie les Professeur.e.s Perrine Brazo, Sonia Dollfus, Pascal Delamillieure et Fabian Guénolé pour leurs enseignements lorsque j'étais interne, et pour m'avoir accueilli dans l'équipe universitaire de Caen. Merci pour votre soutien et votre énergie dans la mise en place des réformes et des enseignements. Merci à Céline et Christine pour votre aide tout au long de ces six années.

Merci à l'équipe de l'UFR Santé pour son soutien, en premier lieu à Mr le Doyen Touzé, et à tous les enseignants motivés et enthousiastes, mais aussi à Madame Berthelin, Monsieur Villain, et Madame Curto. Merci à Madame Le Bourhis de l'école doctorale.

Merci à toute l'équipe pédagogique et administrative du d'Addictologie de Caen et à tous les étudiants qui y ont participé et qui l'ont enrichi par leurs retours et leurs expériences.

Merci à tous les étudiants que j'ai eu la chance d'accompagner dans leur formation, leur cursus, leurs stages et/ou leurs travaux écrits, et qui pour la plupart sont déjà ou seront mes collègues de demain. La liste est longue et j'ai peur d'en oublier. Pour la FST, Jérôme Solène et Louise les 3 éclairées, Nathalie, Côme, Enrico, Alexandre, Arnaud, Edgar, Quentin. Et tous les internes passés dans le service depuis 2016, qu'ils soient psychiatres (Gersende, Vianney, Rémi, Mathilde), médecins de santé publique (Laure-Marine), médecin de santé au travail (Charlotte, Morgane), médecins généralistes (Alexis et Pierre ma team Pipos Bimbos, Justine, Émilie, Gaëlle, Antoine, Arthur, Anaëlle) ou hépato-gastro-entérologues (Claire, François, Louise). Les étudiants de Médecine, de STAPS, de Pharmacie, des différents DU, licences et masters.

Merci à tous les internes qui se sont investis dans l'associatif caennais, notamment toi, Charles. Vous êtes une vraie source d'innovation pédagogique et d'amélioration des parcours de formation. Vous pourrez compter sur mon soutien et ma disponibilité.

## A mes amis

A Louise , mon Hermione du Nord, maitresse des potions et flacons, détentrice du grand retourneur de temps, amie de cœur, d'âme et de synapses, ensemble pour conquérir la connaissance du cerveau. Merci pour ton amitié, ton intelligence, ta sensibilité à fleur de peau, ton courage exemplaire, ta générosité et ton humanité. Je suis heureux que nos chemins continuent à s'entrecroiser. Merci d'avoir relu avec attention ce travail et pour les réflexions partagées.

*“Tell me one last thing,” said Harry. “Is this real? Or has this been happening inside my head?”. Dumbledore beamed at him, and his voice sounded loud and strong in Harry’s ears even though the bright mist was descending again, obscuring his figure. “Of course it is happening inside your head, Harry, but why on earth should that mean that it is not real?”*

A mes « copains d'abord », je ne compte même plus les années, ni les anniversaires, photos, voyages, fêtes, ni les bonnes et moins bonnes nouvelles, ni les piscines, jac', ou descentes à ski. Nous avons grandi et vieilli ensemble, depuis le lycée pour certains (pas d'anecdotes, promis), depuis la fac pour d'autres, et encore après pour ceux qui nous ont rejoint. Bruno, Clém, Claire, Jérôme, Sandra, Thomas, Antonin, Judith, Héléna, Thibault, Cécile, Gautier, Hélène, Bastien, et Julien et Benjamin bien-sûr. Puis est arrivée l'armada de bébés, qui deviennent peu à peu de grandes filles et de grands garçons. Élisabeth, Léa, Lucie, Mathéo, Chloé, Emy, Adèle, Lou Polly, Ulysse, Alban. Merci de me donner la chance d'être votre ami, d'être une famille de cœur, merci pour votre soutien, même quand je sors un f\*ing macbook pour bosser au lieu de skier ou que je grogne comme je sais si bien le faire. Et merci d'avance pour tous les bons moments que nous avons encore à passer ensemble.

A Aryana, Emilie, et Lorraine, pour votre amitié sans faille.

A mes anciens co-internes caennais et lillois, devenus des amis malgré la distance pour certains : Maxime, Pierre, Camille, Élodie, Mathilde, Yousra, Laura, Olivier.

A Wilhem, toujours présent, et à travers lui, à toutes celles et ceux de Renaissance.

A Vincent et Clément pour votre amitié, pour tous les bons moments passés ensemble, pour nos longues discussions autour de la musique et de la politique.

Aux belles rencontres des réseaux sociaux, et surtout à Julien le pâtissier, merci pour ta joie de vivre communicative, ta gourmandise, ton courage et ta générosité. Je suis heureux d'être ton ami.

## A ma famille

A ma famille qui m'a toujours soutenu dans les moments les plus durs.

A mes parents, toujours présents, soutenant, de toutes les manières possibles, même quand j'ai décidé de faire une deuxième thèse (drôle d'idée). Vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui, m'avez construit et forgé, ouvert sur le monde et sur l'autre, par vos passions, vos caractères, votre générosité, et votre humanisme.

A ma sœur, si courageuse et passionnée. Merci pour ton soutien tant logistique qu'affectif pendant ces années, qui nous aussi ont permis de nous rapprocher, de nous retrouver. Nous continuerons le chemin, ensemble.

*Pocahontas : Mais Grand-mère Feuillage, quel est le droit chemin ? Et comment savoir où il se trouve ? Grand-mère Feuillage : Ta mère m'a posé exactement la même question. Pocahontas : C'est vrai ? Qu'est-ce que tu lui as dit ? Grand-mère Feuillage : Que nous devons écouter. Tous les esprits du monde veillent sur toi et vivent dans la terre, l'eau, le ciel et si tu les écoutes, ils te guideront.*

A mon frère, qui est sans doute celui qui a le plus entendu parler de cette thèse et des 6 années nécessaires à son accomplissement, de toutes les difficultés, moments de doutes, velléités d'abandon. Mais aussi des fulgurances et autres eurêka. Je n'aurais pas réussi à aller au bout sans toi. Tu es sans doute aussi content que moi que cela soit presque fini. Reste à achever la tienne. Et à construire l'avenir. A Benjamin, je n'aurais pas pu imaginer meilleur fiancé pour mon frère, et pourtant la barre était haute. Merci pour ton amitié et ton soutien, tes idées, ta combativité, ta loyauté.

A Moumoune, Moustache et Squat. Vos câlins ne sont pas oubliés. Sirius, Berlioz et Rémus ont pris la suite.

A ma grand-mère Marie-Paule, pour son énergie et son enthousiasme débordant. Ton soutien tout au long de ces interminables études a été très précieux. A mes autres grands-parents, qui ne sont malheureusement plus présents. A mes oncles, tantes, cousins, grand-oncles et grande-tantes. A mon autre famille de cœur. Didier, Manou, Françoise, Alain, et Françoise. Vous m'avez offert une deuxième famille et des frères et sœurs (et maintenant beaux-frères, belles-sœurs, neveux et nièces) en bonus : Claire, Anne-Laure, Vincent, Simon, Elise.

A la Normandie qui m'a adopté, ses verts paysages, ses biscuits et sa crème fraîche, sa côte et ses coucher de soleil.

A la musique, à l'opéra, au théâtre sans qui rien se serait (la liste serait trop longue mais je ne peux pas ne pas citer l'orchestre de Caen).

Aux équipes du CRISCO et du CNRTL pour leurs indispensables dictionnaires dont je suis devenu addict. A Alexandra Elbakyan et son engagement pour une science ouverte.

Cette thèse est un travail universitaire mais, comme souvent, aussi une véritable tranche de vie. Six années de travail intense, d'apprentissage d'une extrême richesse, partagées entre l'hôpital, la fac et le labo. Six années qui ont vu d'heureuses nouvelles et des drames, et de très nombreuses rencontres. Impossible de lister toutes celles et ceux que j'aimerais citer (j'ai déjà été bien long). A vous tous, Merci !





# ABREVIATIONS ET ACRONYMES

---

ACTH : Adrenal CorticoTrophic Hormone  
ADH4 : Alcool déshydrogénase 4 digestive  
ALDH : Acétaldéhyde déshydrogénase  
AMPA : alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate  
ANOVA : ANalyses Of VAriance  
ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament  
APA : American Psychiatric Association  
ARS : Agence régionale de santé  
AUD : Alcohol Use Disorder (i.e. trouble de l'usage d'alcool TUAL)  
AUDIT : Alcohol Use Disorder Identification Test  
BDI : Beck Depression Inventory  
BEARNI : Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments  
BIS : Barratt Impulsiveness Scale  
CB1et 2 : Récepteurs cannabinoïdes 1 et 2  
CHRU : centre hospitalier régional universitaire  
CHU : centre hospitalo universitaire  
CIM : Classification Internationale des Maladies  
CLERS : Comité Local d'éthique pour la Recherche en Santé  
COVID : Coronavirus disease  
CYP 2E1 : cytochrome P450 2E1  
DRD2 : Dopamin Receptor D2  
DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association  
Américaine de Psychiatrie  
DTI : Imagerie du tenseur de diffusion  
FPA : Free Physical Activity  
GABA : acide gamma-aminobutyrique  
HC : healthy control (sujet sain)  
HPA : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien  
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
IRM(f) : Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle)  
MATTIS : Mattis Dementia Rating Scale

MEOS : microsomal ethanol oxidizing system  
MMS : Mini Mental State  
MNI : Montréal Neurological Institute  
NIDA : National Institute on Drug Abuse  
NMDA : récepteurs N-méthyl-D-aspartate  
OCDS : Obsessive-Compulsive Drinking Scale  
OFC : Cortex Orbito-Frontal  
OFDT : Observatoire Français des Drogues et de la Toxicomanie  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
SK : syndrome de Korsakoff (en anglais KS)  
STAI A et B : State-Trait Anxiety Inventory  
STAPS-APAS : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives -  
spécialisation Activité Physique Adaptée et Santé  
TCC : thérapie cognitive et comportementale  
TDAH : trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité  
TEP-FDG : Tomographie par émission de positon au fluorodéoxyglucose  
TMT : Trail Making Test  
TUAL : Trouble de l'Usage d'ALcool  
UPPS : UPPS Impulsive Behavior Scale  
VMPC : Cortex préfrontal ventromédial  
VS : Volontaire Sain  
WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale  
3T : 3 Tesla



# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1	Prévalence de l'usage d'alcool dans 195 pays ou territoires	4
Figure 2	Consommation moyenne d'alcool par jour dans 195 pays ou territoires	5
Figure 3	Distribution de la quantité d'alcool consommée dans l'année en France en 2017	6
Figure 4	Indicateurs de consommation d'alcool selon l'âge en France métropolitaine en 2017	7
Figure 5	« L'alcool ! Voilà l'ennemi »	17
Figure 6	« Études sur le vin », Louis Pasteur	18
Figure 7	Distribution de cidre en école primaire en France en 1956	20
Figure 8	Métabolisme de l'éthanol	24
Figure 9	Verres standards d'alcool	25
Figure 10	Actions de l'alcool dans l'aire tegmentale ventrale	28
Figure 11	Systèmes de neurotransmetteurs dans le cerveau et fonctions principales	29
Figure 12	Perte d'années d'espérance de vie en bonne santé liée à l'alcool	37
Figure 13	Repères de consommation d'alcool à moindres risques	39
Figure 14	Effets recherchés dans la consommation de substance psychoactive	44
Figure 15	Potentiel addictogène de différentes substances psychoactives	45
Figure 16	Consommation d'alcool au cours des 12 derniers mois en France en 2017	47
Figure 17	Retentissement des consommations sur l'individu et son entourage	48
Figure 18	Approche catégorielle du diagnostic de l'usage problématique d'alcool	52
Figure 19	Approches catégorielles et dimensionnelles du TUAL	55
Figure 20	Trajectoire de la maladie addictive issue de la vidéo « Nuggets »	62
Figure 21	Altérations des différentes composantes comportementales dans les addictions	64
Figure 22	Systèmes de neurotransmission impliqués dans le circuit de la récompense	65
Figure 23	Représentation anatomique du circuit fronto-cérébelleux	74
Figure 24	Illustration du circuit fronto-cérébelleux et du circuit de Papez	74
Figure 25	Représentation anatomique du Circuit de Papez	75
Figure 26	Modèle triadique des addictions	87
Figure 27	Proximité sémantique du terme "Impulsif"	92
Figure 28	Design d'une tâche de Stop Signal Reaction Task	104
Figure 29	Design d'une tâche de Go-No go	105
Figure 30	Design d'une tâche de réactions en série à choix multiples	106
Figure 31	Spirale descendante de l'addiction	116
Figure 32	Modèle allostatique de l'addiction : de l'impulsivité à la compulsivité	120
Figure 33	Systèmes neurobiologiques impliqués dans l'impulsivité et le TUAL	123
Figure 34	Design expérimental du protocole ALCOBRAIN/ALCOSLEEP	156
Figure 35	Design expérimental du protocole APAddicto	158
Figure 36	Synthèse des principaux résultats du travail de thèse	284
Figure 37	Hypothèses causales dans la pathologie duelle	289
Figure 38	Trajectoire du TUAL et hypothèses causales de la pathologie duelle	298
Figure 39	Molécule utilisées ou envisagées dans le traitement du TUAL, et mécanismes d'action	331

Tableau 1 Évolution et description des critères diagnostiques d'abus, de dépendance et de TUAL \_ 57

Tableau 2 Critères d'inclusion et de non-inclusion des protocoles ALCOBRAIN et ALCOSLEEP \_\_ 155

# TABLE DES MATIERES

---

<b>1. Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>2. Cadre théorique</b>	<b>13</b>
<b>2.1. Alcools</b>	<b>15</b>
2.1.1. Alcool et humanités à travers les âges	15
2.1.1.1. Des vertus et du vice : de la Préhistoire à l'ère moderne	15
2.1.1.2. Abord médical de la consommation d'alcool	20
2.1.2. De la consommation à l'addiction	22
2.1.2.1. Une molécule simple aux effets complexes	22
2.1.2.2. Usage simple : sans risque ou à moindre risque ?	35
2.1.2.3. Du plaisir au besoin : usage, mésusage, dépendance	40
2.1.3. Synthèse	59
<b>2.2. Approche neuroscientifique du Trouble de l'Usage d'Alcool</b>	<b>61</b>
2.2.1. Composante motivationnelle	64
2.2.2. Composante affective et émotionnelle	66
2.2.3. Composante cognitive	69
2.2.4. Modèles neurocognitifs des addictions	77
2.2.4.1. Modèle des processus doubles	78
Le système impulsif	80
2.2.4.2. Modèle triadique	85
2.2.5. Synthèse	89
<b>2.3. Impulsivités</b>	<b>91</b>
2.3.1. Définitions	93
2.3.2. Modèles d'impulsivité et modalités d'évaluation	95
2.3.2.1. Évaluation subjective et modèles de personnalité	95
2.3.2.2. Apport des neurosciences et évaluation objective de l'impulsivité	102
2.3.3. Substrats cérébraux de l'impulsivité	108
2.3.3.1. Impulsivité et neurotransmission	109
2.3.3.2. Impulsivité et structures cérébrales	111
2.3.4. Impulsivité, et trouble de l'usage d'alcool	115
2.3.4.1. Une histoire clinique souvent commune	115
2.3.4.2. Substrats cérébraux de l'impulsivité dans le TUAL	118
2.3.4.3. Modèle allostatique de l'addiction	119
2.3.5. Synthèse	121
<b>2.4. Prise en soin biopsychosociale du Trouble de l'Usage d'Alcool</b>	<b>123</b>
2.4.1. Modalités de la prise en soin addictologique	124
2.4.2. Enjeux de la prise en soin	125
2.4.2.1. Enjeux généraux : accès aux soins et prévention de la rechute	125
2.4.2.2. Freins à la prise en soin et cibles thérapeutiques innovantes	127
2.4.3. L'activité physique comme traitement intégratif innovant	131
2.4.3.1. Caractéristiques du traitement idéal	131
2.4.3.2. Intérêt de l'activité physique dans le Trouble de l'Usage d'Alcool	132
2.4.4. Synthèse	142
<b>2.5. Problématique générale et objectifs</b>	<b>145</b>
2.5.1. Problématique	145
2.5.2. Objectifs et hypothèses	147

<b>3. Partie expérimentale</b>	<b>151</b>
<b>3.1. Méthodologie générale</b>	<b>153</b>
3.1.1. Protocoles ALCOBRAIN et ALCOSLEEP	153
3.1.2. Protocole APADDICTO	156
<b>3.2. Études de thèse</b>	<b>161</b>
3.2.1. Étude 1: Multi-method assessment of impulsivity in severe alcohol use disorder: relationship with executive abilities and psychopathological status?	161
3.2.2. Étude 2: Neuroimaging examination of impulsivity in severe alcohol use disorder: a triadic model perspective	205
3.2.3. Étude 3: Supervised and personalized physical activity during alcohol withdrawal in hospitalized patients with severe alcohol use disorder	243
<b>4. Discussion générale</b>	<b>281</b>
<b>4.1. Synthèse des résultats</b>	<b>283</b>
<b>4.2. TUAL sévères et impulsivité : Apports théoriques</b>	<b>285</b>
4.2.1. L'impulsivité et le TUAL comme une pathologie duelle ?	286
4.2.1.1. Relations causales entre impulsivité et TUAL	288
4.2.1.2. Trajectoires de l'impulsivité dans le TUAL	296
4.2.2. Proposition de modélisation de l'impulsivité dans le TUAL	304
<b>4.3. Enjeux méthodologiques</b>	<b>307</b>
4.3.1. Évaluer les patients TUAL	307
4.3.1.1. Validité interne	307
4.3.1.2. Validité externe	309
4.3.2. Évaluer l'impulsivité dans le TUAL	312
4.3.2.1. Forces et failles de l'évaluation subjective	312
4.3.2.2. Impulsivité subjective <i>versus</i> impulsivité objective	319
4.3.3. Opérationnalisation de l'impulsivité dans le TUAL	322
<b>4.4. Implications cliniques</b>	<b>327</b>
4.4.1. Approche biomédicale	329
4.4.2. Approche psychocomportementale	332
4.4.3. Approche socio-environnementale	335
<b>4.5. Limites et perspectives de recherche</b>	<b>337</b>
<b>4.6. Conclusion</b>	<b>339</b>
<b>5. Références bibliographiques</b>	<b>343</b>
<b>6. Annexes</b>	<b>391</b>
A. BIS-10	393
B. BIS-11	394
C. UPPS	395
D. UPPS version courte	398
E. Curriculum vitae	399
F. Autres articles et ouvrages publiés	407
G. Articles et ouvrages en collaboration	409







# 1. INTRODUCTION GENERALE

---



L'alcool accompagne l'histoire de l'Humanité depuis ses origines (Blass, 2015). Encore aujourd'hui, il tient une place particulière dans les pratiques culturelles françaises et dans le monde (Richard et al., 2019). Alors que le volume moyen d'alcool pur consommé chaque année a diminué de 26,9 litres par habitant à 11,7 litres sur les cinquante dernières années, la consommation d'alcool cause toujours de considérables conséquences sanitaires et sociales (Richard et al., 2019). Au niveau mondial, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 4% la prévalence de l'addiction à l'alcool, qui serait responsable de plus de 3 millions de morts évitables par an (World Health Organization et al., 2018).

La consommation d'alcool reste importante en France en comparaison du reste du monde (Figure 1 et 2). Elle y représente la seconde cause de mortalité évitable après la consommation de tabac (Bonaldi & Hill, 2019). En 2016, 47 millions de français âgés de 11 à 75 ans avaient déjà consommé de l'alcool au cours de leur vie dont 43 millions au cours des 12 derniers mois (Richard et al., 2019). Le Baromètre de Santé Publique France, enquête probabiliste transversale par téléphone, a déterminé que 86,6% des français de 18 à 75 ans avaient consommé de l'alcool dans l'année, 22% avaient expérimenté au moins une ivresse dans l'année, et 10% consommaient quotidiennement (Richard et al., 2019).

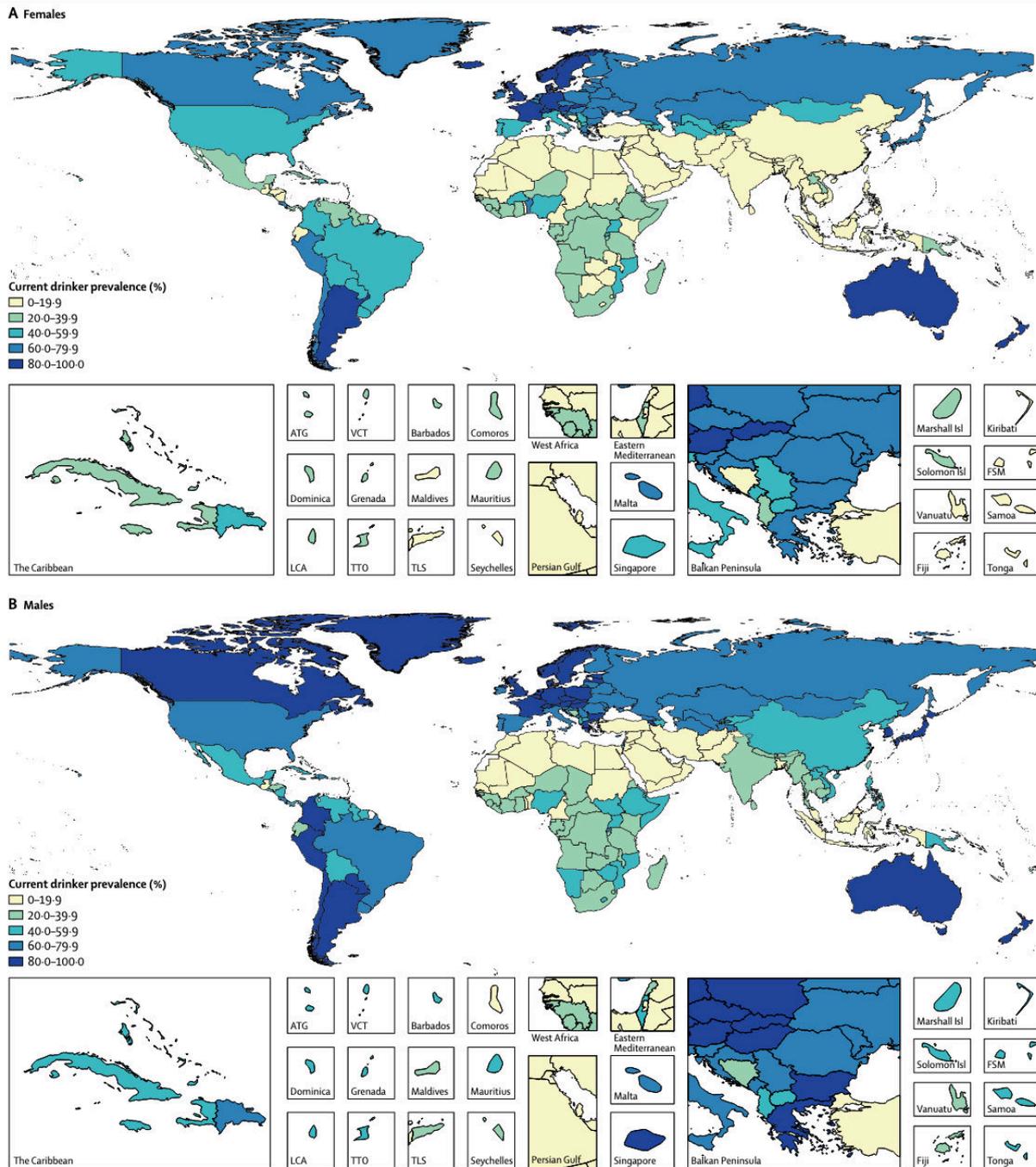


Figure 1 Prévalence standardisée pour l'âge de l'usage d'alcool chez les femmes (A) et les hommes (B) en 2016 dans 195 pays ou territoires. L'usage d'alcool est défini comme la consommation d'alcool au moins 1 fois dans les 12 derniers mois (Griswold et al., 2018).

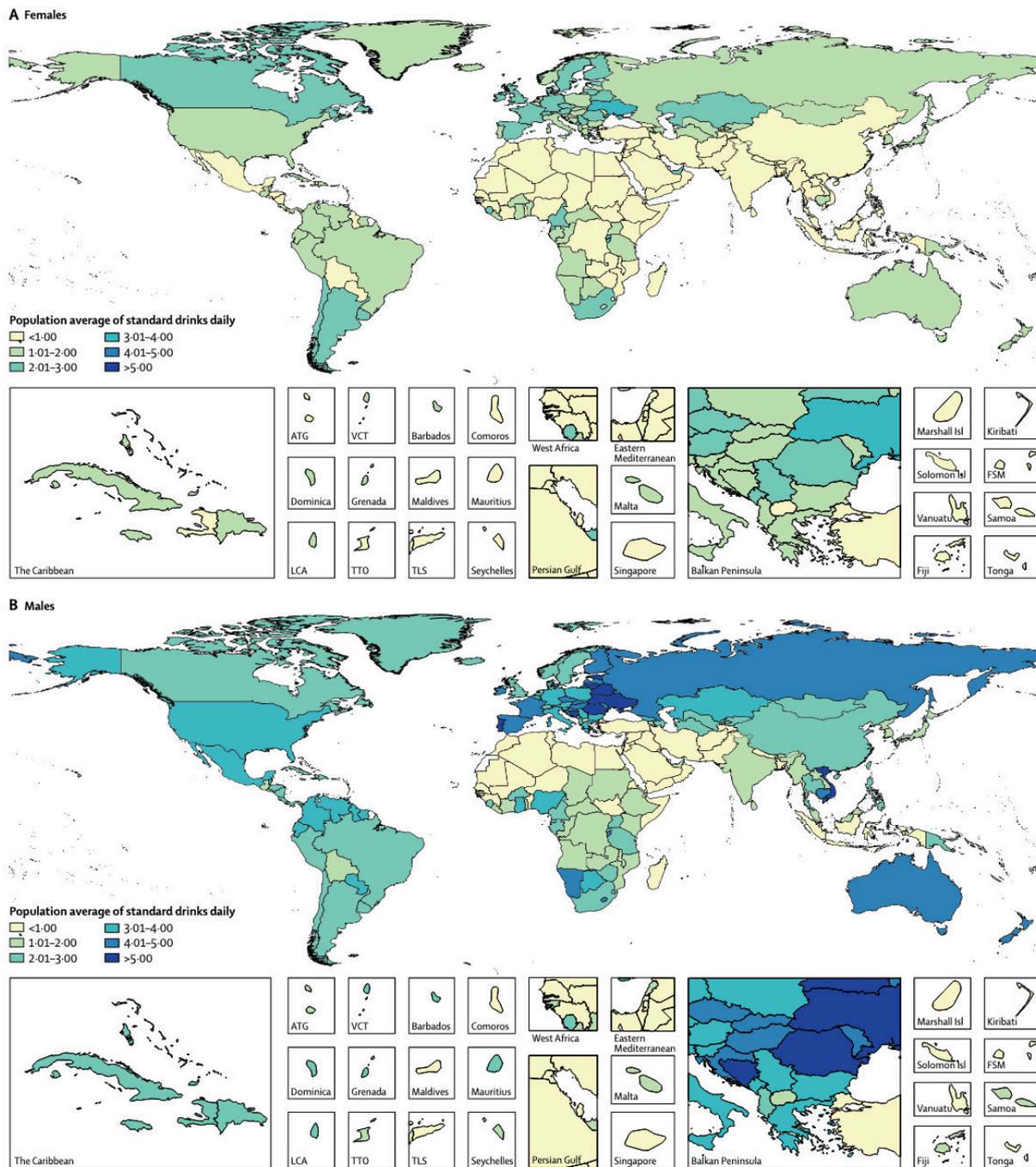


Figure 2 Consommation moyenne d'alcool par jour (en nombre d'unité équivalente à 10g d'alcool pur), standardisée pour l'âge, chez les femmes (A) et les hommes (B) en 2016 dans 195 pays ou territoires.

L'usage d'alcool est défini comme la consommation d'alcool au moins 1 fois dans les 12 derniers mois (Berg et al., 2015; Evren et al., 2012; Kozak et al., 2019; Lejuez et al., 2010; Perry & Carroll, 2008; Shin et al., 2012)(Griswold et al., 2018).

La consommation se révélait toutefois très hétérogène : 10% des consommateurs d'alcool étaient responsables de la consommation de 58% de l'alcool vendu (Richard et al., 2019) (Figure 3). Il existait aussi une modification des modalités de consommations en fonction de la tranche d'âge (Figure 4). En 2020, plus de 20% des 18-75 ans dépassaient les repères de consommation à moindre risque proposés par Santé Publique France, et cela concernait même plus de 30% des hommes (contre 15% des femmes) (Andler et al., 2021).

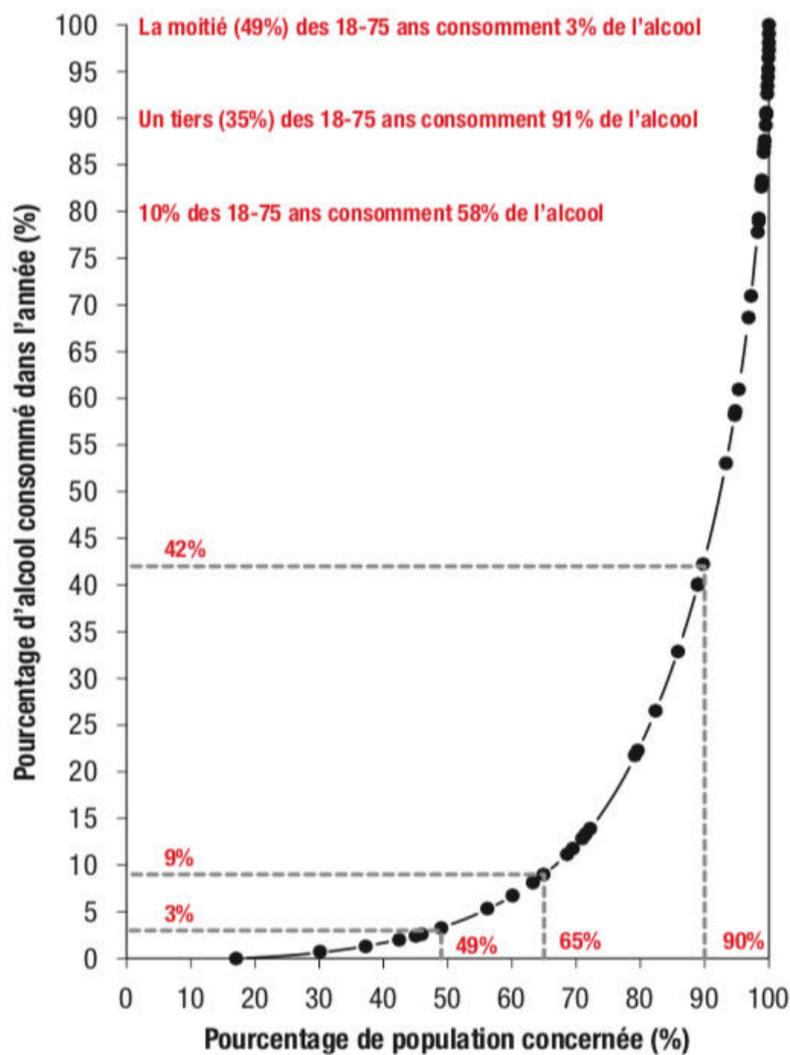


Figure 3 Distribution de la quantité d'alcool consommée dans l'année parmi les 18-75 ans en France métropolitaine en 2017 (Richard et al., 2019)

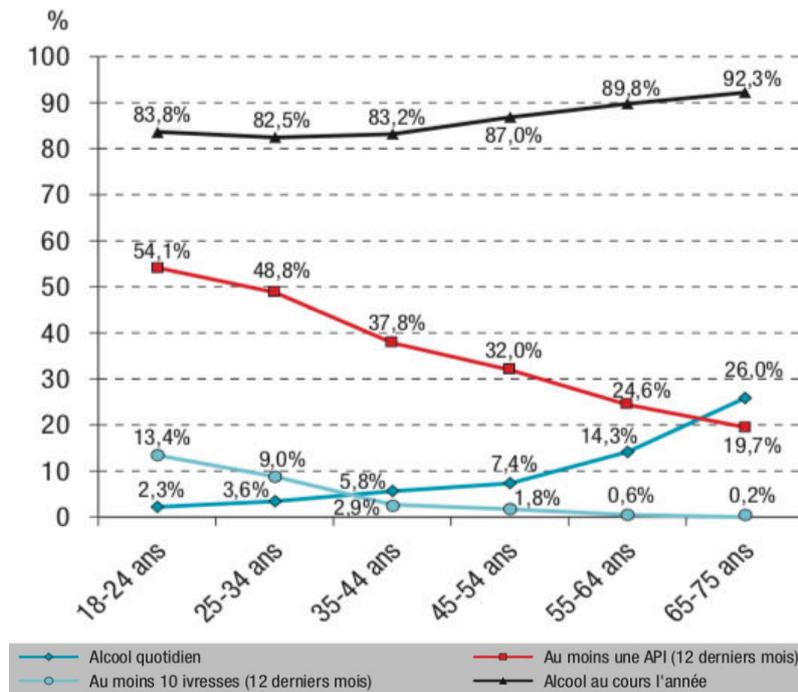


Figure 4 Indicateurs de consommation d'alcool selon l'âge en France métropolitaine en 2017 (Richard et al., 2019)

La prise en soin de l'addiction à l'alcool est complexe et marquée par un important taux de rechute (Société Française d'Alcoologie, 2015). On considère que 40 à 80% des patients souffrant d'addiction à l'alcool rechuteront dans l'année avec les outils thérapeutiques actuellement disponibles (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012; Weisner et al., 2003). Cette statistique peut dérouter, mais elle rappelle surtout le caractère chronique de la maladie addictive. La prise en soin de l'addiction nécessite le plus souvent plusieurs épisodes de soins, entrecoupés de rechutes qui signent la nécessité de réajuster les soins, comme pour le diabète de type 1, l'hypertension artérielle ou l'asthme dont les taux de « rechute » sont dans le même ordre de grandeur que l'addiction (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012). Les différentes tentatives pour améliorer les soins se sont heurtées à la grande

hétérogénéité des patients souffrant d'addiction, tant en termes de profils de consommation que de symptomatologie clinique et comportementale.

Les neurosciences, la neuropsychologie et la psychiatrie proposent une perspective de l'addiction à l'alcool et de la rechute en donnant des clés de compréhension de cette hétérogénéité. Elles permettent d'identifier et de caractériser des facteurs de vulnérabilité ou des biomarqueurs potentiels du risque de rechute comme l'impulsivité (Czapla et al., 2015), le craving (Fatseas et al., 2015), ou le profil d'atteintes neuropsychologiques et cérébrales (Oscar-Berman et al., 2014; Zahr, 2014). Ces facteurs ont un impact direct sur le pronostic des patients, sur leur autonomie, et sur leur capacité à bénéficier des prises en charge proposées (N. Cabé et al., 2016). L'absence de prise en compte des conséquences négatives des consommations associée à la propension à des prises de décisions impulsives rapides et non planifiées et à une perte de contrôle sur la consommation d'alcool et sur le craving caractérisent l'addiction à l'alcool. L'impulsivité joue un rôle clé aussi bien dans la mise en place de l'addiction à l'alcool que dans son maintien (Perry & Carroll, 2008), et semble en partie liée au fonctionnement cognitif. L'impulsivité subjective, c'est à dire évaluée par les patients eux-mêmes, présente l'intérêt de refléter la perception que les patients ont de leur fonctionnement. Toutefois, ces liens restent à préciser, tout comme les substrats cérébraux de l'impulsivité dans l'addiction à l'alcool. Une meilleure compréhension des mécanismes neurobiologiques responsables de la vulnérabilité à l'addiction, et à la rechute, permettrait de développer des cibles thérapeutiques plus efficaces. Les traitements actuels de l'addiction à l'alcool, pharmacologiques comme non pharmacologiques, ne montrent qu'une efficacité limitée et peu de nouveaux traitements ont émergés dans les recommandations internationales ces dix dernières

années (Campbell et al., 2018; Nutt et al., 2021). L'élaboration de nouvelles thérapies personnalisées est un enjeu d'avenir crucial (Campbell et al., 2018). Parmi les stratégies prometteuses, on peut citer l'activité physique (Hallgren et al., 2018). Toutefois les modalités précises d'application de cette stratégie sont encore à préciser afin de pouvoir l'intégrer aux recommandations de bonnes pratiques.

L'objectif de cette thèse était donc 1) de préciser les liens entre impulsivité autoévaluée et fonctionnement exécutif chez les patients souffrant d'une addiction sévère à l'alcool, 2) d'en préciser les substrats cérébraux, et 3) d'évaluer l'effet d'un outil thérapeutique non médicamenteux innovant, l'activité physique adaptée, sur l'impulsivité et d'autres facteurs liés à la rechute. Nous poserons tout d'abord le cadre théorique de l'usage et du mésusage d'alcool, des mécanismes à l'origine des addictions, et des conséquences des consommations. Puis nous aborderons les approches neurocognitives du trouble de l'usage d'alcool (TUAL). Ensuite, nous explorerons le concept d'impulsivité et ses liens avec le TUAL. Enfin, nous envisagerons l'activité physique comme une thérapie innovante potentielle de cette pathologie. Dans la partie expérimentale, nous exposerons les modalités des protocoles de recherche ALCOBRAIN et ALCOSLEEP d'où sont issues les deux premières études présentées dans ce travail, puis le protocole APADDICTO qui a donné lieu à la troisième étude de cette thèse. Enfin, l'ensemble des données recueillies et analysées seront confrontées à la littérature et discutées dans une dernière partie qui proposera des perspectives cliniques et expérimentales dans l'abord neuropsychologique de l'impulsivité et de l'addiction à l'alcool.







## 2. CADRE THEORIQUE

---



## 2.1. ALCOOLS

### 2.1.1. ALCOOL ET HUMANITES A TRAVERS LES AGES

---

#### 2.1.1.1. Des vertus et du vice : de la Préhistoire à l'ère moderne

Les êtres vivants, et notamment les mammifères, entretiennent avec l'alcool une relation ancienne. Une étude de paléo-génétique a ainsi pu identifier l'apparition, il y a 10 millions d'années, d'une nouvelle forme beaucoup plus active de l'enzyme ADH4 (alcool déshydrogénase digestive) chez l'ancêtre commun des hommes, des chimpanzés et des gorilles. Cette modification correspondrait au changement de mode de vie de cet ancêtre, d'arboricole à terrestre, et lui aurait alors permis d'accéder à la nouvelle source de nourriture que constituaient les fruits fermentés tombés au sol ([Rømer Thomsen et al., 2018](#))(Carrigan et al., 2015). Il existe des traces préhistoriques de consommation humaine d'alcool, avant même l'avènement de la sédentarisation et de l'agriculture par *Homo Sapiens* (Blass, 2015). L'alcool était alors produit par des techniques de fermentation primitives en laissant des céréales broyées, de l'eau, du miel, ou des fruits à l'air libre. C'est autour de 9000 ans avant notre ère que *Homo Sapiens* développera des méthodes de fermentation dirigée (cidre, vin, bière), de macération (liqueur de pomme ou de poire), puis plus tard encore la distillation (calvados, whisky, vodka) (Crocq, 2007; Goullé & Guerbet, 2015). La distillation permet d'obtenir des boissons très fortement titrées en alcool, favorisant l'ivresse (Sournia, 1987).

Rapidement, la production et la consommation d'alcool sont l'objet de tentatives de régulation, même si la substance reste licite dans la plupart des cultures et civilisations

(Crocq, 2007). Le code d'Hammourabi, rédigé -1750 ans avant Jésus-Christ, punit ainsi de mort par noyade quiconque tenterait de couper la bière avec de l'eau tout en réglementant les lieux où la consommation d'alcool était permise. L'Égypte antique a laissé, par ses hiéroglyphes, des conseils de modération, tout comme l'Ancien Testament. La loi de Sparte, comme l'Islam plus tard, au nom de l'impuissance de la raison devant la force du désir, proscriit les conduites d'alcoolisation. Le législateur athénien cherche plutôt à enseigner aux citoyens comment s'adonner à la boisson sans s'y perdre. La sagesse serait non pas de se dérober mais de s'accoutumer au plaisir pour s'en rendre maître (Rosso, 2012). Au début du XXe siècle, des mouvements de tempérance traversent l'Europe occidentale et entraînent une baisse significative de la consommation d'alcool. Ces mouvements culminent avec la Prohibition aux États-Unis entre les deux guerres mondiales (1920-1933) et dans certains pays d'Europe du Nord (Carton, 2021; Crocq, 2007). Plus récemment encore, les politiques publiques initiées en période de pandémie COVID ont amené à certaines mesures locales de prohibition de l'achat et de la consommation d'alcool par des autorités préfectorales, arrêtés rapidement annulés devant les risques associés à des sevrages d'alcool brutaux et inopinés. Cette trajectoire historique a contribué à construire une image ambiguë de la consommation d'alcool, élixir et remède recherché, ou poison qui ruine l'âme jusqu'à la figure de l'alcoolique, ivrogne, objet de crainte, de rejet et de stigmatisation (Figure 5).



Figure 5 « L'alcool ! Voilà l'ennemi »  
 Affiche dessinée par Frédéric Christol (1850-1933)

Paradoxalement, la consommation d'alcool a longtemps conservé, et conserve encore en partie aujourd'hui, dans l'imaginaire collectif, des vertus médicinales ou nutritionnelles réelles ou alléguées (anesthésique, analgésique, antiseptique, antiémétique, stimulant,...) (Rosso, 2012) au point d'appartenir à la pharmacopée et à l'alimentation. Issue de l'ouvrage « Études sur le vin, ses maladies, causes qui les provoquent, procédés nouveaux pour le conserver et pour le vieillir » (Figure 6), la fameuse citation de Louis Pasteur « le vin peut-être à bon droit considéré comme la plus saine, la plus hygiénique des boissons » en est une bonne illustration. Le vin coupé d'eau était à l'époque vraisemblablement plus sûr que l'eau non potable contenant des pathogènes.

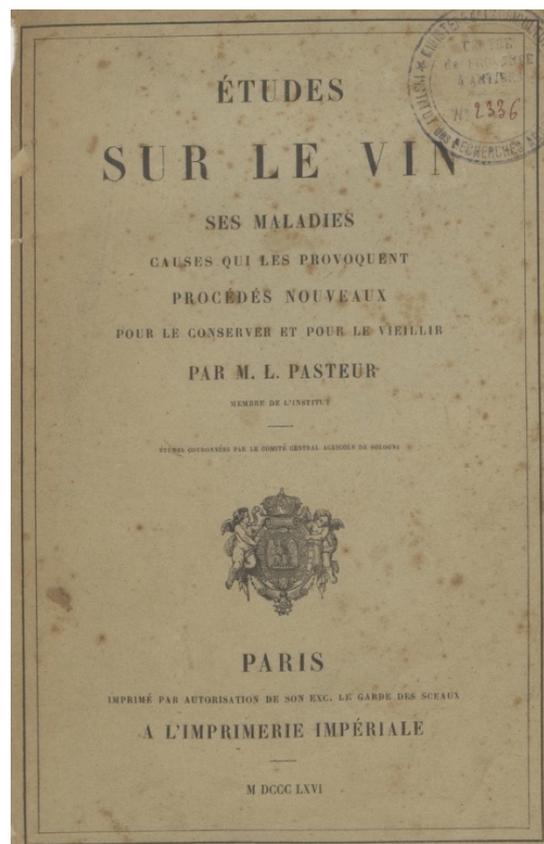


Figure 6 Couverture du livre « Études sur le vin, ses maladies, causes qui les provoquent, procédés nouveaux pour le conserver et le vieillir », Louis Pasteur (Gallica.bnf.fr)

Plus récemment, une revue a souligné le rôle de l'alcool comme outil de dopage cognitif chez les étudiants (Carton, Cabé, et al., 2018). Ainsi, alors qu'au cours de l'histoire l'alcool est tour à tour renvoyé à la morale et à la justice, ou revêtu a contrario d'une dimension mystique et sacrée, ou même parfois paré de vertus (Rosso, 2012), certains pointent très tôt les dangers de sa consommation pour la santé. En 1954 Pierre Mendès-France, alors chef du gouvernement, crée le Haut Comité d'Étude et d'information sur l'alcoolisme. Alors que jusqu'ici de l'alcool était largement distribué aux enfants (Figure 7), il décrète la distribution d'un verre de lait à l'heure de la récréation dans toutes les écoles avec pour objectif d'améliorer l'état nutritionnel des enfants et de lutter contre l'alcoolisme infantile. Cette mesure, taxée d'électoraliste pour un élu de Normandie, sera suivie en 1956 d'une interdiction de la distribution dans les écoles aux enfants de moins de 14 ans, au grand dam de certains parents. Il faudra toutefois attendre 1981 pour que cette mesure soit élargie aux lycées. L'eau devient « la seule boisson hygiénique recommandable à table ». Dans les cantines scolaires, il n'est servi aucune boisson alcoolisée, « même coupée d'eau » (Plesse, 2016).



*Figure 7 Distribution de cidre en école primaire en France en 1956  
(Keystone France)*

### **2.1.1.2. Abord médical de la consommation d'alcool**

L'impact d'une consommation excessive d'alcool est évoqué dès l'Antiquité. Aristote liste ainsi les symptômes du sevrage d'alcool et souligne le caractère délétère de l'ingestion d'alcool pendant la grossesse (Crocq, 2007). Il faut toutefois attendre 1784 pour que Benjamin Rush, médecin reconnu et signataire de la déclaration

d'indépendance des États-Unis d'Amérique, alerte plus largement sur les dangers de cette substance et remet en cause ses bienfaits supposés. Dans son « Enquête sur les effets des alcools forts sur l'esprit et le corps humain », il conceptualise les effets de la consommation chronique et excessive d'alcool en s'appuyant sur le modèle du saturnisme. L'alcool est alors considéré comme un poison. Bien que toujours nimbés de considérations morales, les comportements d'alcoolisme accèdent au statut de maladie évolutive, responsable d'« habitudes détestables » qui en appelaient d'autres comme « le désœuvrement, le jeu, l'esprit querelleur, les courses de chevaux, le mensonge et la grossièreté, l'escroquerie et le vol, le parjure, les cambriolages et le meurtre ». Rush propose des stratégies de désintoxication par éloignement du milieu habituel. C'est le médecin suédois Magnus Huss qui introduit en 1849 la notion d'alcoolisme, qui se substitue au terme d'ivrognerie alors en vigueur (Sournia, 1987). Kraepelin, pionnier de la psychiatrie moderne, publia les premières données psychométriques sur l'influence du thé et de l'alcool au début des années 1890. À la suite de ses travaux, il arriva à la conclusion que l'alcoolisme chronique provoquait des lésions cérébrales corticales qui entraînaient un déclin cognitif permanent, recherches qui le menèrent à évoquer dans ses mémoires « l'exemple résolu d'une abstinence personnelle » (Carton, 2021; Géraud, 2007).

Dans les années 50 et 60, le psychiatre français Pierre Fouquet dessine, lui, les contours du concept d'apsychognosie (Moins, 2010) : « ce néologisme désigne un état psychopathologique spécifique résultant de l'action lytique de l'alcool sur le cerveau. Cette organisation psychique spéciale s'installe lentement à l'insu de l'individu qui ne peut pas s'en plaindre. Elle est souvent assez discrète pour rester compatible avec une apparence de normalité. Elle évolue lentement sur un mode mineur et, pour tout

dire, infraclinique. ». Le malade alcoolique est, pour Fouquet, celui qui a perdu la liberté de s'abstenir de boire. L'alcool, qui avait longtemps constitué une part du salaire ouvrier, ou même la collation des écoliers, devient alors un problème de santé publique.

Jellinek donne, dans les années 60, une définition de l'alcoolisme qui intègre les concepts de maladie, de dépendance, et propose une vision globale et sociale du trouble (Jellinek, 1960). En s'appuyant sur cette nomenclature, Edwards et Gross définirent en 1976 le syndrome de dépendance à l'alcool marqué par la perte de contrôle sur la consommation, le différenciant de l'usage nocif (Edwards & Gross, 1976).

## **2.1.2. DE LA CONSOMMATION A L'ADDICTION**

---

### **2.1.2.1. Une molécule simple aux effets complexes**

#### **Pharmacocinétique**

La molécule d'alcool éthylique, ou éthanol, est obtenue à partir de la fermentation du sucre ou la distillation. En phase liquide, elle est volatile, incolore et miscible à l'eau. Grâce à sa faible masse molaire, l'alcool diffuse facilement dans les différents tissus du corps humain et est, de par sa très grande hydrosolubilité, capable d'interagir avec la membrane cellulaire (Bordet et al., 2019).

L'éthanol est usuellement ingéré par voie orale. L'absorption de l'éthanol se fait par diffusion passive à 20% dans l'estomac et à 80% dans l'intestin grêle, puis il est distribué dans les tissus fortement vascularisés comme le cerveau, les poumons et le

foie. La prise alimentaire concomitante ou le degré d'alcool éthylique de la boisson peuvent moduler l'absorption digestive (Goullé & Guerbet, 2015; M. C. Mitchell et al., 2014). D'autres voies ont toutefois été décrites (respiratoire, cutanéomuqueuses) afin de précipiter l'effet psychoactif (Bersani et al., 2015; Goullé & Guerbet, 2015; Stogner et al., 2014).

La plus grande partie de l'éthanol (85 à 95%) est détoxifiée au niveau hépatique grâce au métabolisme oxydatif hépatocytaire en deux étapes transformant l'alcool en acétaldéhyde puis en acétate (Figure 8). L'acétate est ensuite catabolisé en AcétylCoA en dehors du foie dans une réaction qui libère du dioxyde de carbone et de l'eau. Lorsque cette voie est saturée, des voies accessoires de détoxifications sont mobilisées : la voie des mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP 2E1) dans les hépatocytes centro-lobulaires, anciennement appelée *microsomal ethanol oxidizing system* (MEOS), et la voie de la catalase. La voie MEOS entraîne par ailleurs la production de radicaux libres hépatotoxiques (Bordet et al., 2019; Carton, 2021).

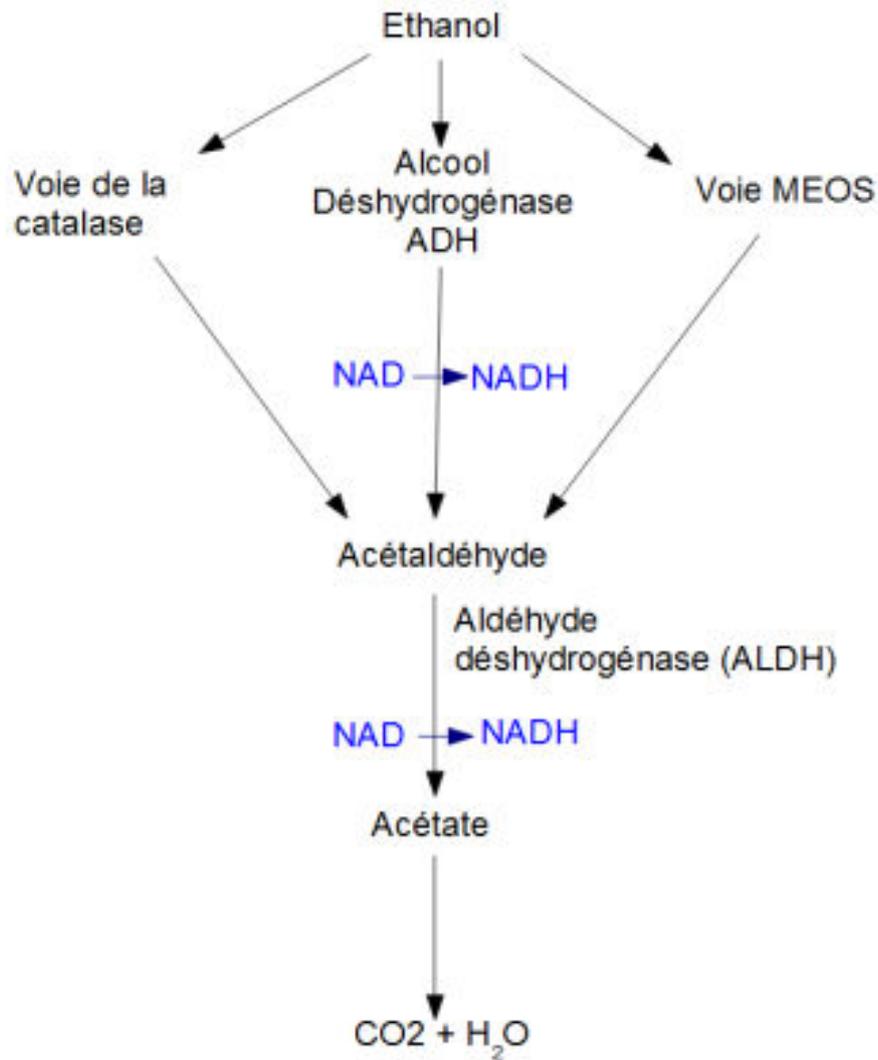


Figure 8 Métabolisme de l'éthanol (INSERM Expertise collective, 2003). MEOS : voie microsomale (Cytochrome P450)

Il existe également, de manière anecdotique, des voies non oxydatives de métabolisation au niveau du système nerveux central et du cœur (formation d'esters éthyliques ou de phosphatidyléthanol). Enfin, 5 à 15% de l'éthanol est éliminé directement, sans avoir été dégradé, par l'urine, la salive, le lait maternel, la sueur, les larmes et l'air expiré. C'est cette élimination par l'air expiré qui permet l'utilisation de dispositifs d'éthylométrie. La quantité d'éthanol présente dans 1mL de sang correspond à la quantité contenue dans 2100mL d'air expiré.

Le terme d'alcool est aussi employé par métonymie pour désigner toute boisson qui contient de l'éthanol. Par simplicité, nous préférons le terme alcool au terme éthanol dans le reste du manuscrit. Une boisson alcoolisée est définie par son degré d'alcool : un cidre à 5° contient 5% d'éthanol pur. La quantité d'alcool pur contenue dans une boisson dépend donc à la fois de son degré d'alcool et de son volume. L'évaluation de la consommation d'alcool se fait en unité ou en verre standard d'alcool. Chaque unité ou verre standard contient 10g d'alcool pur (Santé publique France & Institut national du cancer, 2017). Par obligation légale, les verres standards sont ceux classiquement servis dans les débits de boisson (bars, restaurants, etc.) (Figure 9). La masse d'alcool est égale au volume de boisson multiplié par le degré d'alcool en volume et pas la densité de l'alcool soit 0,8. Par exemple, une bière de 0,25 litre à 5 degrés contient :

$$0,25 \times 0,8 \times 5/100 = 0,01 \text{ kg} = 10 \text{ grammes soit 1 unité d'alcool}$$



Figure 9 Verres standards d'alcool

Ainsi, la quantité d'alcool contenue dans une bière de 50cL à 10° (4 unités standard) équivaut à celle d'un verre ballon de 10cL de vin à 12°, et à 4 fois la quantité d'alcool

d'une bière de 25cL à 5° (1 unité standard). Il faut toutefois noter que la valeur en grammes d'alcool d'une unité standard varie selon les pays. Ainsi, une unité d'alcool contient 14g d'alcool pur aux Etats-Unis et 13,5 au Canada, 12 en Suisse, 11 en Allemagne et au Portugal, 10 en Italie et en Espagne, 8 au Royaume-Uni et en Islande, etc. (Santé publique France & Institut national du cancer, 2017).

## **Pharmacodynamie**

L'alcool est une substance psychoactive, c'est à dire qu'elle est capable de passer la barrière hémato-encéphalique et de modifier par action directe le fonctionnement cérébral et psychique (Bordet et al., 2019; INSERM Expertise collective, 2003, 2021; Stahl, 2015). Ses mécanismes d'action neurobiologiques sont multiples et complexes, encore partiellement expliqués (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015). A l'inverse d'autres substances psychoactives, l'alcool n'a pas de récepteurs spécifiques dans le cerveau mais agit directement ou indirectement sur de nombreuses cibles. L'alcool module notamment l'activité dopaminergique, GABAergique, glutamatergique, sérotoninergique, nicotinique, opioïdérique, cholinergique, et cannabiniergique (Figure 10). En phase aigüe, ses effets sont doubles et opposés : un effet psychostimulant et un effet dépressur, dépendants de la quantité d'alcool présente dans le sang.

Pour des alcoolémies faibles à modérées, l'alcool a un effet stimulant prédominant qui s'accompagne d'une désinhibition (exécution rapide des tâches, sensation factice de facilité, mais taux d'erreurs accru, augmentation de la sensation de sécurité et de l'estime de soi, diminution du sentiment de ridicule), d'une excitation psychomotrice

(ébrioité, loquacité et incoordination motrice), et souvent d'une euphorie (rire facilité, bien-être) qui convergent vers un accroissement du sentiment de liberté (INSERM Expertise collective, 2003, 2021). À des alcoolémies plus importantes, l'alcool a un effet dépresseur prédominant. Il entraîne une perturbation des fonctions motrices (équilibre et coordination notamment), une diminution des capacités d'attention, des réflexes et de la vitesse de réaction, des troubles de l'élocution et de la perception, un effet anesthésiant et de la somnolence, des vertiges, des nausées et des vomissements (INSERM Expertise collective, 2003, 2021).

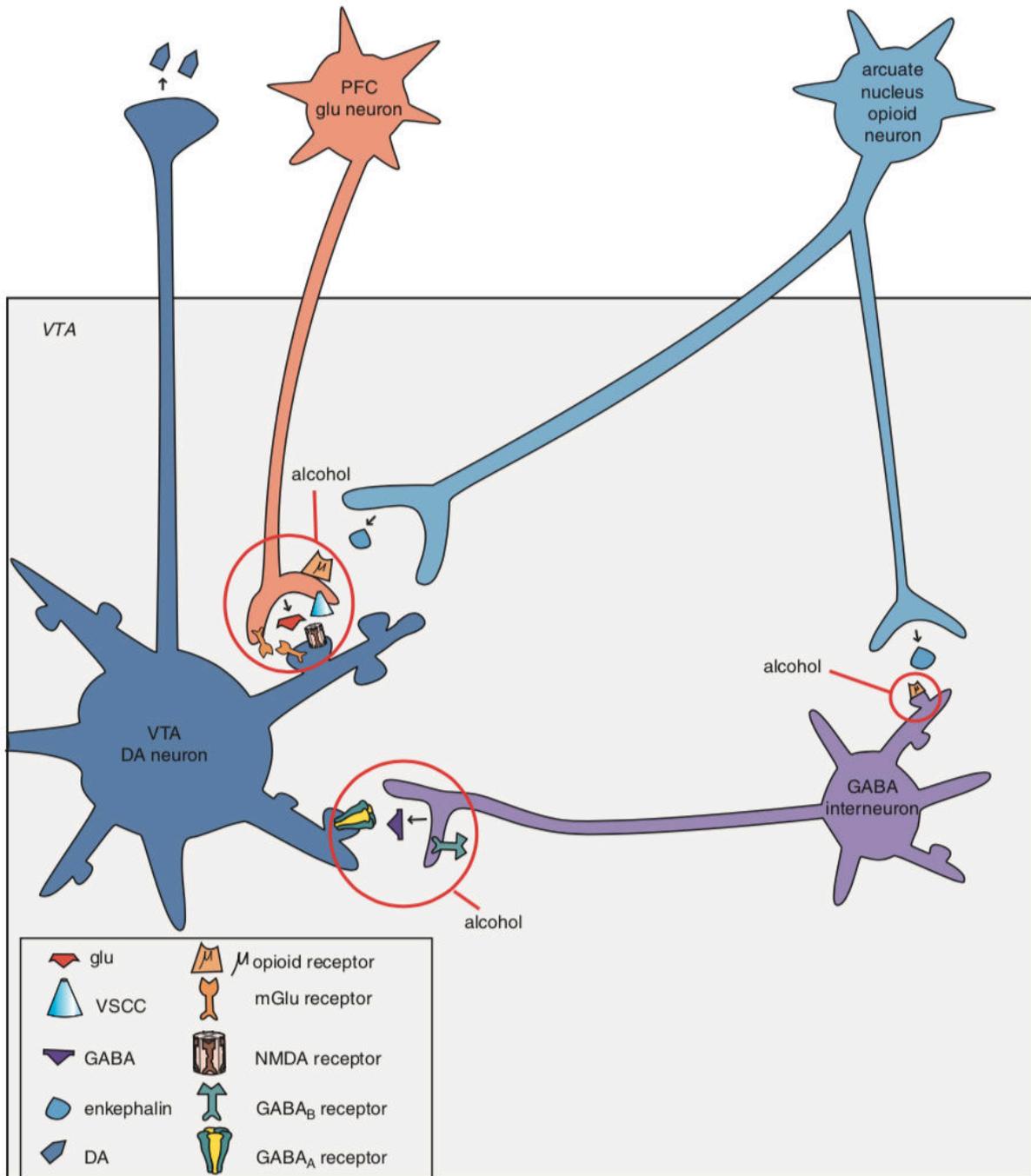


Figure 10 Actions de l'alcool dans l'aire tegmentale ventrale (Stahl, 2015).

L'alcool agit directement sur les récepteurs  $\mu$  ou provoque la libération d'opioïdes endogènes tels que l'enképhaline. L'action des opioïdes endogènes sur les récepteurs  $\mu$  provoque une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens. L'alcool agit également au niveau des récepteurs du glutamate présynaptiques et des canaux calciques voltage-dépendants présynaptiques pour inhiber la libération de glutamate. Il augmente aussi la libération de GABA en bloquant les récepteurs GABA<sub>B</sub> présynaptiques et par des actions directes ou indirectes sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>.

## Système GABAergique et glutamatergique

Lors d'une consommation aiguë, l'alcool module l'activité des systèmes GABA et glutamate (Figure 11). Il en résulte un effet dépressur du système nerveux central expliquant la sédation, les troubles d'équilibre (ataxie cérébelleuse) et la survenue d'un possible « coma éthylique » (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015). La consommation d'alcool suscite en effet une stimulation de la libération de GABA (blocage récepteurs GABA-B présynaptiques et action directe ou indirecte sur les récepteurs GABA A). Le GABA cible principalement des interneurons, c'est-à-dire des neurones qui contrôlent par leur fonction inhibitrice les potentiels d'action des neurones auxquels ils sont liés. Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau mais, paradoxalement, il peut devenir excitateur lorsqu'un interneurone GABA est connecté à un autre interneurone GABA. Ce dernier voit son activité réduite ce qui réduit ses capacités d'inhibition.

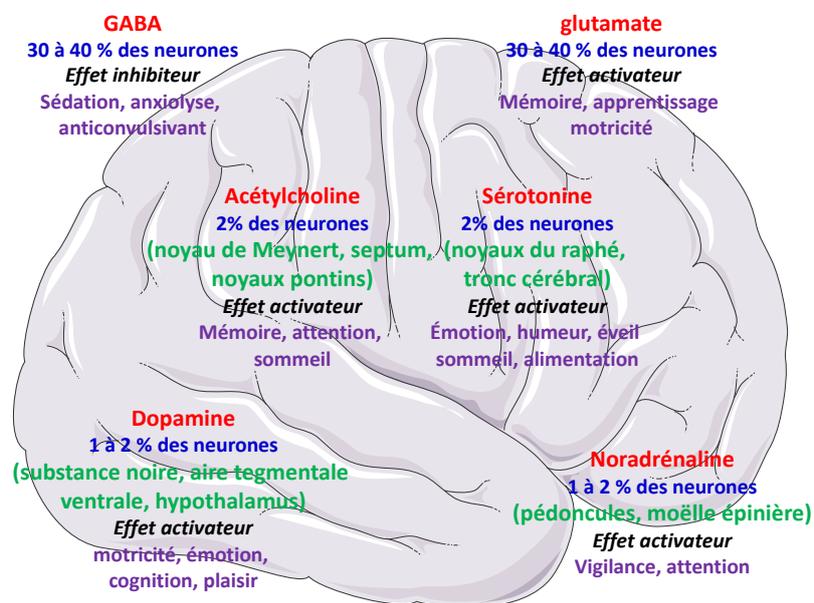


Figure 11 Répartition des différents systèmes de neurotransmetteurs dans le cerveau et fonctions principales (Bordet et al., 2019)

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015). Il est responsable à lui seul de plus de 70% de l'ensemble des transmissions synaptiques. L'alcool inhibe les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate (AMPA), ce qui suscite une diminution de libération de glutamate et de l'effet de glutamate en post-synaptique (Begleiter & Porjesz, 1999; Bordet et al., 2019; Stahl, 2015). La réduction d'activité est très rapide après une consommation d'alcool et est dépendante de l'alcoolémie. Paradoxalement, si un neurone à glutamate est connecté à un autre neurone par le biais d'un interneurone GABA, le glutamate va activer l'interneurone qui libérera le GABA qui inhibera du neurone en aval. Le glutamate se comporte alors, indirectement, comme un inhibiteur.

### ***Système dopaminergique***

L'alcool entraîne la libération de dopamine en agissant indirectement sur les neurones à dopamine (diminution du frein inhibiteur GABAergique qui s'exerce normalement sur eux par un effet GABA excitateur paradoxal et par un effet glutamatergique inhibiteur paradoxal). La dopamine est un neurotransmetteur présent dans le cerveau et dans le système nerveux du tube digestif. Dans le système nerveux central, elle est principalement présente dans 3 voies : 1) méso-limbique, de l'aire tegmentale ventrale au noyau accumbens, 2) méso-corticale, de l'aire tegmentale ventrale au cortex préfrontal, 3) nigro-striée, de la substance noire au striatum. Les neurones à dopamine jouent un rôle majeur dans les processus de motivation, de mémorisation et de récompense mais aussi dans le contrôle moteur. Les récepteurs de la dopamine sont couplés à une protéine G. La stimulation des récepteurs D1 par la dopamine entraîne, via la protéine G, la formation d'un second messager. Celui-ci

active une enzyme qui modifie les propriétés de plusieurs protéines du neurone. Ainsi la dopamine exerce de multiples effets sur les neurones cibles comme la facilitation de fonctions synaptiques ou l'expression de certains gènes. A l'inverse, un des effets des récepteurs D2 est de diminuer la production du second messager. Globalement, la stimulation des récepteurs D1 exerce un effet facilitateur de l'activité des neurones cibles, alors que la stimulation des récepteurs D2 a un effet inhibiteur. Comme les récepteurs D1 et D2 sont le plus souvent situés sur des neurones différents, la dopamine exerce une activité modulatrice très fine en ajustant l'équilibre de l'activité de ces différentes populations de neurones notamment au niveau du striatum.

### ***Système sérotoninergique***

L'alcool augmente la libération de sérotonine par un mécanisme non encore identifié (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015). La sérotonine est un neurotransmetteur synthétisé à partir du tryptophane. Dans le cerveau cette synthèse est réalisée dans les noyaux du raphé qui ont des projections dans tout le cortex et dans les structures limbiques comme l'hippocampe, l'amygdale, le striatum. Dans le cerveau, la sérotonine intervient dans de nombreux processus moteurs et cognitifs (cycle veille-sommeil, vigilance, mémoire, douleur, anxiété...) mais surtout dans la gestion de l'humeur, de la dépression et de l'impulsivité et de l'agressivité. Une baisse de la sérotonine est associée à une baisse de l'humeur.

### ***Système opioïdergique***

L'euphorie et l'analgésie associées à la prise d'alcool sont médiées par les récepteurs mu par action directe de l'alcool ou par stimulation de la synthèse et de la libération d'opiacés endogènes ( $\beta$ -endorphine, enképhaline) (Belleville & Cristini, 2000; Bordet

et al., 2019; Stahl, 2015). L'augmentation du tonus opioïdérique renforce les effets de l'alcool. Les récepteurs opioïdes mu sont surtout présents dans le thalamus, le striatum et l'aire tegmentale ventrale. Les récepteurs delta sont surtout dans le cortex et le striatum. Les récepteurs kappa sont principalement dans le cortex, l'hypothalamus, le striatum et l'aire tegmentale ventrale. L'activation des récepteurs mu induit un effet renforçant très puissant, responsable des propriétés addictives des opiacés. L'activation des récepteurs delta et kappa a des effets émotionnels opposés, positifs (euphorie, anxiolyse, antidépresseur pour delta) ou négatifs (dysphorique et dépressogène pour kappa) (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015).

### ***Système cannabinoïdique***

Les endocannabinoïdes (anandamide et le 2-arachidonoylglycerol notamment) sont naturellement produits par l'organisme, où ils agissent sur les mêmes récepteurs que le delta9-tétrahydrocannabinol, principale molécule active du cannabis (Colombo et al., 2005). La consommation d'alcool augmente la concentration d'endocannabinoïdes notamment d'anandamide (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015). Le récepteur CB1 est responsable des effets psychotropes des endocannabinoïdes. Il est présent dans de nombreuses régions du cerveau parmi lesquelles les ganglions de la base dont le striatum, l'hippocampe, le système limbique, le cortex, le cervelet, l'hypothalamus. Sa densité est particulièrement élevée dans les ganglions de la base et le cervelet, et explique les effets inhibiteurs des endocannabinoïdes sur la motricité et la coordination. Elle l'est aussi dans l'hippocampe, ce qui participe aux atteintes cognitives et notamment mnésiques de la consommation chronique de cannabis. Les récepteurs CB1 sont principalement situés sur les terminaisons pré-synaptiques des neurones GABAergiques, mais aussi glutamatergiques, cholinergiques et opioïdériques.

L'activation des récepteurs CB1 par les endocannabinoïdes entraîne une réduction de libération de nombreux neurotransmetteurs dont le GABA, le glutamate, la sérotonine et l'acétylcholine. Lorsque les récepteurs CB1 sont localisés sur un neurone GABA dont la fonction est d'inhiber l'activité des neurones en aval, leur activation va inhiber le neurone GABA inhibiteur et la conséquence sera une activation des neurones en aval. Par ce mécanisme d'inhibition de l'inhibiteur, les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale sont activés par la fixation d'endocannabinoïdes aux récepteurs CB1.

### ***Système cholinergique***

L'acétylcholine est un neurotransmetteur naturellement présent dans l'organisme (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015). L'alcool a une action directe sur les récepteurs à l'acétylcholine, différente selon leur composition. Il active ceux qui sont particulièrement sensibles à la nicotine, et inhibe ceux qui sont peu sensibles à la nicotine, ce qui pourrait expliquer les relations croisées entre alcool et tabac. Les neurones cholinergiques ont de nombreuses projections vers le thalamus, l'hypothalamus et l'aire tegmentale ventrale. Ils comprennent également des neurones de la base du cerveau antérieur qui innervent le cortex cérébral et l'hippocampe, ainsi que des interneurons du striatum. Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine interviennent dans de nombreux processus comme le contrôle des mouvements, le cycle sommeil/éveil, l'anxiété, la douleur, l'attention et la mémoire. Les neurones cholinergiques projetant vers l'aire tegmentale ventrale sont connectés aux neurones dopaminergiques qui portent des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. Par leur biais, l'alcool stimule les neurones dopaminergiques et augmente la libération de dopamine.

## **Neuroadaptation : tolérance et sevrage**

Lors d'un usage régulier d'alcool, un phénomène neuroadaptatif, appelé tolérance, se met en place (Bordet et al., 2019; INSERM Expertise collective, 2003, 2021; Reynaud et al., 2016; Stahl, 2015). La tolérance correspond à une diminution de l'effet d'une substance psychoactive sur le cerveau à la suite d'une exposition antérieure. Elle est à différencier de la résistance à une substance psychoactive qui renvoie à une différence de sensibilité entre deux individus pour obtenir le même effet lors d'une exposition identique. La tolérance passe notamment par une modification de la fonction, de l'expression et de la localisation des récepteurs GABA-A (diminution de la densité), et une augmentation de densité et une hyperexcitabilité des récepteurs NMDA. Elle permet de compenser l'effet dépressur aigu de la consommation d'alcool. La tolérance fonctionnelle aux effets de l'alcool peut se faire sans modification de la vitesse d'élimination de l'alcool (même si la vitesse d'élimination est augmentée chez les gros buveurs), et n'empêche en rien sa toxicité. Des mécanismes de neuroadaptation similaires touchent les autres systèmes de neurotransmission, de manière directe ou indirecte (via le système GABA Glutamate) ce qui participe à leur désensibilisation.

Lors du sevrage, le déséquilibre des tonus GABAergique et glutamatergique va entraîner une hyperexcitabilité (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015). Ces effets excitateurs et neurotoxiques expliquent les effets délétères d'un sevrage brutal d'alcool à court terme (tremblements, crises d'épilepsie, delirium tremens) et à long terme. Cette hyperexcitation va aussi toucher le système nerveux sympathique adrénergique, et causer des signes neurovégétatifs (tachycardie, hypertension artérielle, hyperthermie,

tremblements, sueurs). L'hyperexcitation des structures limbiques va causer des symptômes d'anxiété, d'agitation voire d'agressivité. Le syndrome de sevrage est fréquent et concernerait environ 1 patient TUAL sur 2 (Livne et al., 2022).

La consommation régulière d'alcool expose par ailleurs à une toxicité large et multifactorielle qui donne à l'alcool son caractère nocif.

### **2.1.2.2. Usage simple : sans risque ou à moindre risque ?**

La nocivité de l'alcool, même consommé en faible quantité, a longtemps fait débat, en particulier concernant le vin en France, ou la bière en Belgique. Jusqu'à récemment, un « paradoxe français » laissait penser qu'une consommation quotidienne modérée d'alcool, inférieure à 2 unités standard, aurait même un effet protecteur pour la santé par rapport à l'abstinence (Renaud & de Lorgeril, 1992). Toutefois, ce constat a été largement contredit par la suite. Plusieurs méta-analyses ont depuis souligné les biais méthodologiques de ces travaux dans lesquels le groupe de sujets abstinents comprenait à la fois des non-buveurs et des anciens buveurs. En prenant en compte ce biais, les buveurs modérés (1,3 à 24,9 grammes d'alcool par jour) perdaient tout avantage de santé par rapport aux abstinents (Fillmore et al., 2006; Stockwell et al., 2016). Récemment, une vaste méta-analyse portée par le projet Global Burden of Disease Study, fruit de la collaboration de plus de 1800 chercheurs à travers 127 pays, couvrant 694 études évaluant la consommation d'alcool dans le monde et 592 autres études s'intéressant aux risques sanitaires liés à la consommation d'alcool, a été menée (James et al., 2018). Elle étudiait un échantillon

global de 28 millions de personnes issues de 195 pays entre 1990 et 2016. En 2016, la consommation d'alcool a entraîné 2,8 millions de décès à travers le monde et était le principal facteur de risque de décès prématuré et d'invalidité chez les personnes âgées de 15 à 49 ans. La consommation d'alcool était responsable de près de 9 % de toutes les années perdues de vie en bonne santé (Disability Adjusted Life Years, DALY) pour les hommes et plus de 2 % pour les femmes. Les auteurs ont élaboré une courbe de risque relatif pondéré de cette perte d'année de vie en bonne santé liée à l'alcool (Figure 12), qui tenait compte des rares effets protecteurs de la consommation d'alcool retrouvés (cardiopathies ischémiques chez les hommes et les femmes, et diabète chez les femmes). Toutefois, ces effets protecteurs étaient largement contrebalancés par les risques associés aux cancers, qui augmentaient de façon linéaire avec la consommation. Ainsi, les auteurs ont fait le constat que seul le fait de s'abstenir d'alcool minimise le risque global pour la santé. Cela confirmait pour eux l'importance du fardeau sanitaire global lié à la consommation d'alcool, et la présence d'effets protecteurs minimes et très sélectifs, réduits à néant par ses effets délétères. Ils concluaient par la formule : « *Less is better, none is best* », **moins c'est bien, rien c'est mieux** (James et al., 2018). S'il n'y a pas de consommation d'alcool sans risque, mais des consommations à risque plus ou moins élevé, il n'existe donc pas de seuil de consommation qui permettrait à coup sûr de supprimer les risques pour la santé tout au long de la vie.

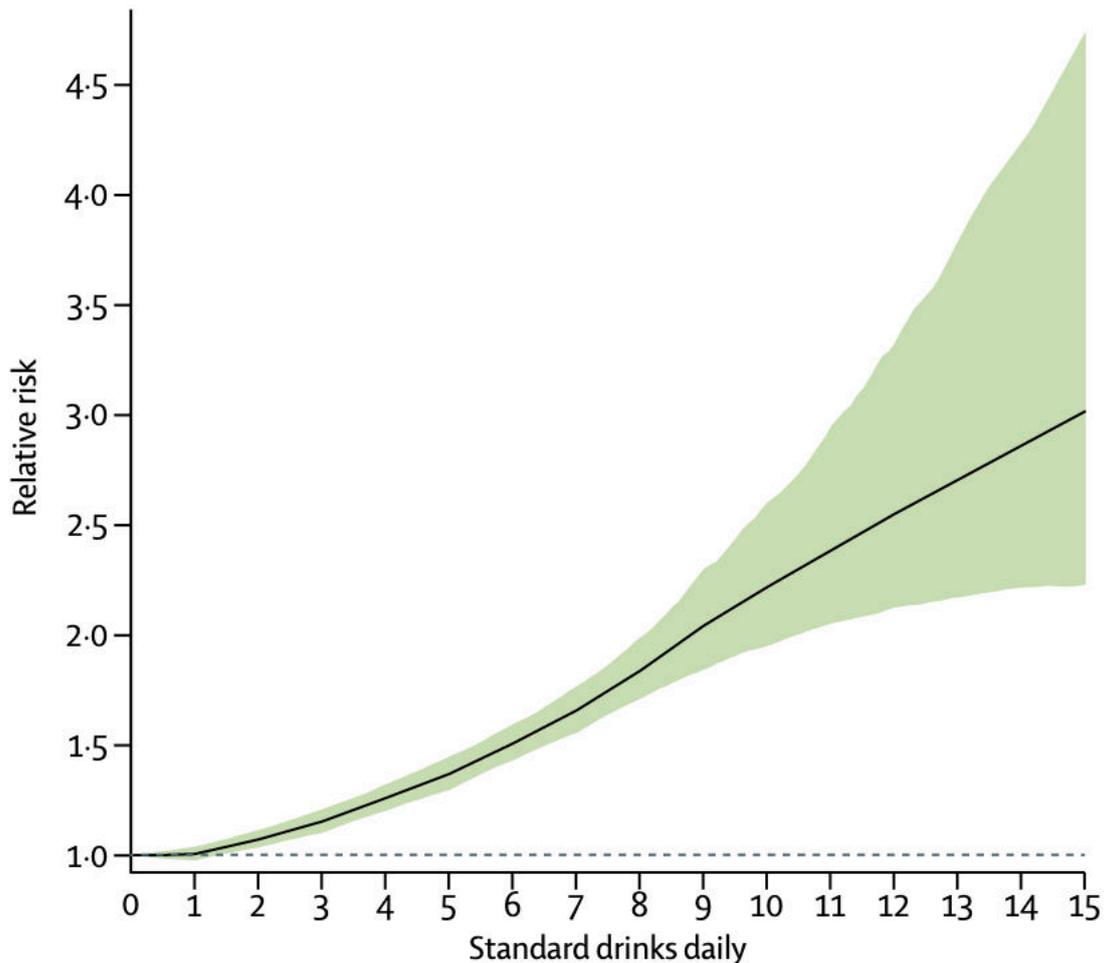


Figure 12 Risque relatif, pondéré et standardisé pour l'âge, de perte d'années d'espérance de vie en bonne santé (DALY) liée à la consommation d'alcool, en fonction de la consommation quotidienne en unité (1 unité = 10g d'alcool pur)

Ces différentes considérations ont conduit à élaborer des repères qui permettent de situer sa consommation dans une échelle de risques. Cette réflexion est rendue complexe par l'existence de normes différentes selon les pays (par exemple concernant la quantité d'alcool par verre ou le seuil de consommation considérée comme à faible risque), les différences culturelles, mais aussi la multiplicité de populations et situations particulières (population jeune et âgée, différences liées au genre, pathologies chroniques dont l'addiction, prises médicamenteuses, conduite

d'engins, grossesse, etc.). De récentes recommandations françaises sont venues remplacer les recommandations émises dans les années 80 par l'Organisation Mondiale de la Santé qui incitait à ne pas consommer plus de 3 verres par jour pour les hommes, 2 pour les femmes, sans jamais dépasser 4 verres par occasion, et en respectant 2 jours par semaine sans consommation. Les recommandations françaises ont été portées par Santé Publique France (Andler et al., 2021; INSERM Expertise collective, 2021; Santé publique France & Institut national du cancer, 2017). Pour obtenir un message simple et consensuel, le groupe d'experts s'est appuyé sur une étude de la mortalité vie-entière afin d'évaluer le sur-risque lié à la consommation d'alcool afin d'identifier un niveau de risque acceptable (Santé publique France & Institut national du cancer, 2017). Pour ce faire, il a notamment été tenu compte du fait que les individus acceptent davantage un risque volontaire (comme la consommation d'alcool), qu'un risque auquel ils sont exposés sans pouvoir agir (pollution environnementale par exemple) et dont ils peuvent rendre autrui responsable. Sur la base des études existantes, les experts ont défini des repères qui représentent un « risque absolu vie-entière » de mortalité attribuable à l'alcool pour la population française situé entre 1 pour 100 et 1 pour 1000, soit des risques de santé considérés comme « faibles », selon les critères de cette population pour ce qui concerne les risques considérés comme acceptables. Ce seuil est dépassé lorsque la quantité d'alcool consommée est de 15g par jour pour une femme et 25g pour un homme. Le choix a été fait de proposer une valeur repère unique pour les deux sexes (Figure 13). Par ailleurs, les repères sont exprimés sous la forme d'un nombre de verres standard par semaine (et non en gramme) dans un but de simplification du message.

**Ne pas consommer plus de 10 verres standards par semaine**

**Ne pas consommer plus de 2 verres par jour pour les hommes et les femmes**

**Prévoir des jours sans consommation au cours de la semaine**

**Pour votre santé,  
l'alcool c'est  
maximum  
2 verres par jour  
et pas tous  
les jours.**

Parlez-en à  
votre médecin

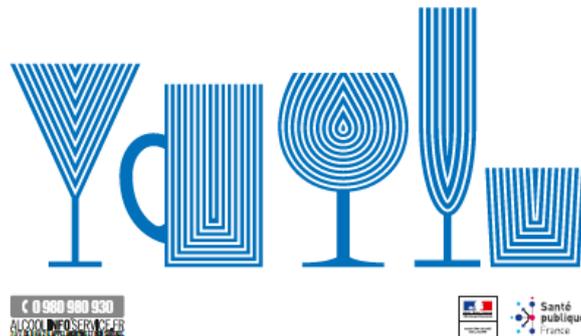


Figure 13 Affiche Santé Publique France présentant les repères de consommation d'alcool à moindres risques

Ces recommandations sont cumulatives afin d'éviter de laisser penser qu'une consommation paroxystique massive de type binge drinking entrerait dans les risques acceptables. Pour chaque occasion de consommation, il est recommandé de réduire la quantité totale d'alcool bue, de boire lentement, en mangeant et en alternant avec

de l'eau, d'éviter les lieux et les activités à risque, de s'assurer d'être avec des personnes connues près de soi et qu'il est possible de rentrer chez soi en toute sécurité (Santé publique France & Institut national du cancer, 2017). Dans certaines situations particulières la consommation d'alcool est totalement déconseillée : conduite automobile, manipulation d'outils ou de machines (bricolage, etc.), pratique de sports à risque, consommation de certains médicaments, existence de certaines pathologies. Pour les femmes qui envisagent une grossesse, qui sont enceintes ou qui allaitent, ainsi que pour les enfants et adolescents, la consommation d'alcool est à proscrire.

### **2.1.2.3. Du plaisir au besoin : usage, mésusage, dépendance**

Alors que la plupart des buveurs d'alcool conservent le contrôle de leur consommation, une minorité faible mais significative bascule plus ou moins progressivement dans des conduites addictives, à type de mésusage (c'est à dire un usage à risque ou déjà devenu nocif) et de dépendance (c'est à dire l'impossibilité de s'abstenir de consommer, avec une perte de contrôle de l'usage). En 2020, 23,7% de la population âgée de 18 à 75 ans dépassaient ainsi les repères de consommation d'alcool, s'exposant à un niveau de risque significatif pour la santé. Ces consommations à risque étaient davantage le fait des hommes (33,2% d'entre eux) que des femmes (14,7%). La proportion de personnes dépassant les repères n'a pas évolué significativement entre 2017 et 2020 (Andler et al., 2021).

## **Déterminants du développement et du maintien de l'addiction à l'alcool**

La bascule entre une consommation contrôlée à moindre risque et l'addiction s'opère sous le prisme de l'interaction entre trois catégories de facteurs de vulnérabilité, et des facteurs liés à l'environnement socio-affectif actuel du sujet.

### ***Facteurs individuels***

Le risque individuel de développer une addiction à l'alcool est multi-déterminé : sexe, âge d'exposition et maturité cérébrale, génétique, traits de personnalité et structuration psychique, fonctionnement biologique sont autant de déterminants individuels possibles (Reynaud et al., 2016).

Le sexe masculin constitue une vulnérabilité spécifique tout comme la précocité des premières consommations. Initier une consommation d'alcool au début de l'adolescence (avant 15 ans) multiplie par dix le risque de devenir alcoolo-dépendant à l'âge adulte, par rapport à une initiation plus tardive vers l'âge de 20 ans. La maturation cérébrale s'accompagne d'un élagage synaptique et d'une myélinisation accrue. Cette maturation s'achève autour de 25 à 30 ans de l'individu (Argyriou et al., 2018; Crone & Dahl, 2012). Chez les adolescents consommateurs excessifs d'alcool, cet élagage apparaît plus massif et la substance blanche présente une myélinisation moins importante et des perturbations de la microstructure dans les régions préfrontale, cingulaire et temporale ainsi que dans le corps calleux (Nutt et al., 2021).

Les personnalités anxieuses, introverties, et les sujets présentant un trouble psychologique ou psychiatrique (trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité, trouble du comportement alimentaire, mauvaise

estime de soi) ont un risque accru d'addiction, tout comme les personnalités impulsives en recherche de sensations fortes, ou vulnérables au stress. Cette variabilité est en partie sous l'influence de facteurs génétiques (Nutt et al., 2021; Verdejo-García et al., 2008).

La réactivité au produit va jouer un rôle crucial dans le risque de développement d'une addiction. Elle est sous-tendue par des facteurs biologiques et génétiques (Begleiter & Porjesz, 1999). Le niveau d'activité des neurotransmetteurs impliqués dans le comportement varie d'un sujet à l'autre et peut représenter une vulnérabilité addictive, en lien avec des facteurs génétiques : allèle A1 du gène du récepteur à la dopamine DRD2 et propension à la recherche de sensation ; enzyme ALDH2\*2 hypoactive dans le métabolisme de l'alcool causant une rapide accumulation d'acétaldéhyde en cas de consommation même minime ; polymorphisme du gène  $\beta$ -Klotho/KLB et régulation de la consommation d'alcool, par exemple. Il en est de même avec la variabilité des gènes influençant le métabolisme des drogues, leur disponibilité dans l'organisme, la résistance spontanée à l'alcool, et la vitesse de développement de la tolérance (neuroadaptation). La tolérance conduit l'individu à majorer sa consommation afin d'obtenir l'effet recherché. La résistance oblige d'emblée l'individu à avoir une consommation élevée. Les études de jumeaux confirment l'implication de la génétique dans la vulnérabilité addictive. Elles ont montré que le taux de concordance pour l'addiction à l'alcool était de 50 % chez les jumeaux monozygotes contre 35 % chez les dizygotes. La synthèse des études menées sur les jumeaux a permis d'établir que la part génétique dans la vulnérabilité à développer une addiction à l'alcool serait d'environ 48 à 66 %.

De nombreux gènes ont été identifiés comme étant probablement impliqués dans les addictions mais aucun ne possède un effet suffisamment majeur pour expliquer à lui seul la survenue de la maladie (Begleiter & Porjesz, 1999; Enoch, 2006). Ils justifient la réalisation d'une anamnèse familiale très précise lors du bilan d'une addiction mais aussi l'étude des facteurs de vulnérabilité environnementaux et leur retentissement épigénétique.

### ***Trajectoire environnementale***

L'addiction peut se développer à tout âge mais la période de l'adolescence (i.e. 15 à 25 ans) est la plus propice à leur émergence. L'impulsivité et les comportements à risque fréquents dans cette période facilitent les premières expériences et les effets de groupe. Parfois sous la pression du groupe de pairs, des premières consommations associées à des sensations agréables et des effets positifs, voire auto-thérapeutique, sur le fonctionnement psychique (désinhibition, oubli des problèmes, amélioration des performances, etc.) incitent à renouveler l'expérience (Figure 14).

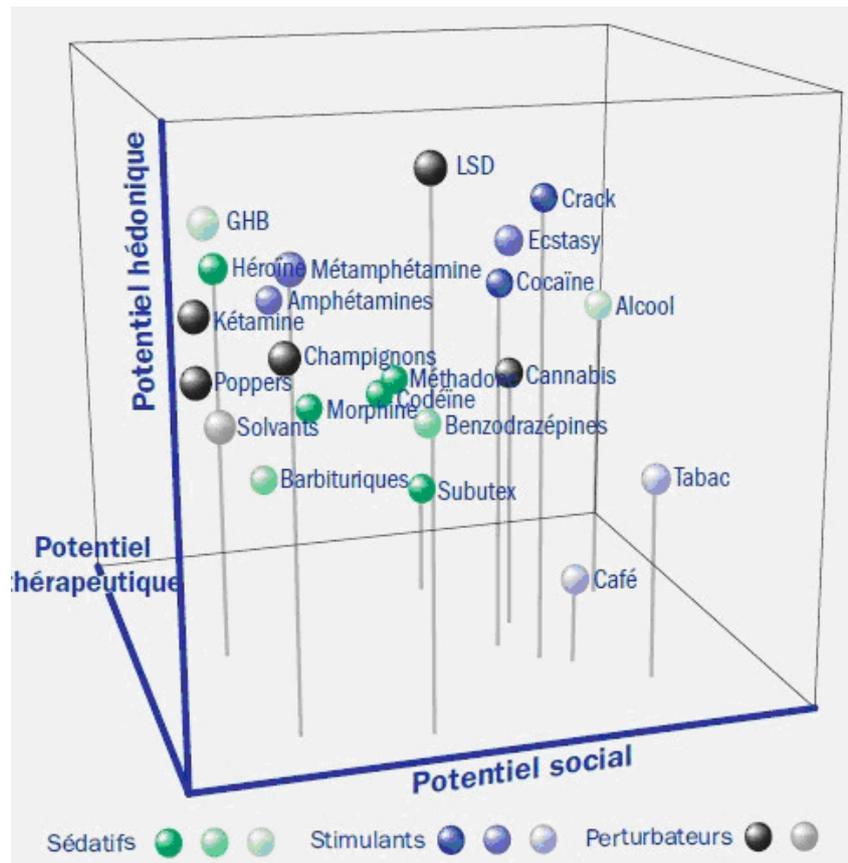


Figure 14 Profils d'effets recherchés dans la consommation de substance psychoactive (Morel et al., 2015)

L'addiction peut aussi découler de facteurs liés à l'environnement de l'individu : contexte social et familial, accès aisé du produit addictif, imitation des pairs, etc. Ces facteurs environnementaux, parmi lesquels l'alimentation et le stress, sont susceptibles de modifier l'expression génique. Ces modifications peuvent même être transmises à la descendance. Les événements de vie traumatisants ou stressants, troubles affectifs, conflits intrafamiliaux, agression physique ou sexuelle, harcèlement, pressions sociales ou familiales etc. peuvent constituer des facteurs augmentant la probabilité de consommer des produits psychoactifs car ces derniers sont capables de réduire temporairement le mal-être, tout en provoquant par eux-mêmes des

modifications épigénétiques. Celles-ci participent directement à des modifications comportementales, comme la sensibilité aux effets de récompense, en particulier chez un individu dont le cerveau n'est pas encore mature. A l'inverse, un environnement riche en liens sociaux (famille, cercle amical, scolarité, professionnel, associatif), en stimulations cognitives, sensorielles et motrices semble jouer un rôle protecteur.

### **Vulnérabilités liées au produit**

La vitesse d'installation de la pharmacodépendance est variable d'une substance à l'autre, rapide pour la cocaïne et le tabac, plus lente et progressive pour l'alcool. Elle dépend du potentiel addictogène de la substance et du mode et du contexte de consommation, et donc de la nature et de l'intensité de l'action psychoactive de la substance. Le produit le plus addictogène serait le tabac (32 % des consommateurs peuvent en devenir dépendants), suivi par l'héroïne (23 %), la cocaïne (17 %) et l'alcool (15 %) (Figure 15) (INSERM Expertise collective, 2003).

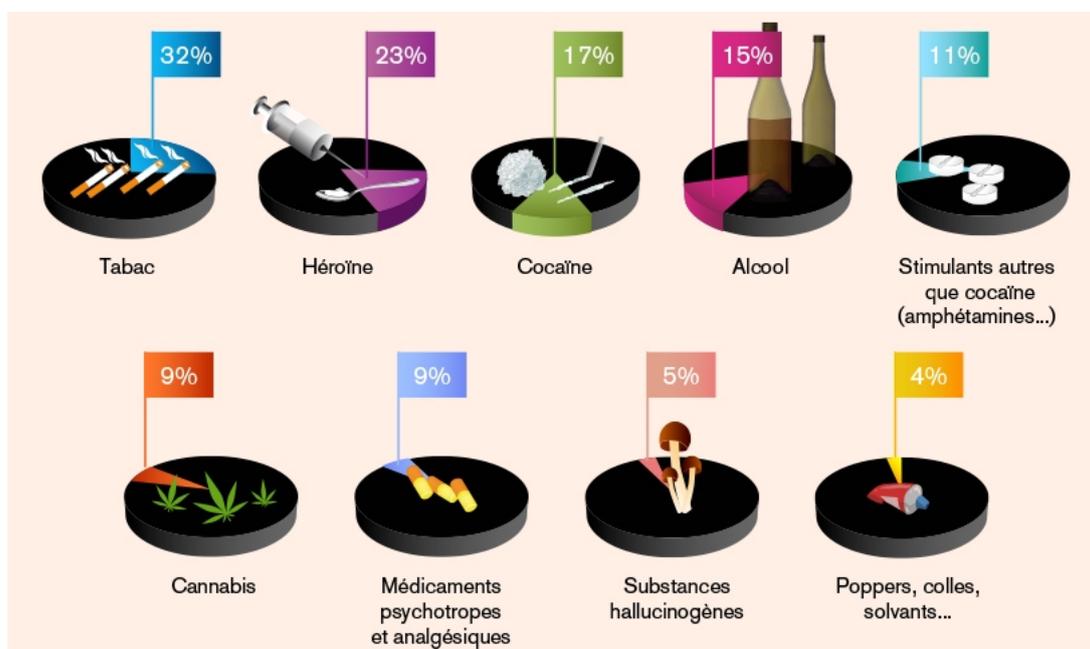


Figure 15 Potentiel addictogène de différentes substances psychoactives (INSERM Expertise collective, 2003)

L'accessibilité au produit joue aussi un rôle essentiel. Un produit hautement addictogène mais peu accessible ne serait responsable que de peu d'addictions. En France, l'alcool est un produit réglementé mais légal. Nous avons pu voir que son statut social était ambigu. Il est fortement associé aux événements positifs et ouvert à un marketing offensif malgré des lois protectrices comme la Loi Evin. Le produit est d'une très grande disponibilité dans la sphère familiale comme dans les commerces, même pour les mineurs qui sont pourtant une population à risque. Au lycée, 89% des élèves français avaient expérimenté la consommation d'alcool, et 50% au moins une ivresse dans l'année, dans l'enquête Enclass menée en 2019 (Richard et al., 2019). Un usage régulier (>10 fois par mois) était retrouvé chez 11% des élèves de Seconde et 24% des élèves de Terminale. Même au collège, les niveaux d'expérimentation de l'alcool étaient importants : 44% en début de classe de 6<sup>ème</sup> et 75% en fin de classe de 3<sup>e</sup>. 10% des collégiens avaient déjà expérimenté une ivresse. Les nouvelles générations ont modifié leur relation à l'alcool, passant de consommations régulières voire quotidiennes mais plus ou moins modérées, à des consommations paroxystiques et massives, nommées binge drinking (ou biture expresse) (Richard et al., 2019) (Figure 16). Cette modification des effets recherchés, avec la recherche d'une ivresse rapide, oriente vers la consommation brusque de boissons fortement alcoolisées (Maurage et al., 2020), ou vers le choix d'une absorption non orale de l'alcool (Bersani et al., 2015; Stogner et al., 2014). Le binge drinking se caractérise par des alternances répétées d'épisodes d'intoxication intense et de périodes d'abstinence. Sa définition reste encore imprécise (Maurage et al., 2020). Le binge drinking est parfois vu comme un mode de consommation d'alcool sans conséquences. Toutefois, au-delà du risque de l'intoxication aiguë (comportements à risque, overdose et coma), des données

soulignent l'impact psychologique et cérébral rapide et durable de la répétition des cycles d'intoxication-abstinence (Carbia et al., 2018). Ces retentissements pourraient alors constituer un facteur de vulnérabilité à l'addiction à l'alcool (Enoch, 2006; Lannoy et al., 2019). Alors que l'ivresse aigüe est donc plutôt vue avec une certaine complaisance, et qu'il peut même exister une injonction sociale par les pairs pour aller la rechercher (Kuntsche et al., 2005), la perte de contrôle chronique de la consommation est marquée par le sceau de la stigmatisation et de la peur, qui incitent à dissimuler des consommations non contrôlées et à retarder la demande d'aide et l'entrée dans les soins. Pourtant, l'alcool a une capacité majeure à susciter des complications multiples, tant physiques que psychiatriques, et sociales.

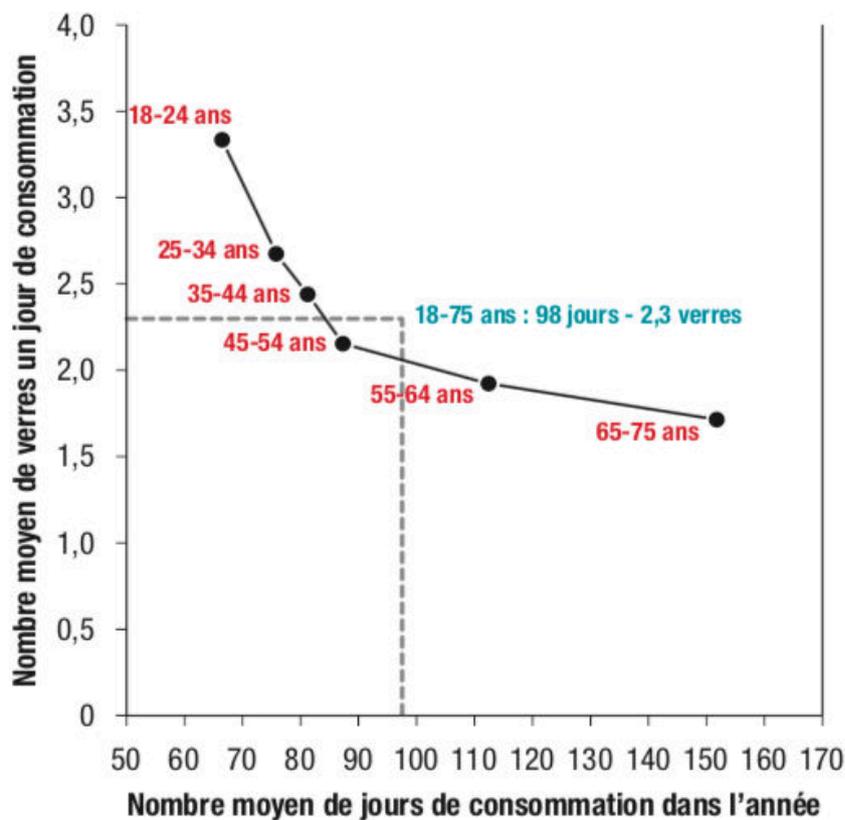


Figure 16 Distribution des moyennes du nombre de verres d'alcool consommés et du nombre de jours de consommation d'alcool selon l'âge, parmi les 18-75 ans ayant consommé de l'alcool au cours des 12 derniers mois en France métropolitaine en 2017 (Richard et al., 2019)

La consommation problématique d'alcool suscite un retentissement souvent aussi sévère sur l'entourage que sur l'individu (Figure 17).

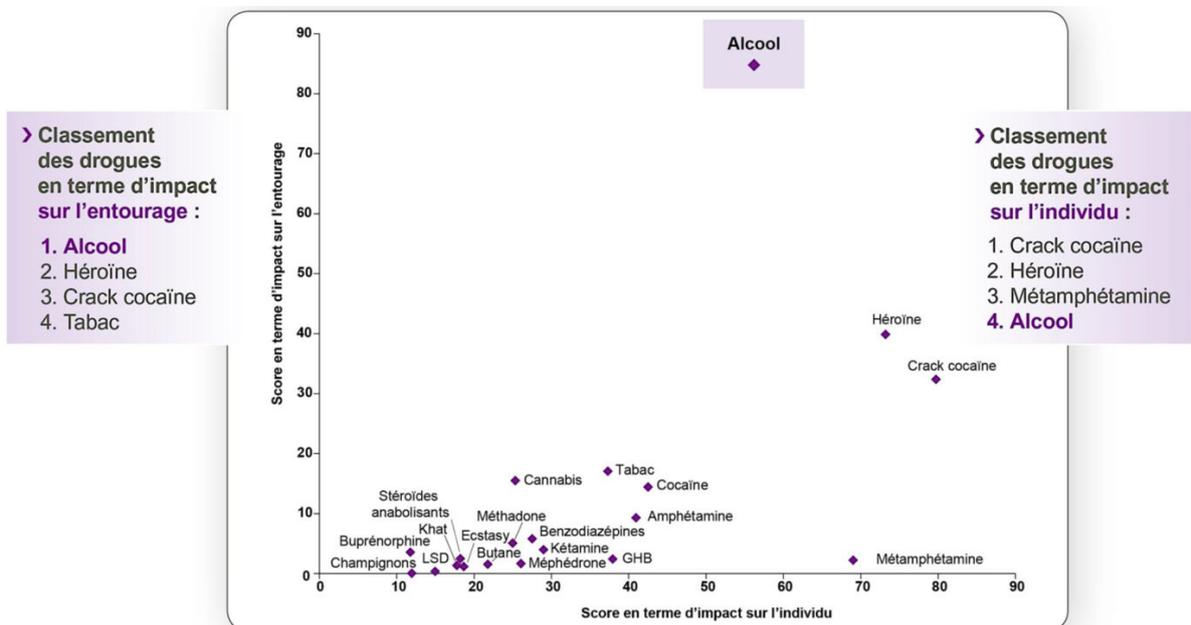


Figure 17 Illustration du retentissement de substances psychoactives sur le fonctionnement de l'individu consommateur (en abscisse) et sur son entourage (en ordonnée) (Nutt et al., 2010)

La dépendance physique et l'hyperexcitabilité liée à l'arrêt brutal d'une consommation chronique alcool incitent le sujet à consommer à nouveau (Krystal et al., 2006; Kumar et al., 2009). On considère qu'environ 50% des patients dépendants à l'alcool vont nécessiter la prescription d'un traitement de sevrage spécifique par benzodiazépines de longue demi-vie (agoniste GABA-A) à dose dégressive (Cassidy et al., 2012; Daepfen et al., 2002; Mirijello et al., 2015). Une plus grande vulnérabilité à la dépendance physique est donc un facteur de maintien dans la maladie.

## Addiction, mésusage, dépendance, et trouble de l'usage

### *Sémiologie et phénoménologie de l'addiction à l'alcool*

Le terme d'alcoolisme a progressivement été remplacé par celui d'alcoolodépendance ou d'addiction à l'alcool. Le mot addiction est un anglicisme construit à partir du latin *ad dicere* qui signifie « dire à » exprimant un asservissement. A l'époque de la Rome antique, l'addictus était condamné à servir comme esclave en remboursement d'une dette. En langue anglaise, addiction désignait initialement la relation contractuelle de soumission d'un apprenti à son maître, puis le sens a évolué pour illustrer des passions débordantes et moralement répréhensibles. L'étymologie du mot renvoie donc au concept d'*apsychognosie* élaboré par Fouquet, c'est à dire à un asservissement au produit, à une perte de liberté. Dans le cas présent, la liberté de s'abstenir (Bordet et al., 2019). Aujourd'hui, le mot addiction est totalement intégré dans le langage populaire français pour désigner toutes les passions dévorantes et les dépendances.

L'addiction est le processus par lequel un comportement, pouvant permettre à la fois une production de plaisir et d'écarter ou d'atténuer une sensation de malaise interne, est employé d'une façon caractérisée par l'impossibilité répétée de contrôler ce comportement et sa poursuite en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives sur le plan social, professionnel, ou sanitaire (Ministère de la Santé et des Solidarités, 2022). Il s'agit d'un trouble au sens psychiatrique du terme dans le sens où l'addiction a un retentissement global sur la vie du sujet. Au départ, l'usage d'alcool fait partie de comportements intégrés aux habitudes sociales de l'individu. La consommation d'alcool qui se veut conviviale, festive, inscrite dans la culture et dans

les mœurs, parfois un peu impulsive mais contrôlée, peut évoluer vers une consommation non contrôlée, souvent niée ou non reconnue, une perte de la liberté de s'abstenir de boire, dans une forme de myopie du futur : la consommation a beau être manifestement nocive et problématique, elle se maintient en dépit de ses conséquences (Reynaud et al., 2016). La vie quotidienne du sujet est progressivement envahie par les comportements addictifs, au détriment des sphères sociales, familiales et professionnelles de sa vie.

Cet envahissement est notamment le fruit du craving. Le craving correspond à une envie ou un besoin irréprensible de consommer de l'alcool alors qu'on ne le veut pas, à ce moment-là (Auriacombe et al., 2016). Les anglophones utilisent d'ailleurs le terme *unwanted craving*. Le craving est donc une envie ego-dystonique puissante et envahissante, involontaire. Il peut durer plusieurs années, même en cas d'abstinence après un sevrage. Le craving est associé aux deux autres formes de dépendances présentes dans les addictions : la dépendance psychologique ou psychique (survenue de craving dans des contextes émotionnels spécifiques), et la dépendance comportementale (survenue de craving dans des contextes environnementaux spécifiques comme un lieu ou un horaire habituel de consommation). Les conséquences sociales sont nombreuses : isolement, marginalisation, stigmatisation, perte d'emploi, séparation, difficultés financières, judiciaires, etc. Il en est de même des conséquences médicales. L'OMS considère ainsi que la consommation chronique d'alcool est associée à plus de 200 maladies (World Health Organization, 2019), et comme nous l'avons vu l'exposition chronique et répétée à l'alcool entraîne une neuroadaptation pouvant mener à une escalade des consommations.

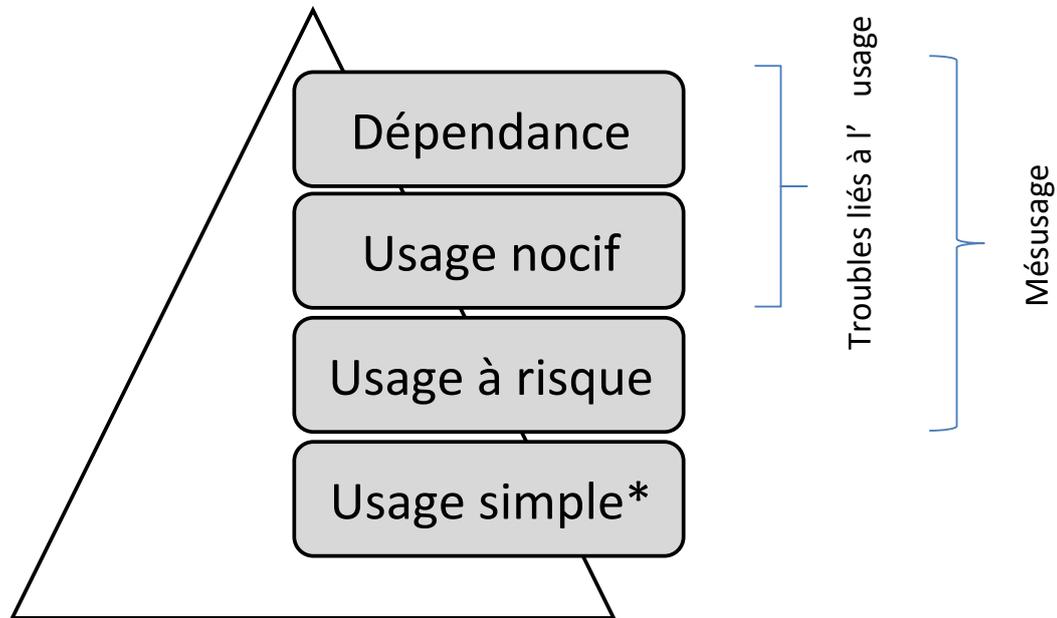
## **Nosographies**

Afin d'uniformiser les critères diagnostiques au niveau international, une Classification Internationale des Maladies (CIM) a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'Association de Psychiatrie Américaine (APA) a pour sa part porté l'élaboration du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM). Dans le DSM-I et la CIM-8, puis le DSM-II, l'alcoolisme appartenait à la même catégorie que les troubles de la personnalité et les névroses. Le concept d'alcoolisme reste encore flou. Ce n'est qu'en 1980, avec le DSM-III, qu'apparaissent les critères de dépendance en tant que tels, communs à toutes les substances addictives. En parallèle, la classification se fait catégorielle et distingue abus et dépendance. Les critères de dépendance sont ceux de l'abus auxquels s'ajoutent la tolérance et les symptômes de sevrage. Le diagnostic de dépendance exclut celui d'abus, dans une forme de hiérarchie implicite de sévérité qui conduira certains cliniciens à ne considérer l'abus que comme un prodrome de la dépendance. Des versions plus modernes des deux systèmes de classification des maladies, le DSM-IV et la CIM-10, ont conservé la distinction des critères d'abus et de dépendance en modifiant quelque peu la description initiale proposée par Edwards et Gross (Edwards & Gross, 1976). Ces critères considèrent différentes sphères : une sphère comportementale, une sphère physiologique et les conséquences de la consommation d'alcool.

- **Classification internationale des maladies (CIM-11, 2019)**

La 11<sup>e</sup> édition de la CIM propose un continuum catégoriel : absence d'usage, usage simple (i.e. à faibles risques), usage à risque, usage nocif, dépendance (Figure 18). Ces trois derniers stades peuvent être réunis sous la terminologie mésusage par opposition à un usage simple et à moindre risque. Usage nocif et dépendance sont

réunis sous le terme de troubles liés à l'usage d'alcool. Le diagnostic de troubles liés à l'usage d'alcool exclut celui d'usage à risque. Le diagnostic de dépendance exclut celui d'usage nocif.



\* : Usage simple ou à faible risque

*Figure 18 Approche catégorielle utilisée dans la CIM-11 pour le diagnostic de l'usage problématique d'alcool. L'usage simple s'oppose au mésusage qui regroupe l'usage à risque, l'usage nocif et la dépendance. La conduite d'alcoolisation est considérée comme un trouble lié à l'usage d'alcool lorsqu'il y a un usage nocif d'alcool ou une dépendance.*

**Usage à risque (code CIM-11 QE10) :** mode de consommation d'alcool qui augmente sensiblement le risque de conséquences néfastes pour la santé physique ou mentale de l'usager ou d'autrui, dans une mesure qui justifie l'attention et les conseils des professionnels de la santé. L'augmentation du risque peut être due à la fréquence de la consommation d'alcool, à la quantité consommée en une occasion donnée, à des comportements à risque associés à la consommation d'alcool ou au

contexte de la consommation, ou à une combinaison de ces éléments. Le risque peut être lié aux effets à court terme de l'alcool ou à des effets cumulatifs à plus long terme sur la santé ou le fonctionnement physique ou mental. La consommation dangereuse d'alcool n'a pas encore atteint le niveau où elle a causé des dommages à la santé physique ou mentale de l'utilisateur ou de son entourage. Le mode de consommation d'alcool persiste souvent en dépit de la conscience d'un risque accru de préjudice pour le consommateur ou pour les autres.

***Trouble lié à l'usage d'alcool (code CIM-11 6C40)*** : Il regroupe l'usage nocif et la dépendance. Les troubles dus à la consommation d'alcool sont caractérisés par le mode de consommation et ses conséquences. L'alcool est impliqué dans un large éventail de dommages affectant la plupart des organes et systèmes de l'organisme (par exemple, cirrhose du foie, cancers gastro-intestinaux, pancréatite). Les dommages causés à autrui par le comportement pendant l'intoxication alcoolique sont bien connus et sont inclus dans les définitions de l'usage nocif de l'alcool (c'est-à-dire l'épisode d'usage nocif de l'alcool et le mode d'usage nocif de l'alcool). Plusieurs troubles mentaux induits par l'alcool (par exemple, le trouble psychotique induit par l'alcool) et des formes de déficience neurocognitive liées à l'alcool (par exemple, la démence due à la consommation d'alcool) sont reconnus.

→ ***Usage nocif (code CIM-11 6C40.1)*** : mode de consommation d'alcool qui a causé des dommages à la santé physique ou mentale d'une personne ou qui a entraîné un comportement conduisant à des dommages à la santé d'autrui. L'habitude de consommation d'alcool est manifeste sur une période d'au moins 12 mois si la consommation est épisodique ou d'au moins

un mois si elle est continue. L'atteinte à la santé de l'individu est due à un ou plusieurs des éléments suivants : (1) un comportement lié à l'intoxication, (2) des effets toxiques directs ou secondaires sur les organes et systèmes du corps ou (3) une voie d'administration nocive. L'atteinte à la santé d'autrui comprend toute forme de dommage physique, y compris les traumatismes, ou de trouble mental directement attribuable à un comportement lié à l'intoxication alcoolique de la part de la personne à laquelle s'applique le diagnostic d'habitude nocive de consommation d'alcool.

→ **Dépendance à l'alcool (code CIM-11 6C40.2)** : trouble de la régulation de la consommation d'alcool résultant d'une consommation répétée ou continue d'alcool. Elle se caractérise par une forte envie interne de consommer de l'alcool, qui se manifeste par une altération de la capacité à contrôler la consommation, une priorité croissante accordée à la consommation par rapport à d'autres activités et la persistance de la consommation malgré les dommages ou les conséquences négatives. Ces expériences sont souvent accompagnées d'une sensation subjective d'envie ou de besoin impérieux de consommer de l'alcool. Les caractéristiques physiologiques de la dépendance peuvent également être présentes, notamment la tolérance aux effets de l'alcool, les symptômes de sevrage après l'arrêt ou la réduction de la consommation d'alcool, ou la consommation répétée d'alcool ou de substances pharmacologiquement similaires pour prévenir ou atténuer les symptômes de sevrage. Les caractéristiques de la dépendance se manifestent généralement sur une période d'au moins 12 mois, mais le diagnostic peut être posé si la

consommation d'alcool est continue (quotidienne ou quasi quotidienne) pendant au moins 3 mois.

- **Manuel diagnostique et statistique des maladies mentales (DSM 5, 2013)**

Le DSM-IV-TR différenciail l'abus d'alcool (mode d'utilisation inadéquat de l'alcool conduisant à la présence d'au moins une des manifestations d'abus au cours d'une période de douze mois, sans jamais atteindre les critères de la dépendance) de la dépendance à l'alcool (présence d'au moins trois des manifestations de dépendance à un moment quelconque d'une période continue de douze mois, avec ou sans dépendance physique) (Figure 19 et Tableau 1).

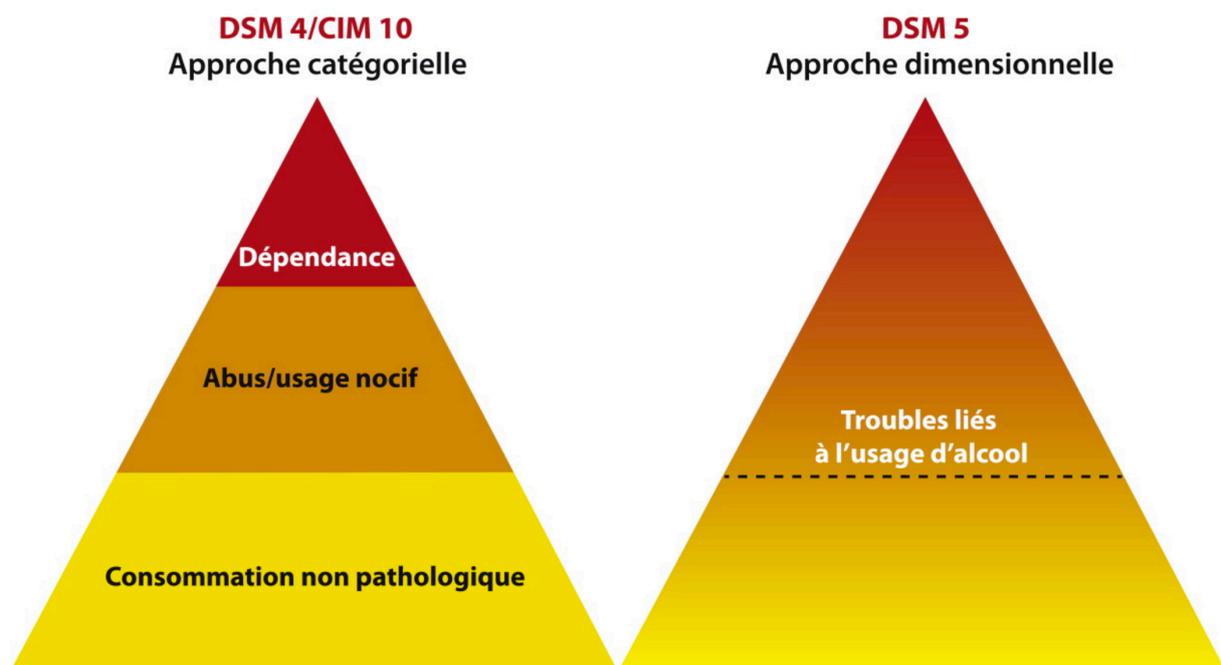


Figure 19 Présentation graphique des approches catégorielles et dimensionnelles dans la nosographie du TUAL (D. S. Hasin, 2012)

Depuis mai 2013, le DSM-5 a introduit le diagnostic de trouble de l'usage de substance et notamment de trouble de l'usage d'alcool (TUAL), à différencier du

Trouble lié à l'usage d'alcool de la CIM-11 (Figure 19). La version révisée du DSM 5, le DSM-5-TR, qui devrait paraître en mars 2022, ne paraît pas avoir modifié les critères diagnostiques d'addiction, et notamment de TUAL. L'approche catégorielle du DSM-IV qui caractérisait les modes de consommation d'alcool en usage, mésusage/abus et dépendance est remplacée par un modèle dimensionnel de TUAL selon un continuum de gravité clinique, indépendamment du niveau de consommation (American Psychiatric Association, 2013). L'intensité du trouble est évaluée par le nombre de critères diagnostiques présentés par le patient : faible (2 à 3 critères), modéré (4 à 6 critères) ou sévère (7 à 11 critères). Le critère « problèmes judiciaires » est supprimé car jugé peu discriminant et d'interprétation relative selon le pays. Le craving, besoin irrépressible et impérieux de consommer, déjà présent dans la CIM-10 et 11, est ajouté.

Ces changements ont fait suite à des études épidémiologiques conduites auprès d'effectifs importants de patients qui ont montré que les critères d'abus tels que définis par le DSM-IV avaient une faible validité et que l'abus ne pouvait pas être défini comme un stade prodromal puisqu'il pouvait apparaître après le stade de dépendance et que la dépendance pouvait survenir sans que soient réunis les critères d'abus (D. Hasin & Paykin, 1999; D. S. Hasin, 2012; D. S. Hasin & Grant, 2004). Par ailleurs, d'autres études ont montré que les critères de dépendance du DSM-IV n'avaient de validité que pour les patients les plus sévères et qu'il semblait nécessaire de définir d'autres critères afin de considérer les patients présentant une dépendance légère à modérée (Saha et al., 2006).

Tableau 1 Évolution et description des critères diagnostiques d'abus, de dépendance et de TUAL (Hasin, 2012)

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 la 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 la 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

Ces nouveaux critères diagnostiques semblent élargir le périmètre diagnostique du TUAL par rapport aux taux d'abus et de dépendance du DSM-IV. Cette augmentation pourrait être expliquée par un certain nombre d'« orphelins diagnostiques » du DSM-IV-TR (c'est à dire présentant des consommations d'alcool problématiques mais sans atteindre le nombre minimum de 3 critères diagnostiques d'abus ou de dépendance) qui seraient, par contre, intégrés dans le diagnostic de TUAL (Bartoli et al., 2015).

Certains auteurs font le choix, par approximation, de regrouper les patients abuseurs et dépendants en un seul groupe TUAL. C'est par exemple le cas d'une étude nationale américaine (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2015) qui a identifié que, parmi les individus de plus de 18 ans, 6,8% présentaient un TUAL (abus ou dépendance). Par ailleurs, ces données indiquent que 86,7% de ces individus avaient consommé de l'alcool au moins une fois dans leur vie, 71% au moins une fois dans l'année passée, 56,9% au moins une fois dans le mois. 24,7% déclaraient un comportement de binge drinking dans le mois passé, et 6,7% une consommation massive dans la même période. En France, la même démarche permet d'estimer la prévalence du TUAL en population générale à 10% (Richard et al., 2015).

Ces outils nosographiques ont comme principale vocation une standardisation diagnostique utile en recherche et en santé publique. Dans le cadre des travaux de recherche présentés dans cette thèse, nous avons exploité les données de protocole pour lesquels a été fait le choix d'utiliser le DSM 5 qui est plus largement utilisé dans les travaux de recherche au niveau international. Par ailleurs, le DSM 5 permet une gradation simple de la sévérité. Les travaux dans le cadre de cette thèse se sont focalisés sur l'alcoolodépendance, avec ou sans complications neurologiques. Les patients ont jusqu'à 2013 été inclus en utilisant les critères de dépendance du DSM-IV-TR puis ceux de TUAL sévère au sens du DSM 5. Nous avons regroupé l'ensemble de ces patients sous le terme de TUAL sévère.

Par commodité et simplicité, nous utiliserons dans le reste du manuscrit le terme TUAL pour désigner de manière générale l'addiction à l'alcool.

### 2.1.3. SYNTHÈSE

---

- L'alcool est lié à l'histoire humaine depuis ses origines et a été paré de multiples fonctions et vertus : nutritionnelle, mystique, sacrée, stimulante, sédative, médicinale, hygiénique.
- La perte de contrôle sur la consommation d'alcool est associée à la figure de l'ivrogne et fait l'objet de crainte et de rejet dans une approche morale.
- L'approche médicale a permis d'établir les complications liées à la consommation d'alcool, des outils thérapeutiques, et de déstigmatiser la consommation non contrôlée en introduisant la notion d'addiction.
- L'alcool a des effets complexes au niveau central et périphérique, responsable de modifications comportementales, d'un risque addictif et de multiples maladies. La neuroadaptation liée à la consommation chronique participe au risque addictif et de complications lors des sevrages.
- Le risque d'addiction est lié à des facteurs de vulnérabilité individuels, environnementaux et liés à l'alcool lui-même. L'addiction est un phénomène marqué par une perte de contrôle sur sa consommation, malgré l'accumulation de conséquences négatives, associée à des épisodes de craving.



## 2.2. APPROCHE NEUROSCIENTIFIQUE DU TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL

Le DSM-5 et l'approche dimensionnelle du TUAL permettent de mieux rendre compte de l'inégalité entre individus face aux consommations d'alcool, que ce soit en termes de résistance aux effets psychotropes, de vulnérabilité à la dépendance, de sensibilité aux conséquences nocives des consommations, ou de risque de rechute. Le TUAL est une maladie multi-déterminée impliquant à la fois des dysfonctionnements sociaux, psychologiques, comportementaux et biologiques (Volkow & Boyle, 2018). Les neurosciences proposent une perspective particulière de la problématique de l'addiction en identifiant des comportements, des systèmes et des circuits dont le dysfonctionnement contribue à l'entrée et au maintien dans la maladie addictive (N. Cabé et al., 2016; Koob & Le Moal, 2008; Koob & Volkow, 2016; Volkow & Boyle, 2018). Dans une approche behavioriste et neurobiologique, après un premier contact avec la substance, le développement et le maintien de l'addiction, dont le TUAL, impliquent schématiquement trois étapes successives (Figure 20).

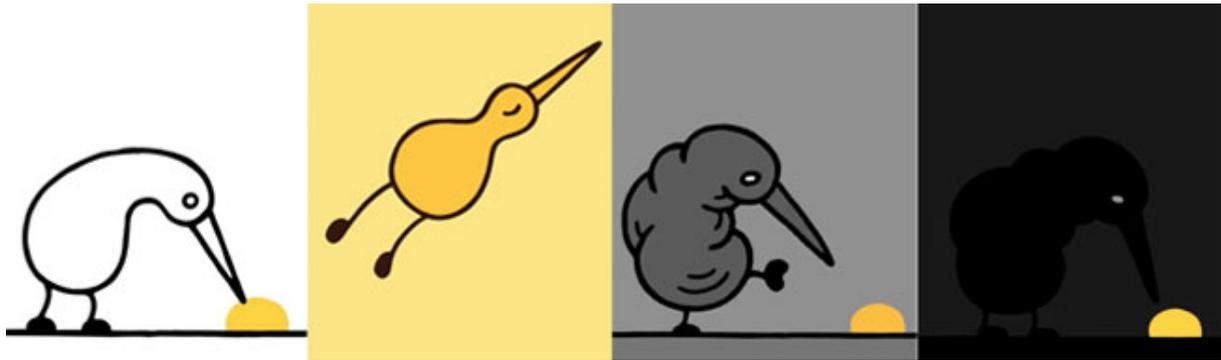


Figure 20 Trajectoire de la maladie addictive issue de la vidéo « Nuggets ». Après un premier contact avec le produit, l'individu expérimente une expérience agréable, de moins en moins intense ou durable à dose constante. Les conséquences négatives s'accumulent, alors que le plaisir disparaît et que le besoin de consommer est de plus en plus vif. Les consommations deviennent mécaniques, automatiques, ritualisées (Hykade, 2015).

Les consommations d'alcool chez un sujet naïf ou non dépendant sont associées à un phénomène de plaisir (récompense) à une sensibilisation à cette récompense, c'est-à-dire un renforcement positif (Koob & Volkow, 2016). Dans le modèle de la sensibilisation (Berridge et al., 2009), le processus de renforcement positif est séparé en deux sous-processus : le « *liking* » (composante hédonique intrinsèque d'un stimulus) et le « *wanting* » (capacité d'un stimulus à déclencher une conduite d'approche). Dans le TUAL, ces deux processus complémentaires se dissocient ce qui permet au stimulus alcool de conserver une capacité à générer des conduites d'approche même en l'absence de signal plaisir. Puis vont apparaître des affects négatifs en cas d'absence de consommation, qualifiés de dysphorie de sevrage, qui vont profondément modifier les motivations à consommer (renforcement négatif) (Koob & Volkow, 2016). Cette anhédonie et cette dysphorie sont liées à la tolérance à l'alcool et aux signes de sevrage et à la sensation de manque. Le sujet cherche alors

à éviter cet état de mal-être et à retourner à un état d'équilibre a minima. Enfin, intervient l'étape d'apprentissage des automatismes de consommation et de perte de contrôle sur la consommation (Koob & Volkow, 2016). Cette phase conduit le sujet à créer des procédures qui mobilisent des scripts comportementaux automatiques de consommation d'alcool même en l'absence de renforcement positif ou négatif. Les consommations prennent une forme compulsive et ritualisée (Everitt & Robbins, 2013; Vollstädt-Klein et al., 2010).

Ces trois étapes ou phases sont largement associées à des composantes spécifiques du circuit dit de la « récompense » : composante affective, composante motivationnelle, et composante cognitive (Figure 21 et 22). Le circuit de la récompense est un large réseau cérébral fonctionnel, commun aux mammifères et probablement à l'ensemble des vertébrés (Bordet et al., 2019; Koob & Le Moal, 2008; Koob & Volkow, 2016; Stahl, 2015). Il joue un rôle central dans les mécanismes de survie en renforçant positivement (récompense) des comportements comme la recherche de nourriture, la reproduction ou l'évitement du danger. Les comportements les plus motivants sont ceux qui ont été les plus bénéfiques sur le plan évolutif. Le système de la récompense est un système cérébral spécialisé qui a évolué pour procurer du plaisir lors de l'exécution de ces comportements. Les conduites addictives ont en commun un dérèglement de ce circuit.

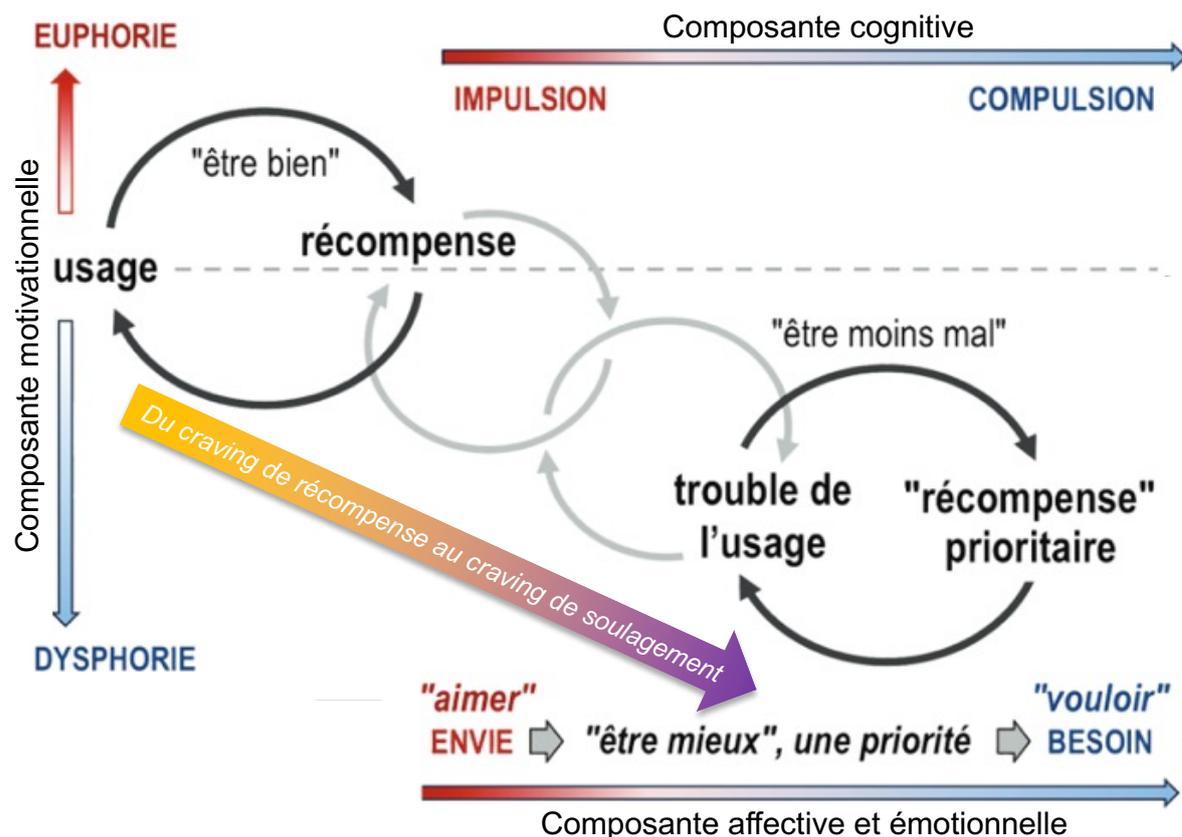


Figure 21 Altérations des différentes composantes comportementales dans les addictions.

L'usage puis le trouble de l'usage d'une substance s'inscrivent tous deux dans une stratégie d'obtention d'une récompense. La récompense associée à ce bénéfice favorise l'envie du produit et la répétition de son usage, sur un mode impulsif. L'usage répété induit des modifications neurobiologiques à l'origine du développement d'un état dysphorique et de signes de sevrage en l'absence du produit qui favorisent la reprise compulsive et impérative du produit pour tenter d'atténuer transitoirement le mal-être psychique et physique. D'après (Dematteis & Pennel, 2018).

### 2.2.1. COMPOSANTE MOTIVATIONNELLE

A l'origine de la maladie addictive, la consommation aiguë est portée par la motivation d'une recherche de plaisir (dit renforcement positif), de « *liking* » et par l'hyperactivation de la voie méso-limbique dopaminergique du circuit de la récompense (qui part des neurones de l'aire tegmentale ventrale et innervent plusieurs structures

du système limbique dont le noyau accumbens). Cette hyperactivation est caractérisée par une libération massive de dopamine par les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent dans le noyau accumbens. Cette libération est bien plus importante que pour une récompense naturelle.

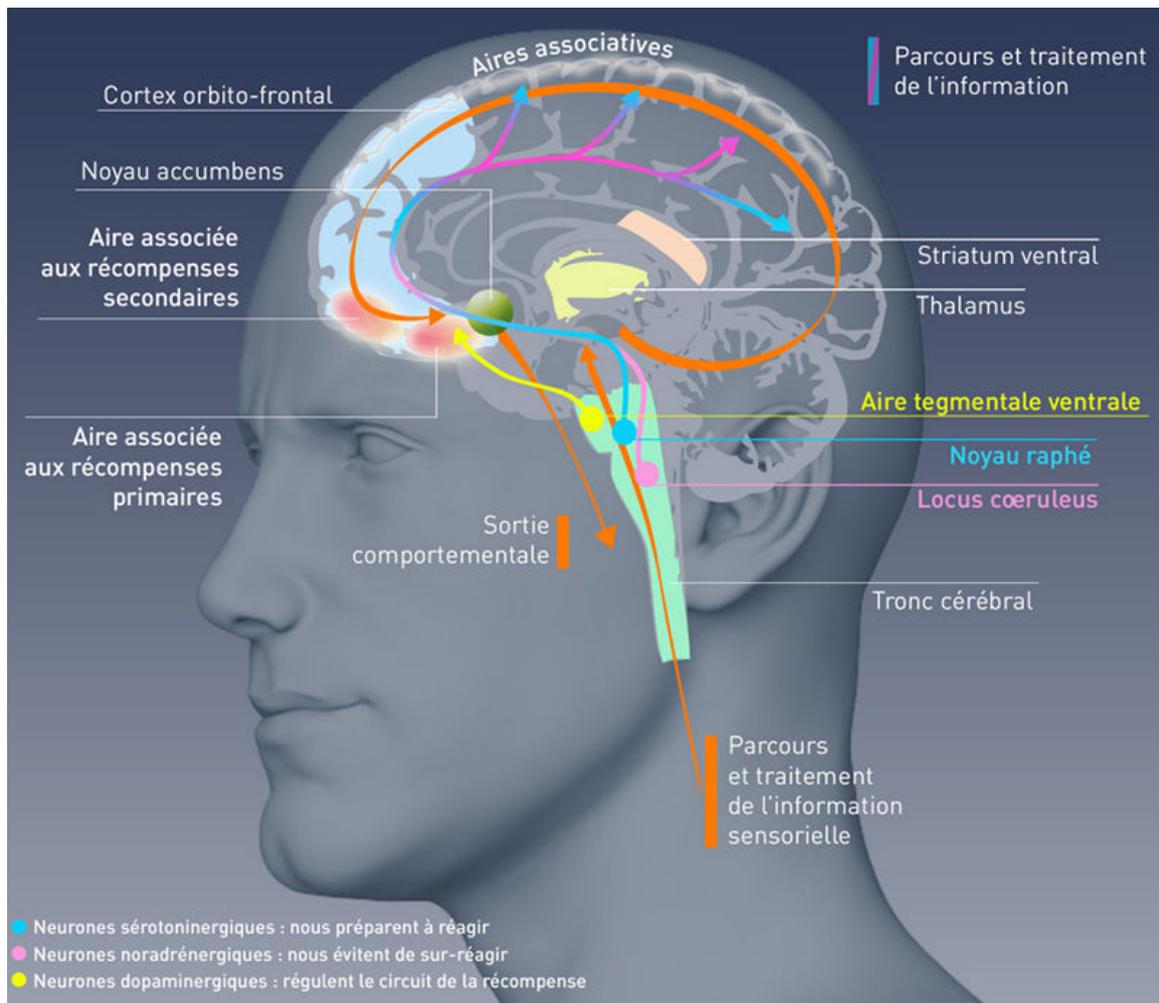


Figure 22 Systèmes de neurotransmission impliqués dans le circuit de la récompense. INSERM F. Koulouff. Fotolia

La répétition de cette libération dopaminergique va opérer un conditionnement du sujet jusqu'à générer des décharges de dopamine par anticipation, en prédiction d'une potentialité de récompense. L'alcool génère une récompense surdimensionnée que le

cerveau interprète comme une récompense inattendue. Or l'activité des neurones dopaminergiques augmente en particulier lors d'une récompense non prévue. La libération de dopamine favorise ainsi le « *wanting* » et la répétition impulsive des alcoolisations et l'apprentissage des scripts comportementaux qui y conduisent.

Un phénomène de neuroadaptation s'opère avec la chronicisation des consommations. En réponse à la répétition des pics dopaminergiques, une diminution de la densité des récepteurs dopaminergiques et une diminution des capacités de synthèse de la dopamine interviennent, notamment au niveau du striatum, indiquant une incapacité à traiter la récompense. Ces anomalies étaient associées au risque de *craving* et de rechute. Il semble exister une capacité de récupération du traitement de la récompense chez les sujets abstinents par rapport aux sujets rechuteurs (Nutt et al., 2021).

## **2.2.2. COMPOSANTE AFFECTIVE ET EMOTIONNELLE**

---

La seconde étape mobilise la composante affective, qui est principalement sous tendue par le noyau accumbens et l'amygdale. Les principaux neurotransmetteurs impliqués sont la sérotonine, et les opioïdes et cannabinoïdes endogènes qui sont responsables de l'effet de plaisir à l'origine du renforcement positif (Nutt et al., 2021). Ces systèmes de neurotransmission sont aussi sujets à une neuroadaptation lors d'une consommation chronique d'alcool. La plasticité cérébrale installe un nouvel équilibre prenant en compte l'apport exogène de substance psychoactive. Cette plasticité est responsable d'un phénomène de tolérance et d'extinction progressive

des récompenses naturelles. Cela se traduit par ailleurs par une diminution du plaisir induit par la consommation d'alcool, et une sensation de manque dès l'arrêt de sa consommation.

Ainsi, la disponibilité du récepteur mu dans le noyau accumbens était plus élevée chez des sujets TUAL abstinents par rapport à des sujets contrôles, et cette augmentation était corrélée au *craving* pour l'alcool (Naqvi et al., 2014). Des études post-mortem notaient à l'inverse une diminution de cette disponibilité chez des sujets TUAL par rapport à des sujets contrôles, ce qui pourrait témoigner d'une neuroadaptation chez des patients TUAL sévères et pourrait expliquer que la naltrexone soit relativement peu efficace dans cette population (Nutt et al., 2021). De même, la disponibilité des récepteurs cannabinoïdes CB1 était diminuée chez des sujets TUAL, ce d'autant que le TUAL était ancien (Nutt et al., 2021).

Enfin, l'alcool active le principal système de réponse au stress de l'organisme, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Lorsqu'il est activé, l'axe HPA entraîne la libération de CRH (*corticotropin releasing hormone*). La sédation liée à l'alcool qui compensait l'hyperactivité du système du stress s'affaiblit aussi avec la neuroadaptation. Les consommations répétées d'alcool conduisent à une modification du fonctionnement de l'amygdale, favorisant le stress et la dysphorie. L'absence de consommation favorise la libération de dynorphine, qui inhibe la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens via les récepteurs kappa. La stimulation du noyau accumbens est alors réduite, entraînant un effet aversif, à l'origine du renforcement négatif. L'hypothalamus agit alors en retour non seulement sur l'aire

tegmentale ventrale, mais aussi sur les fonctions végétatives et endocrines de tout le corps par l'entremise de l'hypophyse.

Les stimulations aversives activent quant à elles le circuit de la menace (de Molina & Hunsperger, 1962). Ce système implique différentes structures cérébrales dont l'hypothalamus, le thalamus et la substance grise centrale entourant l'aqueduc de Sylvius. Des centres secondaires se trouvent aussi dans l'amygdale et l'hippocampe. Ce circuit fonctionne au niveau cérébral grâce à l'acétylcholine et stimule l'ACTH (*Adrenal CorticoTrophic Hormone*), l'hormone qui va favoriser la libération d'adrénaline par la glande surrénale pour préparer l'organisme à la fuite ou la lutte (« *fight or flight* »). Alors que la stimulation du circuit de la récompense peut inhiber le système de la menace, la stimulation du circuit de la menace peut inhiber le circuit de la récompense. Ce sont donc deux systèmes de motivation qui incitent aux actions impulsives, non réfléchies, en vue d'assouvir les pulsions instinctives plaisantes et d'éviter les expériences douloureuses. La consommation d'alcool devient une source quotidienne de récompense moins intense (« *liking* ») à quantité constante tout en restant anormalement motivation (« *wanting* »), et seul un accroissement de la dose peut à la fois satisfaire le circuit de la récompense et soulager temporairement la dysphorie, tout en l'aggravant à moyen terme. A ce stade, la consommation vise donc à sortir d'un état émotionnel négatif, et non plus à prendre du plaisir. Ce fonctionnement peut être illustré par le modèle allostatique, qui propose qu'à ce stade de la maladie l'homéostasie normale soit remplacée par une allostasie, c'est-à-dire une capacité à atteindre l'équilibre uniquement avec le produit (Koob & Le Moal, 2008).

Un tableau anxiodépressif est ainsi présent chez de très nombreux patients TUAL sévères avant un sevrage (Carton, Pignon, et al., 2018; Schuckit et al., 1997; Schuckit & Hesselbrock, 2004). Toutefois, un épisode dépressif caractérisé n'est pas systématiquement retrouvé après sevrage, puisque ce diagnostic n'est finalement retenu que dans à peine 30% des cas selon des revues de littérature (Cottencin, 2009; Schuckit et al., 1997). Une étude a suivi l'évolution à 5 ans de 127 patients alcoolodépendants souffrant de dépression caractérisée. Parmi ces patients 16,5% n'avait présenté aucune rechute, 66,1% une rechute de la dépression et des consommations d'alcool, 7,9% une rechute de la dépression mais pas des consommations d'alcool, et enfin 10% une absence de rechute de la dépression mais une rechute des consommations d'alcool. Enfin, il a été montré chez les usagers de cocaïne qu'un sevrage pouvait favoriser l'émergence de symptômes dépressifs vraisemblablement en lien avec l'hypodopaminergie de sevrage (J. Cabé et al., 2021). Ainsi, la présence d'une symptomatologie anxiodépressive chez un patient TUAL peut à la fois signer la présence d'une comorbidité dépressive mais aussi être la manifestation des effets induits par la consommation chronique d'alcool (Schuckit et al., 1997).

### **2.2.3. COMPOSANTE COGNITIVE**

---

La dernière étape est celle de l'envie irrépressible, de l'anticipation envahissante, et de la perte de contrôle, qui font basculer la consommation dans une modalité compulsive. Tout comme les processus de récompense et émotionnels dysfonctionnent, le contrôle des impulsions, du *craving*, et de l'action est perturbé. La

composante cognitive implique le cortex préfrontal, l'hippocampe et l'hypothalamus, ainsi que les voies dopaminergiques méso-corticale et nigro-striée. Cette étape mobilise fortement le contrôle cognitif ainsi que les processus de prise de décision, d'autorégulation, de régulation des émotions et la mémoire de travail.

Des phénomènes de neuroadaptation ont été identifiés comme la réduction globale de disponibilité des récepteurs dopaminergiques chez des patients TUAL associée à une diminution du métabolisme préfrontal. Cette réduction était principalement retrouvée dans le thalamus, l'hippocampe et le cortex temporal en comparaison à des volontaires sains (Nutt et al., 2021).

Il est possible qu'une part de ces anomalies puisse être en partie préexistante et constituer une prédisposition au développement de l'addiction. Il a ainsi été constaté certaines différences dans la structuration cérébrale, principalement dans le cortex préfrontal et la substance blanche fronto-limbique, antérieures à l'initiation à l'alcool (Squeglia & Cservenka, 2017). Ces variants structuraux présentaient des similitudes avec ceux retrouvés chez les personnes ayant des antécédents familiaux de dépendance à l'alcool (Squeglia & Cservenka, 2017). De la même manière, des dysfonctionnement exécutifs ont aussi été retrouvés, a minima, chez les apparentés sains de sujets TUAL, même en absence d'une consommation propre d'alcool et en dehors de tout syndrome d'alcoolisation foétale (Gierski et al., 2013).

La neurotoxicité de la consommation d'alcool est toutefois largement démontrée, tant à court terme qu'à long terme, et de manière directe et indirecte. Cette neurotoxicité serait principalement due à la présence d'une carence en thiamine, mais aussi par la toxicité directe de l'alcool, de ses métabolites (acétaldéhyde en particulier)

et par la neuroinflammation liée à l'alcool. Certains auteurs avancent même que la consommation chronique d'alcool dans un contexte addictif est un facteur majeur mais principalement indirect de neurotoxicité. En effet, elle ne ferait que créer le contexte propice à une carence sévère en thiamine (Arts et al., 2017). L'alcool réduit en effet l'absorption et le métabolisme de la thiamine, cofacteur essentiel du métabolisme glucidique (Coulbault et al., 2021). Cela s'ajoute souvent à une carence d'apports, car l'alimentation est réduite de par les conditions de vie précaire et la diminution de la motivation à s'alimenter (Cottencin, 2009; INSERM Expertise collective, 2021; Koob & Volkow, 2016). La carence en thiamine est responsable d'une neurotoxicité qui peut conduire à l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke et au syndrome de Korsakoff (Arts et al., 2017) et est associée à des perturbations cognitives chez les patients souffrant d'un TUAL sévère (Coulbault et al., 2021; Ritz, Coulbault, et al., 2016). Au-delà de l'effet neurotoxique direct de l'alcool, ses métabolites comme l'acétaldéhyde ont aussi un effet neurotoxique (Bordet et al., 2019). Enfin, l'alcool est responsable d'une activation du système immunitaire central et périphérique, notamment au niveau hépatique, responsable de niveaux d'inflammation et de neuroinflammation élevés et délétères même avant le stade de cirrhose (Lanquetin et al., 2021).

La consommation chronique d'alcool entraîne ainsi des altérations cérébrales et un dysfonctionnement cognitif qui seraient en partie réversibles avec le maintien de l'abstinence dans le temps (Pitel et al., 2009; Sullivan & Pfefferbaum, 2013) ou bien avec la diminution drastique des consommations d'alcool (Segobin et al., 2014). Ces altérations affectent la substance grise (Spindler et al., 2021), la substance blanche (Spindler et al., 2022), le métabolisme cérébral (Ritz, Segobin, et al., 2016), et sa connectivité structurale et fonctionnelle (Zahr, 2014). Les études en imagerie cérébrale

structurale ont mis en évidence une réduction de volume de substance grise chez les patients TUAL (Zahr, 2014). Ces diminutions de volume concerne en premier lieu le cortex frontal, dorso-latéral, ventro-latéral, orbito-frontal, et médian (Chanraud et al., 2007; Durazzo & Meyerhoff, 2020; Fama et al., 2019; Mackey et al., 2019; Ritz, Segobin, et al., 2016). Elles touchent aussi le cortex temporal (Fama et al., 2019; Mackey et al., 2019), pariéto-occipital (Mackey et al., 2019), l'insula (Durazzo & Meyerhoff, 2020; Fama et al., 2019; Mackey et al., 2019), le cervelet (Chanraud et al., 2010; Ritz et al., 2019), les structures limbiques comme l'hippocampe (Wilson et al., 2017) et les corps mamillaires (Pitel et al., 2012) mais également le gyrus cingulaire et les thalami (Pitel et al., 2012; Segobin et al., 2019). Par ailleurs, des anomalies macro et micro 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 (Chanraud et al., 2007; Demirakca et al., 2011; Pfefferbaum & Sullivan, 2005; Pitel et al., 2012; Segobin et al., 2015, 2019; Zahr, 2014).

Ces altérations cérébrales structurales contribuent à l'altération de trois circuits cérébraux principaux :

***Le circuit fronto-cérébelleux.*** Le circuit fronto-cérébelleux comprend, selon le modèle de Kelly et Strick (Kelly & Strick, 2003), le cortex frontal, le thalamus, le pont et le cervelet (Chanraud et al., 2007, 2010). Il est composé 1) d'une boucle motrice permettant le contrôle de la marche et de l'équilibre (Biswal et al., 1995; Sullivan, 2003; Sullivan et al., 2006; Sullivan & Pfefferbaum, 2009), impliquant le cervelet antérieur (Vermis IV, V, VI) et les régions motrices frontales, et 2) d'une boucle exécutive responsable du fonctionnement exécutif et particulièrement de la mémoire de travail

et de la flexibilité mentale, impliquant le cervelet postérieur (lobules VII VIII Crus I et II) et le cortex préfrontal (Marvel & Desmond, 2010; Pfefferbaum et al., 2001; Salmi et al., 2010). Le pont et le thalamus constituent des relais pour ces deux boucles (Figure 23). Les pédoncules cérébelleux supérieurs permettraient le transfert des informations entre le cervelet et le thalamus. Le thalamus est, lui, connecté au cortex frontal par la partie antérieure de la capsule interne et de la corona radiata. Les fibres cortico-pontines interviendraient dans la relation entre le cortex frontal et le pont. Enfin, ce dernier serait connecté au cervelet via les pédoncules cérébelleux moyens.

En comparaison à des volontaires sains, les patients TUAL sévères présentent une diminution du volume de la substance grise dans le cortex cingulaire dorsal, le cortex préfrontal médian et le cortex orbitofrontal (Wang et al., 2016). De plus, des anomalies de la substance blanche et du métabolisme cérébral dans les régions de ce circuit ont été identifiées (Pitel et al., 2015). L'atteinte de ce circuit est responsable d'une altération des fonctions exécutives comprenant une altération des capacités de flexibilité mentale, d'inhibition, de planification, de manipulation en mémoire de travail et de conceptualisation (Chanraud et al., 2007; Le Berre et al., 2010; Noël et al., 2001, 2012; Oscar-Berman et al., 2014; Pitel, Beaunieux, et al., 2007; Schmid et al., 2021; Verdejo-García et al., 2008) Figure 24).

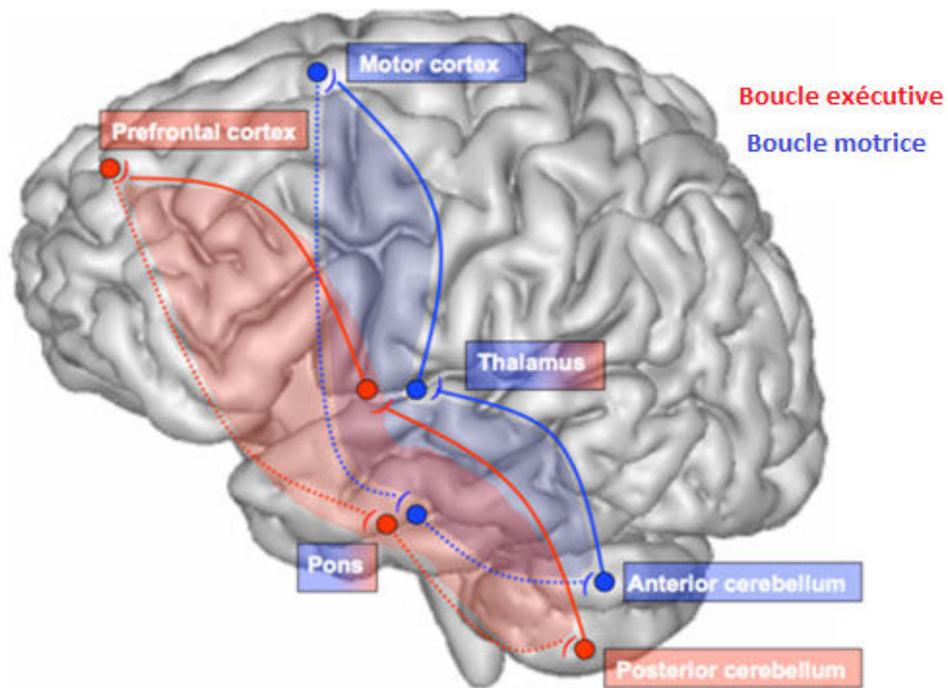


Figure 23 Représentation anatomique du circuit fronto-cérébelleux (Zahr et al., 2010)

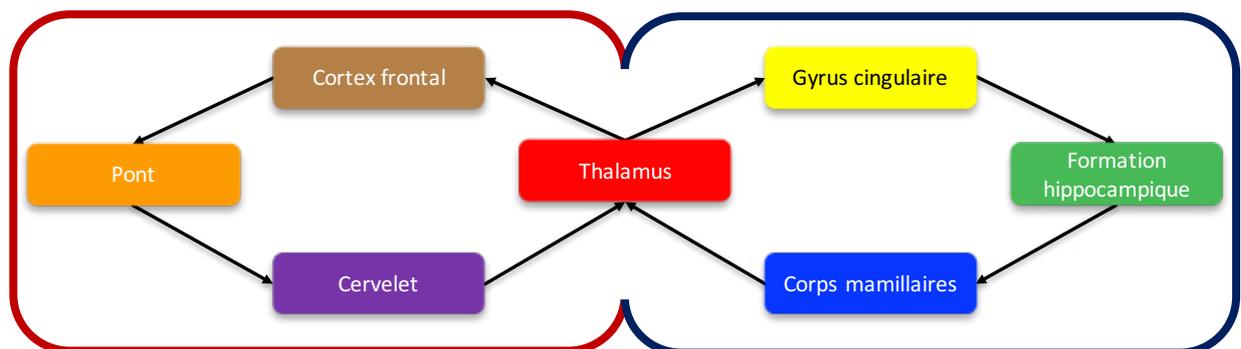
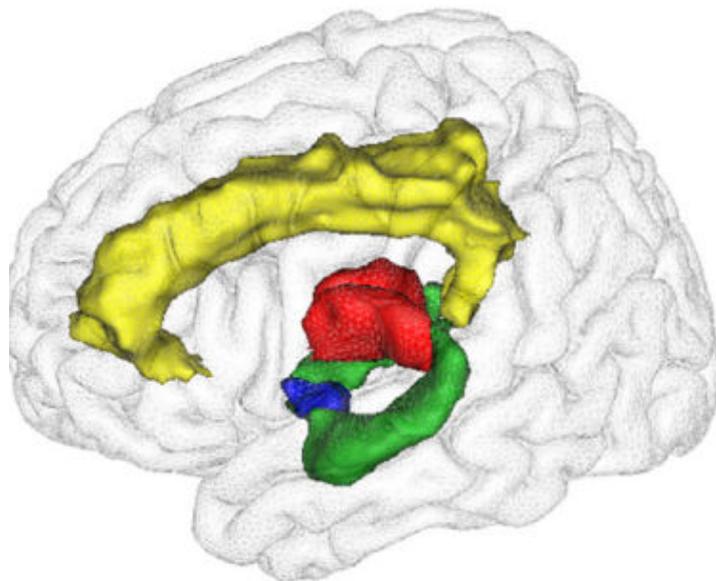


Figure 24 Illustration du **circuit fronto-cérébelleux** et du **circuit de Papez**

**Le circuit de Papez.** Le circuit de Papez (Papez, 1937) comprend le gyrus cingulaire, le thalamus, l'hippocampe et les corps mamillaires (Figure 25). 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. Il est impliqué dans la formation de nouveaux souvenirs en mémoire épisodique (Aggleton et al., 2016; Aggleton & Brown, 1999), c'est-à-dire la mémoire des événements personnellement vécus (Wheeler et al., 1997). Les études ont mis en évidence, dans les régions de ce circuit, une altération de la substance grise (Pitel et al., 2012; Sullivan et al., 2006; Zahr et al., 2010) mais aussi des faisceaux de substance blanche appartenant à ce circuit chez les patients TUAL (Pitel et al., 2012; Segobin et al., 2015, 2019). Le dysfonctionnement de la mémoire épisodique chez les sujets TUAL se traduit par une diminution des capacités d'apprentissage verbal et non verbal, des troubles de l'encodage et de la récupération, un déficit d'encodage du contexte spatio-temporel d'acquisition ou encore une altération du niveau de conscience lié au souvenir (Noël et al., 2012; Pitel, Witkowski, et al., 2007).



*Figure 25 Représentation anatomique du Circuit de Papez (Pitel et al., 2014)*

**Le circuit fronto-cingulo-striatal.** Les atteintes du circuit fronto-cingulo-striatal (cortex frontal, cortex cingulaire, striatum) affectent les capacités de cognition sociale (c'est-à-dire la capacité à comprendre et gérer les interactions sociales) (Le Berre, 2019; Oscar-Berman et al., 2014; Uekermann et al., 2007). Plus précisément, les études ont mis en évidence une prévalence élevée de l'alexithymie (i.e. l'incapacité d'identifier et de décrire ses propres états émotionnels et ceux d'autrui) chez les sujets TUAL (Guilbaud et al., 2002). Celle-ci est 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 (Taieb et al., 2002). Il existe également des difficultés de traitement des informations émotionnelles faciales (Maurage et al., 2011) mais aussi au niveau de la prosodie ou de la posture (Maurage et al., 2009). Les patients souffrant de TUAL peuvent également présenter une altération du traitement de l'humour et de l'empathie (Uekermann et al., 2007). Il est aussi décrit chez les patients TUAL des déficits de théorie de l'esprit se traduisant par une difficulté à inférer les états mentaux d'autrui (intentions, croyances, émotions) dans le but de les anticiper et de les comprendre (Le Berre, 2019; Maurage et al., 2011; Thoma et al., 2013; Uekermann et al., 2007).

Cette description des atteintes cérébrales et cognitives des patients TUAL cache une très grande variabilité interindividuelle. Il existerait ainsi différents profils cognitifs chez les sujets TUAL, en fonction de l'altération des capacités intellectuelles, exécutives et mnésiques (Ihara et al., 2000) : le profil le plus fréquent serait caractérisé par la présence d'un syndrome dysexécutif au premier plan, le second correspondrait à l'altération conjointe du fonctionnement exécutif et mnésique, le troisième pattern à

une détérioration cognitive et intellectuelle générale et enfin le quatrième profil à une absence de troubles cognitifs. Cette étude a ainsi révélé la présence d'un syndrome dysexécutif dans deux tiers des cas (Ihara et al., 2000). Par ailleurs, dans une étude française, menée au sein du service d'addictologie du CHU de Caen Normandie, auprès de 146 patients hospitalisés au moins une fonction cognitive était altérée chez 78% des patients TUAL (Vabret et al., 2013). L'évaluation neuropsychologique était réalisée à 48h de l'issue du sevrage d'alcool, c'est à dire à 48h de l'arrêt du traitement benzodiazépinique, et alors que les patients étaient toujours hospitalisés. Il existait une atteinte des fonctions exécutives (chez 43% des patients), une atteinte de la mémoire épisodique (45%), une atteinte de la mémoire de travail (43%) et des capacités de visuoconstruction (60%) (Vabret et al., 2013).

#### **2.2.4. MODELES NEUROCOGNITIFS DES ADDICTIONS**

Nous venons de voir que l'addiction est un phénomène multidéterminé, avec de multiples facteurs de vulnérabilités non contrôlables par l'individu et qui met en jeu de nombreux processus neurobiologiques. La société et la science s'interrogent depuis longtemps sur la responsabilité individuelle des sujets concernant leurs comportements des comportements addictifs ou assimilés, comme l'alimentation et le surpoids la consommation de tabac, ou la consommation d'alcool. On en trouve d'ailleurs l'écho dans la lente et difficile médicalisation du concept d'addiction qui a participé à faire sortir le TUAL de la sphère morale. Sans nier les capacités d'autodétermination et la responsabilité des individus, il convient de s'interroger sur le processus de décision qui mène aux premières consommations, à leurs répétitions,

jusqu'à la perte de contrôle sur le comportement de consommation (Boyer-Kassem & Duchêne, 2020). Décide t'on vraiment de commencer à boire ? Et à boire régulièrement puis excessivement ? Comment s'opère la balance décisionnelle entre abstinence et consommation ? Pourquoi décider de continuer à consommer en dépit des conséquences ? Comment décide t'on de changer ses consommations, de maintenir ce changement dans le temps, d'entrer dans les soins ?

Dans une perspective neurocognitive, les différentes propositions de modèles postulent que le comportement humain est la résultante de l'interaction de plusieurs processus qualitativement différents. Le comportement impliquerait alors schématiquement un arbitrage entre des processus, relativement contrôlés, de raisonnement rationnel et des processus, relativement automatiques, émotionnels et associatifs, en équilibre (R. W. Wiers et al., 2013). Ces modèles ont ensuite été appliqués aux addictions pour rendre compte des mécanismes neurocognitifs qui conduisent les individus à développer et maintenir un comportement de consommation, de mésusage et de dépendance (Bechara, 2005). Ces modèles présentent l'intérêt d'intégrer des perspectives à la fois expérimentales et cliniques, et de proposer un modèle neurobiologique intégré de l'addiction.

#### **2.2.4.1. Modèle des processus doubles**

Dès l'Antiquité le conflit philosophique entre passion et raison préfigure l'existence d'un système double où se confrontent sans s'affronter l'impulsivité et la réflexivité (Hofmann et al., 2009). Cela a conduit à la proposition en psychologie de différents modèles successifs de processus doubles (Hofmann et al., 2009; R. W. Wiers et al.,

2013). Dans le modèle à double processus, deux processus reliés mais opérant différemment sont en interaction. Le comportement est le fruit d'interactions entre 1) un système réflexif, impliquant les régions préfrontales, le cortex cingulaire antérieur et le cervelet, et lié à une évaluation cognitive et analytique (à travers la mémoire de travail et les fonctions exécutives) des éléments participant à la décision, participant à un apprentissage rapide et flexible tenant compte des conséquences à long terme, et 2) un système impulsif, automatique et affectif, s'appuyant sur le système limbique (amygdale et striatum) et impliquant une évaluation émotionnelle des éléments participant à la décision, et des réponses automatiques et impulsives basées sur l'apprentissage associatif (Bechara, 2005; Mukherjee, 2010; R. W. Wiers et al., 2010, 2013). Il est associé à un apprentissage lent, difficile à modifier mais peu coûteux en récupération. Ces deux manières différentes de traiter l'information pour prendre une décision sont en interaction. La première est délibérative et rationnelle. Elle favorise une décision basée sur les règles. La seconde est impulsive, intuitive, naturelle, narrative et expérientielle. Elle favorise une décision basée sur l'affect (Mukherjee, 2010). La première est guidée par des considérations numériques et logiques conscientes et plus exigeantes, tandis que la seconde l'est par des considérations expérientielles préconscientes et moins exigeantes (Mukherjee, 2010).

Ce modèle a été adapté dans l'addiction, notamment dans le TUAL (Bechara, 2005; R. W. Wiers et al., 2010). A l'équilibre, les deux processus permettent au sujet d'analyser et d'anticiper les conséquences possibles de sa consommation, tant en terme de récompense immédiate attendue, que de conséquences négatives et punitives. Le système réflexif a un rôle de contrôle sur le système impulsif qui peut toutefois le « déborder » dans certaines situations. Ce débordement conduit à

détourner les ressources cognitives du système réflexif et diminue la capacité du sujet à contrôler ses consommations (Bechara, 2005). C'est le déséquilibre entre le système automatique-affectif et le système réflexif qui contribue à l'émergence de comportements de consommation à risque. La décision impulsive de consommer de l'alcool pourrait être liée à la fois un affaiblissement du premier et un dérèglement du second (Bechara, 2005). La consommation chronique d'alcool contribuerait à rendre les personnes souffrant de TUAL « myopes » vis à vis de l'avenir et des conséquences à long terme de la consommation. Au départ, l'usage d'alcool est cognitivement volontaire, contrôlé, et réfléchi. Le système réflexif est en capacité d'analyser la décision de consommation et le système affectif-automatique intègre la récompense liée à la consommation. L'addiction serait neurocognitivement expliquée par un affaiblissement du système réflexif et une hyperactivation du système automatique-affectif, responsables de consommations plus compulsives, non contrôlées, sans récompense systématique (R. W. Wiers et al., 2013). Le modèle semble d'autant plus adapté au TUAL que la consommation d'alcool, comme nous l'avons vu précédemment, provoque des modifications cérébrales et cognitives importantes allant dans le sens d'une réactivité accrue aux stimuli liés à l'alcool, d'une motivation accrue à sa consommation, et un affaiblissement accéléré du système réflexif (Kopetz et al., 2013).

## **Le système impulsif**

Le système dit impulsif implique le complexe amygdalo-striatal (Noël et al., 2013a). Ce système est responsable des comportements automatiques comme la prise alimentaire mais favorise également les comportements appris (ou non naturels) de

récompense comme la consommation d'alcool. Ce système est qualifié d'excitateur car il renforce, notamment par l'action de la dopamine, les comportements de consommation ainsi que les biais attentionnels et motivationnels envers l'alcool (R. W. Wiers et al., 2013). Lorsque les personnes souffrant de TUAL décident de s'abstenir ou de réduire leurs consommations, elles sont confrontées à des réflexes habituels et à des biais d'approche de l'alcool, notamment dans des contextes émotionnels pour lesquels l'alcool est souvent une stratégie d'adaptation. L'hyperactivation du système limbique dans le TUAL est connue (Bjork et al., 2008; Myrick & Anton, 2004). Les déficits décisionnels observés chez des personnes souffrant de TUAL peuvent également résulter de l'altération des processus de régulation émotionnelle (Czapla et al., 2015 ; Le Berre et al., 2014), et d'une sensibilité accrue aux indices liés à l'alcool avec un traitement automatique et des biais attentionnels plus élevés (Field et al., 2008 ; Lannoy et al., 2014).

Dans une approche de processus double, le renforcement positif (sensibilisation à la récompense), le renforcement négatif (dysphorie de manque), et l'automatisation et la perte de contrôle qui caractérisent l'addiction (cf. 2.2) (Koob & Volkow, 2016) contribuent à augmenter renforcer les processus impulsifs (R. W. Wiers et al., 2013). Le renforcement positif accentue la saillance des stimuli liés à l'alcool et donc les tendances d'approche et la motivation en lien avec ce produit (Berridge et al., 2009). Le renforcement négatif mobilise des réponses automatiques de coping (Baker et al., 2004). Pour échapper ou éviter les affects négatifs, une réponse comportementale impulsive rapide intervient, sous forme d'une motivation exacerbée à consommer de l'alcool. L'amygdale et le striatum ventral (noyau accumbens) semblent particulièrement impliqués dans ces deux premières étapes (Koob & Le Moal, 2008).

Par la répétition, la réponse comportementale aux stimuli alcool, sources de craving, s'automatise, notamment via la mémoire associative, et devient de plus en plus complexe à contrôler (R. W. Wiers et al., 2013; S. Wit & Dickinson, 2009). Le striatum dorsal (putamen et noyau caudé) semble jouer un rôle prépondérant dans cette étape (Koob & Le Moal, 2008).

## **Le système réflexif**

Dans une approche de processus double, le système réflexif est en charge du contrôle du système impulsif. Le déséquilibre entre ces deux systèmes, qui participe au phénomène addictif, peut être dû comme nous venons de le voir à une hyperactivation du système impulsif, mais il peut aussi être causé par un affaiblissement du système réflexif (Bechara, 2005). Le système dit réflexif implique les cortex orbitofrontaux et ventro-médians ainsi que le cortex cingulaire antérieur, l'aire motrice supplémentaire et le cervelet (Noël et al., 2013a). Ce système sous-tend l'anticipation des conséquences futures des actions, l'inhibition et la conscience de soi. Une perturbation de ce système est à l'origine de prises de décision rapides conduisant les individus à choisir des comportements de récompense immédiate sans anticiper leurs conséquences néfastes à plus ou moins long terme, une « myopie du futur » (Bechara, 2005). Les structures cérébrales impliquées dans le système réflexif sont principalement retrouvées dans le circuit fronto-cérébelleux, qui sous-tend les fonctions exécutives.

L'adolescence est une période à haut risque de troubles du comportement et en particulier de TUAL. Dans une approche neurocognitive cette augmentation du risque est liée au décalage temporel de la maturation du cortex frontal et des fonctions

exécutives par rapport au reste du cerveau et des fonctions cognitives. Les troubles du comportement dits extériorisés comme le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), sont marqués par des comportements impulsifs et un défaut de contrôle inhibiteur (Verdejo-García et al., 2008). Par ailleurs, une étude sur un modèle animal d'exposition précoce à l'alcool (période de l'adolescence) a permis de confirmer l'impact conséquent d'une telle consommation d'alcool sur le développement cérébral des structures qui sous-tendent le système réflexif (Tapert et al., 2004). Chez l'humain, il a été démontré que les comportements de consommation ou de binge drinking chez l'adolescent étaient associés à une altération des régions du système réflexif, du fonctionnement exécutif et des capacités de prises de décisions (Duka et al., 2011; Squeglia & Cservenka, 2017; Verdejo-García et al., 2008). Un développement anormal des fonctions exécutives a été retrouvé chez des enfants de sujets TUAL, et ces anomalies étaient liées au risque de développer une addiction (Gierski et al., 2013; Nigg et al., 2004). A l'âge adulte, et même en dehors d'une comorbidité TUAL, les addictions comportementales comme le jeu pathologique sont associés à des perturbations de tâches exécutives d'inhibition, de la capacité à différer une récompense et de celles de prise de décision en situation risquée (Verdejo-García et al., 2008). Enfin, le polymorphisme du récepteur à la dopamine DRD2 dont nous avons vu qu'il était associé à une propension à la recherche de sensation, est aussi lié au fonctionnement exécutif (inhibition et capacité à différer une récompense) (Conner et al., 2005; Verdejo-García et al., 2008). Dans la perspective du modèle des processus doubles, ces différentes données indiquent que la faiblesse du système réflexif pourrait précéder le développement du TUAL, ou commencer à apparaître tôt dans le parcours de consommation d'alcool.

Par ailleurs, l'effet délétère de la consommation chronique d'alcool sur les régions cérébrales du système réflexif et les fonctions exécutives est bien documenté comme cela a été décrit dans la partie 2.2.3. Elle est associée à des atteintes structurelles, fonctionnelles et métaboliques affectant notamment le circuit fronto-cérébelleux et les fonctions exécutives (Fernández-Serrano et al., 2011; Oscar-Berman et al., 2014; Ritz, Segobin, et al., 2016; Verdejo-García et al., 2008; Zahr, 2014). Dans la perspective du modèle des processus double, ces différentes atteintes sont responsables de l'incapacité croissante du système réflexif à contrôler le système impulsif au fur et à mesure de la progression du TUAL (N. Cabé et al., 2016).

Cette incapacité se traduit par un comportement impulsif qui favorise le comportement de consommation non contrôlée d'alcool et limite la capacité des sujets à bénéficier de soins spécifiques. D'un point de vue clinique, les capacités exécutives sont nécessaires pour parvenir à une prise de conscience, pour résoudre l'ambivalence envers les comportements problématiques et pour favoriser la motivation à changer (Le Berre et al., 2013). Le maintien des changements de comportement concernant l'alcool a également un coût cognitif important car il nécessite d'une part d'inhiber des habitudes ou des routines et d'autre part d'envisager et de planifier de nouveaux comportements sans alcool. Dans une étude de suivi de 6 mois, Czapla et al. ont constaté que les déficits d'inhibition de la réponse observés au début de l'abstinence étaient un facteur prédictif de rechute significatif, conjointement avec le nombre de désintoxications précédentes (Czapla et al., 2015). Les déficits exécutifs décrits plus haut sont en partie responsables de la difficulté des patients à maintenir l'abstinence ou une consommation contrôlée (Czapla et al., 2015). Les altérations exécutives amènent les patients à choisir impulsivement et sans régulation

une satisfaction immédiate par la consommation d'alcool pour les sensations qu'il procure, en dépit des conséquences négatives (Le Berre et al., 2012), se rapprochant de la description du cas Phinéas Gage, ce patient chez qui des lésions traumatiques frontales ventro-médiales avaient entraîné une incapacité à prendre des décisions bénéfiques à long terme et de sévères troubles de l'inhibition (H. Damasio et al., 1994; Teles Filho, 2020). Damasio lui-même, dans son ouvrage « Spinoza avait raison, joie et tristesse, le cerveau des émotions » fit ensuite le lien avec la situation des patients souffrant de dépendance : « La myopie en ce qui concerne l'avenir, causée par une lésion préfrontale, a un équivalent chez ceux qui modifient leurs sentiments normaux en prenant des narcotiques ou de grandes quantités d'alcool » (A.-R. Damasio & Fidel, 2005). Bien que présentés distinctement, ces deux systèmes sont en interaction permanente. Certains auteurs postulent même que des processus communs pourraient être impliqués à la fois dans le système impulsif et dans le système réflexif (Deutsch & Strack, 2006). Les deux systèmes sont aussi possiblement sous l'influence de facteurs environnementaux. Ainsi, comme nous l'avons vu le craving dans le TUAL active le système impulsif tout en détournant les ressources cognitives du système réflexif (R. W. Wiers et al., 2013).

#### **2.2.4.2. Modèle triadique**

Noël et al. ont élargi le modèle des processus doubles en proposant un modèle triadique (Noël et al., 2013). L'addiction à une substance psychoactive (telle que l'alcool) résulterait du déséquilibre de trois systèmes : une suractivation du système impulsif, et/ou un affaiblissement du système réflexif, associés à un dérèglement du

système régulateur lié à l'insula et au *craving* (Noël et al., 2013b; R. W. Wiers et al., 2010). En réponse à un stimulus en lien avec l'alcool, ce déséquilibre générerait une réponse comportementale rapide et impulsive, donnant la priorité à l'obtention d'une récompense à court terme par la consommation, sans tenir compte des conséquences à long terme (Figure 26).

Anatomiquement, l'insula est connectée avec le cortex orbitofrontal, l'amygdale et le striatum (Naqvi et al., 2014; Noël et al., 2013b; Uddin et al., 2017). L'insula est une structure cérébrale qui favorise la formation et l'intégration des signaux intéroceptifs et les traduit en sensations émotionnelles subjectives (Noël et al., 2013b; Uddin et al., 2017). L'insula participe à l'apparition et au maintien du comportement addictif en transformant les sensations internes en besoin urgent de consommer de l'alcool et en sensation de *craving* (Naqvi et al., 2014). Ainsi, les stimuli dits incitatifs liés à l'alcool (comme par exemple la vue de la bouteille de whisky en ouvrant le placard) peuvent susciter chez l'individu des comportements impulsifs de consommation (prise immédiate d'un verre de whisky).

Les sensations internes dépendantes de l'insula (dysphorie de manque, et *craving*), peuvent potentialiser ces comportements en agissant de manière excitatrice sur le système impulsif tout en détournant les ressources nécessaires au contrôle inhibiteur du système réflexif (e.g. résister à la tentation). Les signaux intéroceptifs provenant de l'insula pourraient alors participer à 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. Des études de neuroimagerie ont montré que

l'activité de l'insula était corrélée à l'évaluation du *craving* par les sujets souffrant de TUAL (Noël et al., 2013a).

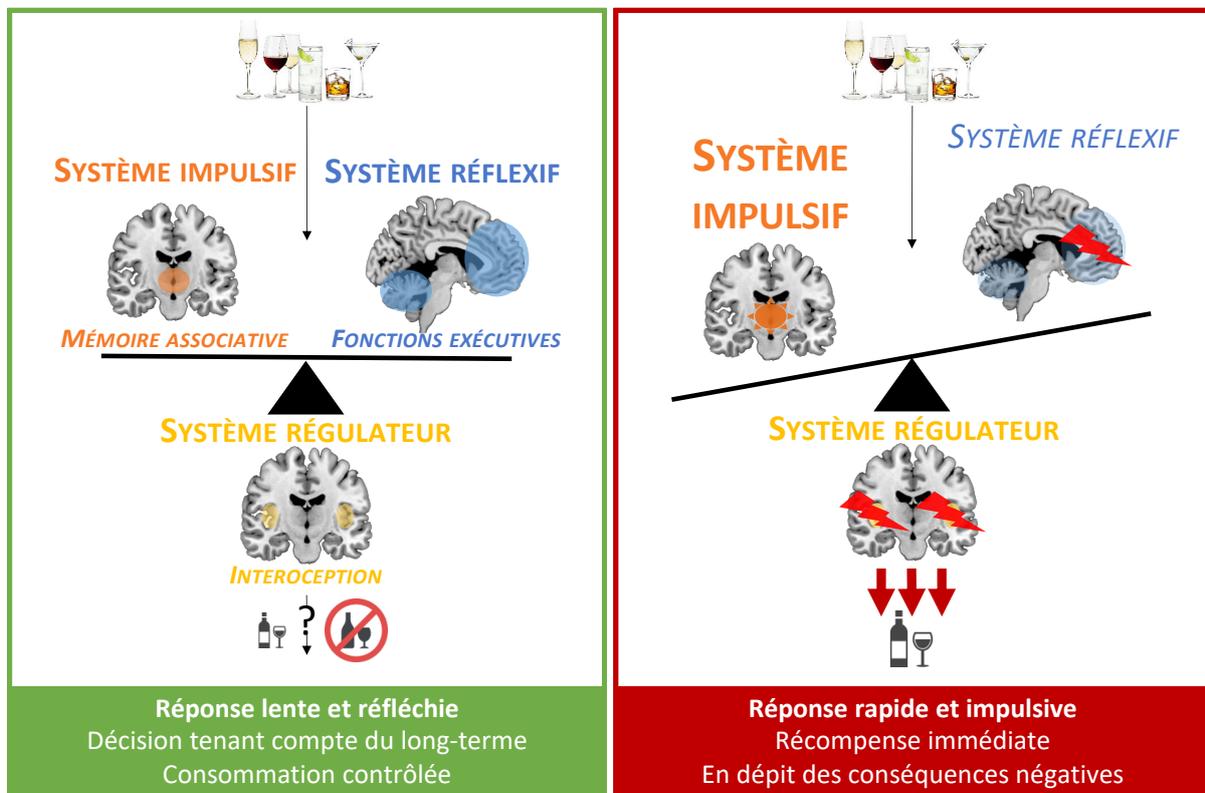


Figure 26 Modèle triadique adapté d'après (Noël et al., 2013a). Lorsque les 3 systèmes sont équilibrés (cadre vert), leur interaction donne lieu à une réponse adaptée face aux stimuli liés à l'alcool. Chez les patients souffrant de TUAL, face à un stimulus lié à l'alcool, l'affaiblissement (↘) du système réflexif, et/ou la sur-activation (★) du système impulsif, et/ou la perturbation (↘) du système régulateur est/sont responsable(s) d'une réponse comportementale impulsive rapide qui favorise l'obtention d'une récompense immédiate par la consommation d'alcool en dépit des conséquences négatives (N. Cabé et al., 2021).

Le modèle triadique apparaît particulièrement intéressant dans le TUAL dans la mesure où il implique des régions cérébrales qui sont identifiées dans les modèles neurobiologiques d'addiction. Il souligne le caractère central de l'impulsivité dans le TUAL. Dans une approche de processus double ou triple, l'impulsivité est un concept

complexe associé à des réponses comportementales impulsives plutôt que réfléchies, notamment en contexte de *craving* (R. W. Wiers et al., 2010). L'impulsivité des patients TUAL est associée à une incapacité à interrompre une consommation d'alcool, une intolérance à la frustration et au fait de différer la consommation, une sensibilité exacerbée à la récompense liée à la consommation, sans prise en compte de ses conséquences futures (Verdejo-García et al., 2008; Whiteside & Lynam, 2003).

## 2.2.5. SYNTHÈSE

---

- Le trouble de l'usage d'alcool réunit l'ensemble des troubles addictifs liés à la consommation d'alcool, dans un continuum allant de la consommation excessive et à risque d'alcool, à un usage nocif et à la dépendance.
- La consommation d'alcool et l'addiction trouvent le plus souvent leur origine dans la recherche de plaisir assurée par l'effet de l'alcool sur le circuit de la récompense.
- Le plaisir s'éteint progressivement et laisse place à un tableau de dysphorie lorsque la consommation s'interrompt.
- Le contrôle cognitif sur les pensées en lien avec l'alcool et sur le comportement de consommation devient de plus en plus difficile, ce qui favorise la perte de contrôle sur la consommation.
- Des modèles neurocognitifs postulent que l'addiction est le résultat d'un déséquilibre entre un système impulsif-automatique et un système réflexif-délibératif-analytique. L'insula et le craving pourraient jouer un rôle régulateur entre ces deux principaux systèmes.



## 2.3. IMPULSIVITES

D'après le centre national de ressources textuelles et lexicales (<https://www.cnrtl.fr/definition/impulsif>), le terme « impulsif » est dérivé du latin *impellere*, qui signifie « heurter, pousser, pousser à, inciter à » et d'*impulsivus* qui signifie « qui incite, qui donne une impulsion ». Le caractère impulsif désigne une personne qui agit en obéissant à des tendances ou à des humeurs incontrôlées, de manière subite, irraisonnée, parfois violente, qui agit par impulsion. L'impulsivité désigne le caractère impulsif d'une personne, d'un trait psychologique, une disposition à agir par impulsion, due à une insuffisance constitutionnelle ou acquise des fonctions d'inhibition et de contrôle. Dans le langage courant, l'impulsivité revêt des sens multiples. La proximité sémantique du terme impulsif est une illustration de cette diversité (Figure 27).

Hippocrate évoquait déjà l'impulsivité dans sa théorie des humeurs, reprise par Galien. Cette théorie postulait notamment que la présence de bile jaune en excès était associée à un caractère impulsif et agressif. Le niveau de bile jaune était à la fois lié aux dispositions propres à un individu mais aussi à son comportement et à son environnement. Ainsi, il était déconseillé aux profils impulsifs de consommer du vin, surtout l'été où la bile jaune est élevée (Martinez, 2019).

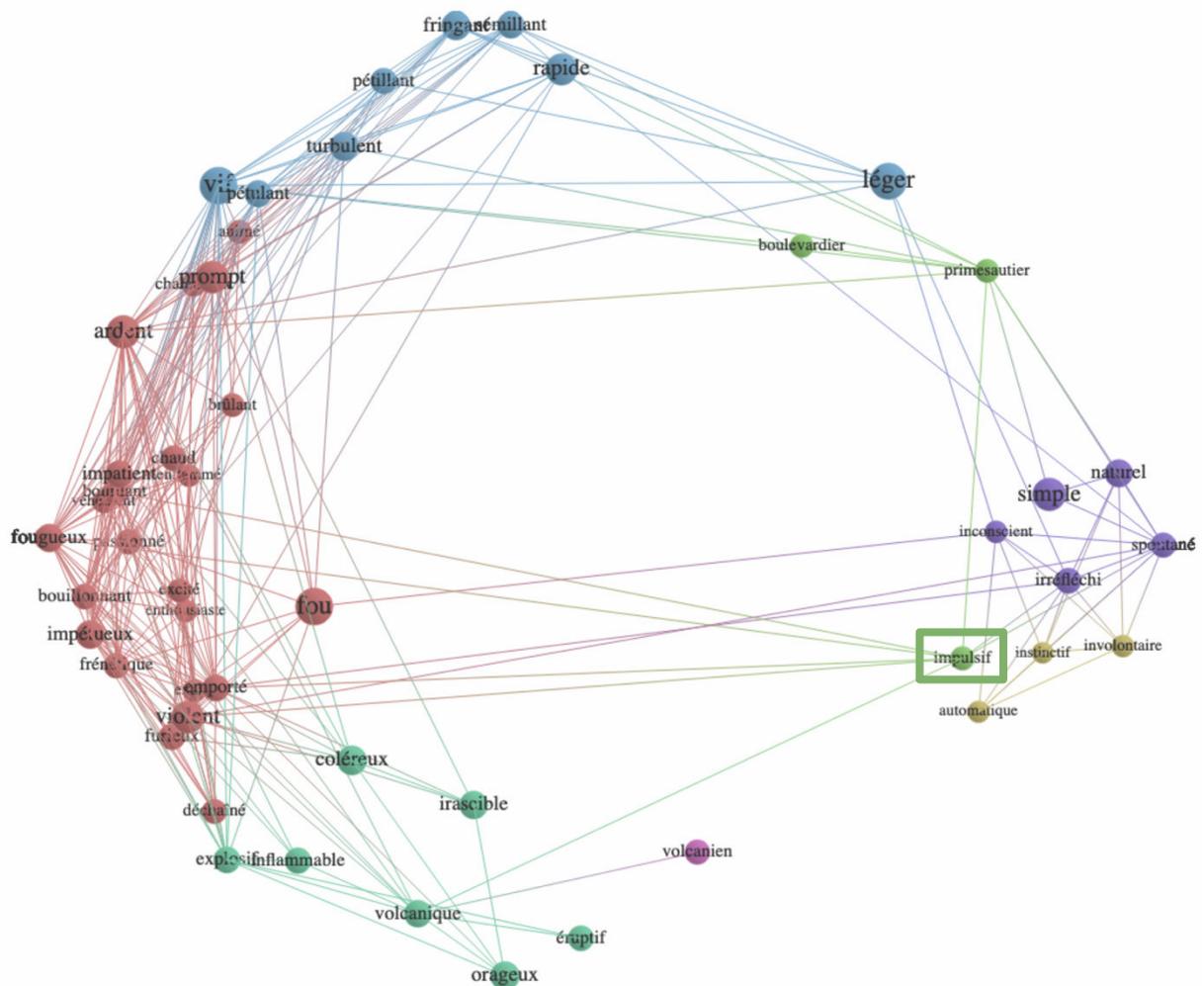


Figure 27 Proximité sémantique du terme "Impulsif". Dans cette illustration graphique le mot *impulsif* est relié à ses synonymes identifiés dans le dictionnaire de synonyme de l'université de Caen (<https://crisco2.unicaen.fr/des/synonymes/impulsif>), eux-mêmes reliés à leurs propres synonymes. Plus un mot a de synonymes et plus il est représenté dans un grand format. (<https://www.cnrtl.fr/proxemie/impulsif>, CNRTL et projet Prox, CLLE/ERRS et Kodex Lab)

Plus récemment, en 1838, avec l'émergence de la psychiatrie moderne, Esquirol décrit dans son traité des maladies mentales la monomanie comme une « affection cérébrale chronique caractérisée par une lésion partielle de l'intelligence, des affections ou de la volonté. (...) Tantôt la volonté est lésée : le malade, hors des voies ordinaires, est entraîné à des actes que la raison ou le sentiment ne déterminent pas,

que la conscience réproouve, que la conscience n'a plus la force de réprimer ; les actions sont involontaires, instinctives, irrésistibles ». Freud pour sa part définit les pulsions (besoin impérieux de satisfaction immédiate) comme étant un produit du plaisir confronté au principe de réalité (i.e. le constat de la nécessité de retarder ou inhiber ces pulsions), qui fait écho aux modèles des processus double. Pour Kraepelin et Bleuler, le comportement impulsif correspond à des actes brutaux, rapides et non prémédités, réalisés avec précipitation et en l'absence de réflexion, allant à l'encontre de la volonté, sans motif apparent. Ces principes sont toujours présents dans les définitions actuelles de l'impulsivité (Martinez, 2019).

### **2.3.1. DEFINITIONS**

---

L'impulsivité est définie comme une prédisposition comportementale à réagir rapidement ou de manière non planifiée à des stimuli sans tenir compte des conséquences ou des risques (Lejuez et al., 2010). Elle est marquée par la perte de contrôle et une vaste palette de comportements mal conçus, exprimés de manière prématurée, inutilement risqués ou non appropriés à la situation (Evenden, 1999). Une impulsivité élevée peut se révéler invalidante comme dans de nombreuses pathologies psychiatriques ou addictologiques, ou dans des situations plus banales de la vie quotidienne. Mais elle peut aussi revêtir un caractère fonctionnel positif en permettant une meilleure adaptation aux situations qui exigent une action rapide sans réflexion approfondie, comme dans certains métiers ou sports (Dickman, 1990). Elle peut conduire à des prises de risques adaptées dans le but de saisir des opportunités ou d'acquérir de nouvelles expériences précieuses (Winstanley et al., 2010).

Le développement du concept moderne d'impulsivité a conduit à distinguer plusieurs dimensions au sein des comportements impulsifs (Evenden, 1999). L'impulsivité est considérée comme un construit multidimensionnel qui associe des traits de personnalité, des dispositions affectives et émotionnelles, motivationnelles et cognitives et des facteurs environnementaux et biologiques. Certains facteurs motivationnels et tempéramentaux semblent particulièrement impliqués, en particulier la sensibilité à la récompense, la gestion des émotions et la recherche de sensation, représentés par la tendance à l'approche *versus* l'évitement, la sensibilité aux récompenses *versus* aux punitions, la prépondérance des systèmes d'activation *versus* d'inhibition comportementale, l'extraversion *versus* le névrosisme, et les affects positifs *versus* négatifs (Gay, 2009; Kozak et al., 2019).

De manière générale les comportements seraient sous l'influence des systèmes motivationnels d'approche et d'évitement, en interaction avec les aspects liés à l'autorégulation (Kopetz et al., 2013). Ainsi, les sujets dont l'impulsivité serait plutôt médiée par la recherche de sensation, mais qui disposent de bonnes capacités de régulation, prendront des risques contrôlés tandis que ceux qui présentent de faibles capacités de régulation s'engageront dans des comportements potentiellement dommageables. Cette régulation est assurée notamment par les fonctions exécutives au point que certains auteurs conceptualisent l'impulsivité comme un manque d'inhibition (Nutt et al., 2021; Perry & Carroll, 2008; Shin et al., 2012). Ainsi, l'impulsivité échappe encore à une description unifiée. Elle peut à la fois représenter une composante automatique et affective, et cognitive. De nombreux modèles ont été proposés pour décrire le comportement impulsif et mieux le comprendre, influençant les méthodes d'évaluation de l'impulsivité.

## 2.3.2. MODELES D'IMPULSIVITE ET MODALITES D'EVALUATION

---

### 2.3.2.1. Évaluation subjective et modèles de personnalité

En pratique clinique, l'impulsivité est le plus communément évaluée de manière subjective par des auto-questionnaires. Rapidement, il est apparu que l'impulsivité subjective n'était pas une entité homogène. Plusieurs modèles ont donc été proposés pour explorer les différentes facettes de l'impulsivité, avec des outils spécifiques d'évaluation. Ces modèles d'impulsivité s'appuient sur des modèles de personnalité car l'impulsivité subjective est censée représenter des dispositions de type trait, donc présentes de manière stable. Cela suggérerait que dans le TUAL, l'impulsivité évaluée subjectivement est présente avant l'initiation de la consommation d'alcool (Verdejo-García et al., 2008). Toutefois cette affirmation n'a été que rarement testée. Même si certains ont montré la stabilité dans le temps (sur 3 à 8 mois) de certaines échelles dans le jeu pathologique ou chez des étudiants âgés de 18 à 32 ans (Cyders et al., 2009; Cyders & Smith, 2008), d'autres études soulignent une modification significative du niveau d'impulsivité subjective après l'initiation d'un trouble de l'usage de substance (de Win et al., 2006; Verdejo-García et al., 2008).

Dans ce travail de thèse nous nous concentrerons sur deux modèles dominants en psychologie, celui de Barratt (BIS) et celui de Whiteside et Lynam (UPPS).

## **Barratt**

Dans une revue historique, Stanford et al. décrivent l'utilisation extensive en recherche du modèle d'impulsivité proposé par Barratt et l'outil d'évaluation associée, la Barratt Impulsiveness Scale (BIS) qui liste des comportements impulsifs et non impulsifs. Le modèle général d'impulsivité proposé par Barratt intègre des facteurs cognitifs, comportementaux, environnementaux et biologiques (Patton et al., 1995; Stanford et al., 2009). L'impulsivité est définie comme « une prédisposition à des réactions rapides et non planifiées à des stimuli internes ou externes, sans égard pour de potentielles conséquences négatives » (Gay, 2009). Pour Barratt, une impulsivité élevée favoriserait l'action sans réflexion préalable (impulsivité par manque de planification), susciterait l'incapacité à inhiber un comportement et la tendance à agir dans l'impulsion du moment (impulsivité motrice) et induirait des difficultés de concentration (impulsivité attentionnelle). Considérant l'impulsivité comme une prédisposition comportementale sous tendue par des prédispositions biologiques et un conditionnement en bas âge, Barratt s'appuie sur les différents inventaires de tempérament des années 50 et 60, en population générale, pour regrouper un certain nombre d'items décrivant spécifiquement l'impulsivité, en restant indépendant de l'anxiété et d'autres traits d'extraversion comme la recherche de sensation et la prise de risque. Barratt considère que l'anxiété et l'impulsivité sont des processus comportementaux distincts gérés par des systèmes cérébraux différents (Patton et al., 1995; Stanford et al., 2009).

À la suite d'analyses factorielles des versions successives de la BIS, Barratt fait évoluer son modèle d'impulsivité d'un concept unidimensionnel à un concept

multidimensionnel. La BIS dans sa 11<sup>e</sup> révision (BIS-11) reste très utilisée dans la littérature sur l'impulsivité (Stanford et al., 2009). Elle dérive des analyses psychométriques de la BIS-10 en 34 items réalisée chez 412 étudiants, 164 patients souffrant de trouble de l'usage de substance, 84 patients souffrant de trouble psychiatrique et 73 détenus de sexe masculin. La 10<sup>e</sup> révision de l'échelle a été validée et publiée en français (Baylé et al., 2000). La BIS 11 est validée en français mais n'a pas encore été publiée. Après avoir supprimé quatre items en raison de leurs mauvaises propriétés psychométriques, les analyses des composantes principales ont suggéré l'existence de six dimensions de premier ordre regroupées en trois facteurs de second ordre :

- Impulsivité attentionnelle
  - *Attention* (se concentrer sur les tâches en cours)
  - *Instabilité cognitive* (pensées envahissantes)
- Impulsivité motrice
  - *Impulsivité motrice* (agir rapidement)
  - *Persévérance* (style de vie stable)
- Non-planification
  - *Contrôle de soi* (planifier et penser délibérément)
  - *Complexité cognitive* (aimer les défis mentaux)

Dans le cadre d'une conceptualisation à 3 dimensions, l'impulsivité attentionnelle implique une incapacité à focaliser l'attention ou à se concentrer, l'impulsivité motrice implique d'agir sans réfléchir, et l'impulsivité par manque de planification implique un manque de " prospective " ou de prévoyance (Patton et al., 1995). La majeure partie

des études exploitant la BIS-11 ne rapportent que le score total de l'échelle, certaines tiennent compte des facteurs de 2<sup>e</sup> ordre, et les facteurs de 1<sup>er</sup> ordre sont eux très rarement rapportés. Cependant, au regard de la complexité du concept d'impulsivité, il nous a semblé essentiel d'évaluer la contribution relative de chacune des 3 sous-échelles à l'impulsivité des participants de nos travaux de thèse (Patton et al., 1995; Stanford et al., 2009). Dans plusieurs études un score élevé à la BIS 11 était corrélé à une moindre performance des tâches de fonctionnement exécutif (Stanford et al., 2009). Le score d'impulsivité motrice était lié à la mémoire de travail, à la planification, à la flexibilité et au raisonnement. Celui d'impulsivité attentionnelle à la flexibilité mentale et à la mémoire de travail. Enfin celui d'impulsivité par manque de planification était lié à la mémoire de travail (Stanford et al., 2009).

L'échelle comporte 30 affirmations à la première personne, en lien avec des comportements ou des manières de penser qui présentent des caractéristiques impulsives ou non. Les sujets doivent répondre « vite et honnêtement » et estimer si ces affirmations les concernent, sur une échelle de Likert en quatre points (1 = rarement/jamais, 2 = occasionnellement, 3 = souvent, 4 = presque toujours/toujours). Onze items mesurent l'impulsivité motrice (« Je fais les choses sans réfléchir », « Je change de logement » par exemple), 8 items mesurent l'impulsivité attentionnelle (« Je ne fais pas attention », « Je réfléchis posément » par exemple), et 11 l'impulsivité de non-planification (« Je programme mes voyages longtemps à l'avance », « Je mets de l'argent de côté raisonnablement » par exemple). La somme de ces trois sous-scores est utilisée pour estimer l'impulsivité globale des sujets. Pour chaque score de dimension et pour le score total, un score élevé reflète un niveau élevé d'impulsivité.

## Whiteside et Lynam

Plus récemment, en 2001, Whiteside et Lynam ont soumis à un large échantillon de jeunes adultes les 8 questionnaires d'impulsivité les plus utilisés dans la littérature. L'objectif des auteurs était de fournir une mesure plus émotionnelle de l'impulsivité qui pourrait être plus facilement rattachée à la dépendance ou au *craving* (Gay, 2009). Ils ont ensuite proposé que quatre facettes soient directement en lien avec le concept d'impulsivité : l'Urgence, le manque de Persévérance, le manque de Préméditation, et la recherche de Sensation (Whiteside & Lynam, 2001). Ce modèle a donné lieu à l'élaboration d'une échelle, l'UPPS, qui comporte 45 affirmations qui doivent être jugées sur une échelle de Likert en quatre points (1 = tout à fait d'accord, 2 = plutôt d'accord, 3 = plutôt en désaccord, 4 = tout à fait en désaccord). Pour chaque facette, un score élevé reflète un niveau élevé d'impulsivité. Chacune des facettes serait sous-tendue par des mécanismes psychologiques spécifiques (Gay, 2009; Whiteside & Lynam, 2001).

L'**urgence** (12 items) fait référence à des réactions rapides, précipitées, dans un contexte émotionnel intense. Elle est évaluée avec des items du type « Quand je suis contrarié-e, j'agis souvent sans réfléchir », « J'ai des difficultés à résister à mes envies (pour la nourriture, les cigarettes, etc.) » ou « Quand la discussion s'échauffe, je dis souvent des choses que je regrette ensuite ». Cyders et Smith (Cyders et al., 2007) ont ajouté la notion d'urgence positive, conceptualisée comme la tendance à ressentir de fortes impulsions en présence d'émotions positives (par exemple « Quand je suis d'excellente humeur, j'ai tendance à perdre le contrôle de moi-même », « Quand je suis vraiment enthousiaste, j'ai tendance à agir sans réfléchir », ou « Quand je suis

ravi-e, je sens que je ne peux pas m'empêcher de m'emballer »). Ils ont en effet pu montrer que l'urgence comporte deux aspects reliés (urgence positive et urgence négative) qui se distinguent des autres facettes de l'UPPS. La facette d'urgence positive peut prédire des comportements problématiques et/ou risqués comme la consommation excessive d'alcool (Cyders et al., 2007). L'urgence serait la conséquence de difficultés d'inhibition potentialisées par la présence d'un contexte émotionnel intense (Friedman & Miyake, 2004; Gay, 2009). Une urgence élevée incite à réagir fortement ou à reproduire des comportements problématiques (comme s'alcooliser ou fumer) face à des affects négatifs, réduisant la capacité à initier et développer des réponses comportementales plus adaptées face au stress (Anestis, Selby, & Joiner, 2007).

La **persévérance** (10 items) est définie comme la capacité à rester concentré sur une tâche pouvant être difficile et ennuyeuse. Elle est mesurée avec des items tels que « Je me concentre facilement », « Je préfère généralement mener les choses jusqu'au bout », « Je suis une personne productive qui termine toujours son travail », « Je m'organise de façon que les choses soient faites à temps ». Une faible persévérance serait associée à des difficultés attentionnelles ainsi que des difficultés à finaliser des projets du fait d'une faible capacité à contrer des stimuli distracteurs (Friedman & Miyake, 2004; Gay, 2009). Cette dimension serait liée aux aspects motivationnels et mettrait en jeu la mémoire de travail.

La **préméditation** (Gay, 2009) (11 items) se réfère à la tendance à penser et réfléchir aux conséquences d'un acte avant de s'y engager. Elle est mesurée grâce aux items de type « Avant de me décider, je considère tous les avantages et les

inconvenients », « D'habitude je réfléchis soigneusement avant de faire quoi que ce soit », ou « Je ne suis pas de ces gens qui parlent sans réfléchir ». Le manque de préméditation générerait des difficultés de planification et/ou de prise en considération des conséquences positives et négatives des actions pour répondre de manière adéquate à son environnement notamment lors d'interactions sociales. Cette dimension impliquerait des processus non conscients (plus automatiques) de prise en compte des réactions émotionnelles mais aussi des processus de prise de décision et des processus exécutifs tels que mise à jour des informations en mémoire de travail, la flexibilité, l'inhibition et les capacités de planification (Gay, 2009).

La **recherche de sensations** (12 items) se caractérise par une tendance à apprécier et rechercher les activités excitantes, et à tenter de nouvelles expériences pouvant être ou non dangereuses. Elle est évaluée grâce à des items du type « Je recherche généralement des expériences et sensations nouvelles et excitantes », « Je me réjouis des expériences et sensations nouvelles même si elles sont un peu effrayantes et non-conformistes », « J'éprouve du plaisir à prendre des risques », ou « J'essaierais tout ». Un score élevé de recherche de sensations inciterait à la prise de risques. Elle met en jeu des processus motivationnels et découlerait d'une prédominance des conduites d'approches plutôt que d'évitement, ainsi que d'une sensibilité plus importante aux récompenses qu'aux punitions (Gay, 2009). Si la recherche de sensations prédit la fréquence d'engagement dans toutes sortes de comportements risqués, c'est l'urgence qui est associée à des problèmes découlant de la réalisation de ces comportements (Smith et al., 2007).

La structure factorielle de la version en langue anglaise du questionnaire UPPS a été confirmée dans une population d'adultes francophones (Van der Linden et al., 2006a). Une version courte française de l'UPPS a été validée (Billieux et al., 2012). Cette échelle propose 4 items pour chacune des 5 différentes facettes de l'impulsivité. Tous les items sont évalués sur une échelle de Likert en 4 points (de 1 = tout à fait d'accord à 4 = pas du tout d'accord). Pour chaque facette un score élevé reflète un niveau élevé d'impulsivité.

L'UPPS permet d'élargir la vision de l'impulsivité proposée par Barratt, fortement centrée sur les modèles de tempérament et de personnalité, en proposant une évaluation qui intègre la recherche de sensation et la prise de risque ainsi que la dimension émotionnelle, et en posant des hypothèses concernant les mécanismes psychologiques et cognitifs sous-jacents. Cela semble d'autant plus important dans le cadre du TUAL où la consommation d'alcool vient moduler à la fois la structure de personnalité, les stratégies d'approches motivationnelles, et les capacités émotionnelles et cognitives (Kopetz et al., 2013). Le modèle de processus double et le modèle triadique renforcent l'idée qu'il est intéressant d'évaluer les différentes composantes du comportement impulsif sans se limiter à l'évaluation d'une impulsivité trait ou état (R. W. Wiers et al., 2013).

### **2.3.2.2. Apport des neurosciences et évaluation objective de l'impulsivité**

L'utilisation des questionnaires auto-administrés d'impulsivité souligne la complexité d'une approche globale de l'impulsivité même si elle a le mérite de rendre

compte du comportement des sujets de manière écologique. Le comportement impulsif peut être résumé comme l'incapacité à arrêter un comportement ou des pensées, à choisir une récompense immédiate plutôt que différée, en dépit des conséquences négatives, à adopter des comportements à risque, à rechercher la nouveauté, à se comporter de manière irréfléchie ou avec impatience, avec une faible capacité d'attention et à persévérer dans l'action (Evenden, 1999; Perry & Carroll, 2008). En l'absence de modalité d'évaluation cognitive intégrative de l'impulsivité, il a été proposé d'évaluer l'impulsivité processus par processus, à l'aide de tâches comportementales. Ces tâches ont vocation à évaluer de manière standardisée ce qu'on pourrait considérer comme une part « état » de l'impulsivité.

Nous nous concentrerons ici sur deux dimensions de cette impulsivité particulièrement impliquée dans le trouble de l'usage de substance : l'impulsivité de réponse ou d'action par défaut de contrôle inhibiteur, et l'impulsivité décisionnelle ou de choix, dite aussi parfois cognitive (Martinez, 2019; Perry & Carroll, 2008).

L'**impulsivité d'action** serait le reflet d'un défaut de contrôle de l'inhibition motrice et des réponses comportementales automatiques (Enticott et al., 2006; G. Logan et al., 1997) par exemple mesurée par :

- une tâche d'attention soutenue comme le *Continuous performance test* (Rubia et al., 2001): test d'attention soutenue, d'environ 15 minutes, où le sujet doit répondre lorsqu'une lettre s'affiche, toutes les 1 à 4 secondes, et inhiber la réponse lorsque la lettre X apparaît).

- une tâche de réactions à un signal stop (G. D. Logan et al., 1984): le sujet doit répondre à une cible lorsqu'elle apparaît, sauf quand elle est associée à un signal stop (Figure 28).

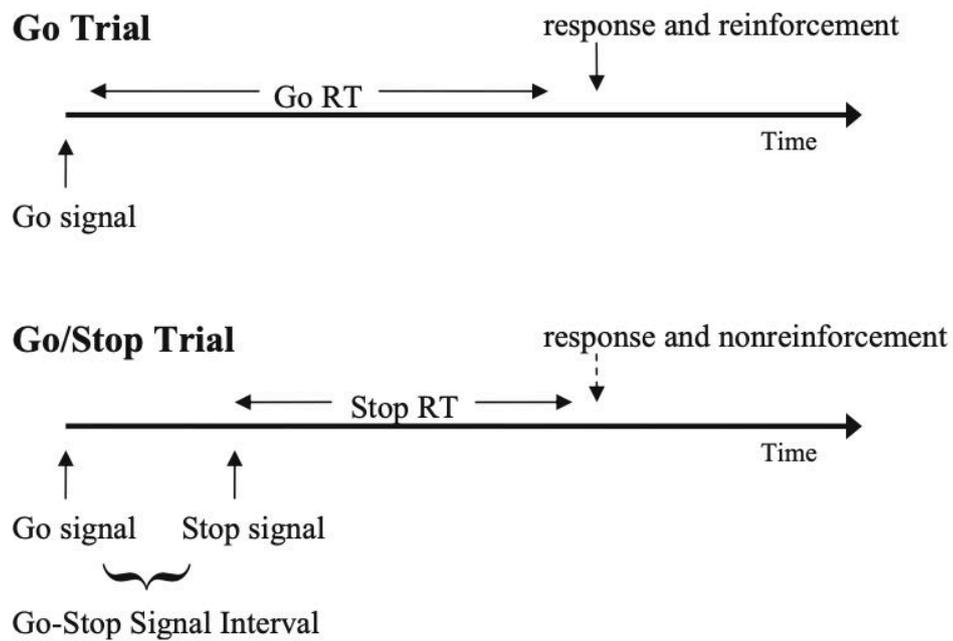


Figure 28 Design d'une tâche de Stop Signal Reaction Task (Perry & Carroll, 2008)

- une tâche de Go/NoGo (Newman et al., 1985): le sujet doit répondre lorsqu'une cible apparaît « go », et inhiber sa réponse lorsqu'un distracteur apparaît « no go » (Figure 29).

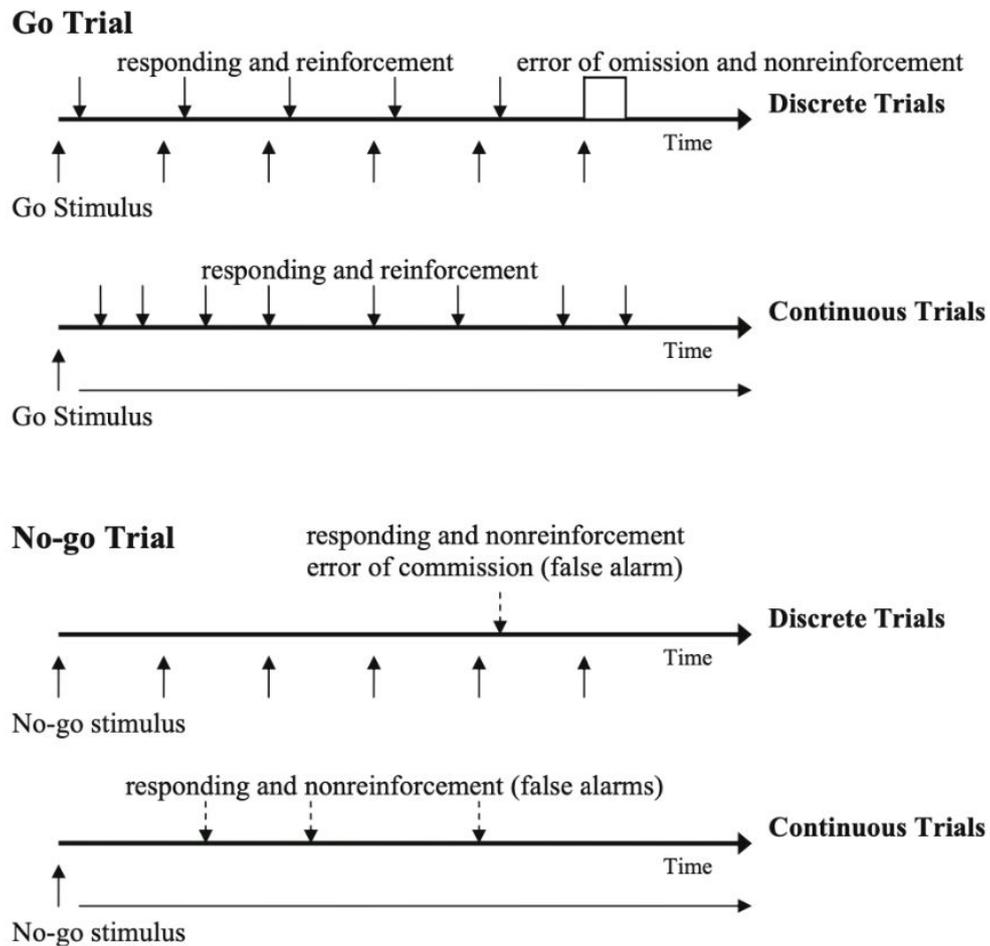


Figure 29 Design d'une tâche de Go-No go (Perry & Carroll, 2008)

- une tâche d'interférence : Test Stroop (Stroop, 1935), le sujet doit donner le nom de la couleur de l'encre ayant servi à écrire le nom d'une couleur différente, en inhibant la lecture du mot.

- une tâche de réactions en séries à choix multiples (Carli et al., 1983; Robbins, 2002) dans laquelle on mesure la capacité d'un sujet à attendre l'apparition d'un signal avant de répondre, et donc à inhiber son action (Figure 30).

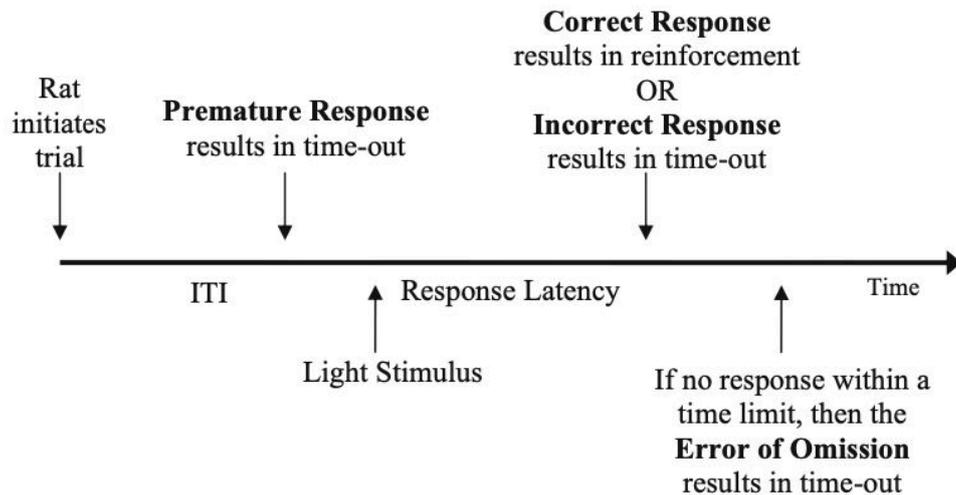


Figure 30 Design d'une tâche de réactions en série à choix multiples (Perry & Carroll, 2008)

L'**impulsivité décisionnelle** reposerait sur la capacité à faire des choix de manière adaptée et mettrait en jeu la prise de décision, en se basant sur la valeur subjective attribuée à une récompense liée à un aspect temporel, mesurée dans les tâches de dévaluation temporelle, ou à un aspect de prise de risques, dans des tâches de dévaluation probabiliste.

Pour évaluer l'impulsivité décisionnelle, des tâches dites de « delay discounting » sont utilisées (Kozak et al., 2019). Les sujets sont amenés à choisir entre une petite récompense immédiate et une plus grande différée après un délai d'attente plus ou moins long. Il est aussi possible d'ajouter une dimension de dévaluation probabiliste à la tâche en utilisant la Iowa Gambling Task (Bechara et al., 1994) ou le Balloon

assessment risk tool (Lejuez et al., 2002), par exemple. Le sujet doit alors choisir entre un gain faible mais peu risqué et un gain important mais très risqué, et donc différer une éventuelle récompense en fonction de l'évaluation du risque (et donc de la sensibilité), qui est liée à la recherche de sensation (Martinez, 2019).

Certains auteurs postulent que la tâche de réactions en séries à choix multiples et celle de réaction à un signal stop ont la capacité à évaluer la dévaluation temporelle, avec la possibilité de réponses prématurées. Ils parlent alors d'impulsivité d'attente (Robbins, 2002).

Ces mesures objectives ont l'avantage d'éviter les biais d'auto-évaluation et de subjectivité, et se veulent plus sensibles aux variations de l'impulsivité au cours du temps (Perry & Carroll, 2008). Elles sont faciles d'utilisation et peu coûteuses. 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 car elles sont multi-déterminées et impliquent souvent plusieurs fonctions cognitives dont les fonctions exécutives (Dougherty et al., 2004). De plus, elles sont le plus souvent réalisées dans des environnements de laboratoire, neutres et éloignés du fonctionnement réel des sujets. Ces tâches ne renseignent pas non plus sur la réalité des perceptions du sujet sur son propre fonctionnement.

Les mesures subjectives et objectives sont complémentaires dans l'évaluation du phénomène impulsif. Elles contribuent à une évaluation multimodale qui est aujourd'hui largement recommandée pour rendre compte de la complexité de ce concept (Perry & Carroll, 2008). Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre des niveaux plus élevés d'impulsivité, évalués subjectivement par les sujets, et des

performances moindres dans des tâches d'inhibition, notamment dans le jeu pathologique (Verdejo-García et al., 2008). Mais les résultats des mesures subjectives et objectives ne sont qu'inconstamment corrélés dans la littérature, probablement en lien avec l'inhomogénéité du concept d'impulsivité (Enticott et al., 2006; Gay, 2009; Kozak et al., 2019; Lawrence et al., 2009; Lijffijt et al., 2004). Les mesures comportementales d'impulsivité ne sont d'ailleurs par toutes corrélées entre elles (Perry & Carroll, 2008). Cette inconstance pourrait s'expliquer par le fait que ces différents outils de mesure ne capturent pas les mêmes facettes de l'impulsivité. Mais cela pourrait aussi souligner les limites pratiques liées aux conditions de passation des questionnaires et des tâches (compréhension, engagement du sujet, biais, etc.) (Perry & Carroll, 2008).

### **2.3.3. SUBSTRATS CEREBRAUX DE L'IMPULSIVITE**

---

Face à la complexité du concept d'impulsivité, différentes études ont été menées en neuroimagerie afin de préciser les substrats cérébraux de l'impulsivité et ses mécanismes neurobiologiques. Le rôle de l'âge dans les comportements impulsifs permet de poser des hypothèses concernant plusieurs structures clés (Stautz & Cooper, 2013). Le système limbique, qui gère les émotions se développe plus rapidement que le cortex préfrontal, impliqué dans les processus sous-jacents au contrôle inhibiteur (Aron, 2007). Selon certains auteurs, ce serait cette différence qui serait à l'origine d'une impulsivité excessive à l'adolescence (Casey et al., 2008; Chambers et al., 2003).

Nous présentons ici les principaux substrats cérébraux généraux connus de l'impulsivité, d'abord pour les systèmes de neurotransmission puis pour les structures cérébrales. Les substrats spécifiques à l'impulsivité dans le TUAL seront détaillés plus loin.

### **2.3.3.1. Impulsivité et neurotransmission**

La **dopamine** est le principal neurotransmetteur qui semble être impliqué dans l'impulsivité. Le striatum en est la principale cible (Martinez, 2019). La dopamine peut moduler l'impulsivité à la hausse comme à la baisse (Dalley & Robbins, 2017; Dalley & Roiser, 2012). Des liens ont été identifiés entre la disponibilité des récepteurs dopaminergiques et des variants génétiques de ces récepteurs et une impulsivité subjective élevée, BIS-11 comme UPPS (Anderson et al., 2017; Park et al., 2021).

Des travaux menés avec le méthylphénidate (inhibiteur de recapture synaptique de la dopamine et de la noradrénaline) (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015) montrent que l'administration de cette molécule améliore les performances de sujets sains dans des tâches d'impulsivité d'action et d'impulsivité décisionnelle (Pietras et al., 2003; Sostek et al., 1980). Il en était de même chez des sujets présentant un trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (Tannock et al., 1989; Trommer et al., 1991).

D'autres études ont été menées avec le pramipexole (agoniste dopaminergique) (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015) suite à l'apparition de cas de comportement impulsifs (notamment désinhibition comportementale, sexuelle, et jeu pathologique) chez des patients souffrant de syndrome de Parkinson et traités par des molécules équivalentes.

Une étude a permis de confirmer le lien entre agoniste dopaminergique et impulsivité dans la maladie de Parkinson, sans en identifier les mécanismes (Weintraub et al., 2010).

On peut aussi citer les études menées avec l'aripiprazole (agoniste partiel dopaminergique), qui confirment l'implication de la dopamine comme modulateur de l'impulsivité. L'aripiprazole joue un rôle d'agoniste lors que le niveau de dopamine basal est faible. Lorsque ce niveau est élevé, la molécule entre en compétition avec la dopamine endogène tout en étant moins puissante, ce qui lui donne une fonction d'antagoniste fonctionnel (Bordet et al., 2019; Stahl, 2015). L'administration d'aripiprazole a permis d'améliorer l'attention et de diminuer l'impulsivité d'action de patients souffrant de trouble de l'attention avec hyperactivité (Mauri et al., 2018) ou dans un modèle animal (Besson et al., 2010).

La **noradrénaline** et la **sérotonine** participent également à l'impulsivité (Dalley & Roiser, 2012; Pattij & Vanderschuren, 2008). C'est ce que montrent des études impliquant des inhibiteurs de recapture de la noradrénaline ou des agonistes, qui tendent à améliorer l'impulsivité d'action mais aussi décisionnelle (del Campo et al., 2011; Martinez, 2019; Tanaka et al., 2013). De même, des déplétions en sérotonine dans des modèles de rongeur augmentaient l'impulsivité (Worbe et al., 2014), alors que l'administration d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine la diminuait (Cherek et al., 2002). De nombreuses études ont aussi identifié un lien entre le polymorphisme des gènes codant les récepteurs sérotoninergiques et l'impulsivité évaluée par le BIS 11 (Stanford et al., 2009).

Le système **GABA/Glutamate** semble aussi contribuer à l'expression des comportements impulsifs. Un niveau de glutamate élevé dans le thalamus était associé à un plus haut niveau d'impulsivité évaluée par la BIS 11 (C. E. Wiers et al., 2020), tandis que des niveaux réduits de GABA dans le cortex préfrontal dorsolatéral était associé à une plus forte impulsivité d'action (Jupp et al., 2013).

Enfin, l'effet de l'interaction entre ces différents systèmes de neurotransmission reste à préciser. Ainsi, une déplétion en sérotonine chez des rats tend à atténuer l'effet de la prise d'amphétamine sur la dégradation des capacités d'impulsivité décisionnelle (Winstanley et al., 2003).

### **2.3.3.2. Impulsivité et structures cérébrales**

Au niveau structural et métabolique, les liens entre anomalies cérébrales structurales et impulsivité évaluée par auto-questionnaire ont été relativement peu étudiés. Les liens entre atteinte cérébrale et performances aux tâches comportementales d'impulsivité est bien mieux établi (Cf. partie 2.2.3).

#### **Amygdale et striatum**

Le striatum est une des principales cibles du système dopaminergique, ce qui souligne son implication dans l'impulsivité (Dalley et al., 2008; J. E. Grant & Chamberlain, 2014a; Martinez, 2019). Le striatum appartient aux ganglions de la base. Il est principalement constitué d'une région ventrale (noyau accumbens) et de deux régions dorsales (putamen et noyau caudé). Au niveau cellulaire il est constitué à 96%

de neurones de projection GABAergiques et à 4% d'interneurones (cholinergiques, GABAergiques notamment) (Assous & Tepper, 2019; Tepper & Bolam, 2004). Il reçoit des efférences excitatrices glutamatergiques des aires corticales dont le cortex frontal et l'insula et dopaminergique depuis l'aire tegmentale ventrale. Il se projette pour sa part vers le pallidum, la substance noire réticulée, et le noyau sous thalamique sous la forme de 2 voies, directe (récepteurs dopaminergiques D1 et D3, facilitant l'action) et indirecte (D2, inhibant l'action), qui modulent l'activité du thalamus ce qui modifie le niveau d'inhibition tonique des noyaux thalamiques sur le cortex (Bordet et al., 2019, p. 3; Stahl, 2015). Il joue ainsi un rôle dans la décision et l'exécution de l'action, la motivation, et l'automatisation.

Les régions dorsales et ventrales du striatum joueraient un rôle différent dans les différentes formes d'impulsivité (Dalley and Robbins, 2017). Le striatum dorsal serait plutôt impliqué dans l'impulsivité d'action et la partie ventrale dans l'impulsivité décisionnelle. L'impulsivité d'action, évaluée par une tâche signal stop, entrainerait l'activation du cortex cingulaire antérieur, des aires motrices et prémotrices du cortex, ainsi que du putamen et du noyau sous-thalamique (Aron, 2007; Bari & Robbins, 2013). La tâche de réactions en séries à choix multiple mettrait quant à elle en jeu le striatum ventral, la partie et le noyau sub-thalamique (L. S. Morris et al., 2016), des structures dont l'activité serait réduite lors de réponses prématurées.

Chez des patients souffrant de trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité, une tâche d'impulsivité décisionnelle hyper-activait le noyau caudé et hypo-activait le striatum ventral (Plichta et al., 2009). Chez des joueurs pathologiques, une perte de jeu intervenant proche d'une victoire potentielle (near-miss) était proposée sous

placebo ou sous antagoniste des récepteurs D2 (sulpiride) en IRMf d'activation. Cette tâche de prise de risque identifiait donc une hyperactivation striatale chez les sujets near-miss par rapport aux sujets contrôle (Sescousse et al., 2016).

Chez de jeunes adultes consommateurs de tabac, ceux qui montraient la plus grande impulsivité durant une tâche d'impulsivité décisionnelle étaient ceux qui présentaient la plus faible activation du striatum ventral (Peters et al., 2011). Chez des patients cocaïnomanes, une impulsivité d'action élevée était associée à une augmentation du volume des ganglions de la base (Ersche et al., 2011). Enfin, le score UPPS de manque de préméditation était associé à une diminution des volumes de substance grise dans le putamen (Kozak et al., 2019).

Une étude portant sur des rats spécifiquement lésés au niveau de l'amygdale ont identifié un lien entre l'atteinte de cette structure et une impulsivité d'action élevée (Winstanley, 2004).

## **Cortex frontal, cortex cingulaire, et cervelet**

Les études conduites au moyen de mesures comportementales de l'impulsivité chez des sujets sains, des adolescents ou des patients hyperactifs avec trouble de l'attention suggèrent que l'impulsivité est en partie sous-tendue par le cortex orbitofrontal et frontal inférieur, l'aire motrice supplémentaire, et le cortex cingulaire (Dalley et al., 2008; J. E. Grant & Chamberlain, 2014a; Swick et al., 2011). Cette régulation de l'impulsivité fait écho à ce que nous avons décrit en partie 2.2.3 lorsque nous avons évoqué la perturbation du circuit fronto-cérébelleux et des fonctions

exécutives. L'impulsivité décisionnelle est liée à l'activation de différentes régions préfrontales, en lien avec l'activité du striatum (B. Kim & Im, 2019; Martinez, 2019).

Chez des patients cocaïnomanes, une impulsivité d'action élevée était associée à une réduction de volume dans le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur (Ersche et al., 2011). Chez des sujets sains, une impulsivité élevée à la BIS 11 était associée à une réduction du volume du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire antérieur (Matsuo et al., 2009). Enfin concernant l'UPPS, l'urgence a été associée à un recrutement excessif de l'activité du cortex préfrontal ; le manque de persévérance à l'altération de la fonction du cortex cingulaire antérieur et des cortex préfrontal ventrolatéral et antérieur gauches ; la recherche de sensations à l'activation de régions comme le cortex orbitofrontal médian postérieur (Kozak et al., 2019).

## **Insula**

Les études menées dans différentes populations suggèrent que l'impulsivité serait aussi sous-tendue par l'insula (J. E. Grant & Chamberlain, 2014a). Chez des patients cocaïnomanes, une impulsivité d'action élevée était associée à une réduction de volume dans l'insula (Ersche et al., 2011). Concernant l'UPPS, un score élevé de recherche de sensations était associé à l'activation de régions comme l'insula (Kozak et al., 2019). Ces liens ont été confirmés en population générale (hyperactivation de l'insula lors de tâches d'impulsivité d'action) (Swick et al., 2011), dans des modèles animaux lésionnels ciblant l'insula (Swick et al., 2008) ou dans la prise de risque (Luhmann, 2009)

## **2.3.4. IMPULSIVITE, ET TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL**

---

### **2.3.4.1. Une histoire clinique souvent commune**

L'association entre impulsivité et le TUAL est largement démontrée dans la littérature (Nutt et al., 2021; Perry & Carroll, 2008; Taylor et al., 2016). Les patients TUAL présentent une impulsivité élevée quels que soient le questionnaire d'impulsivité (Bjork et al., 2004; J. M. Mitchell et al., 2005; Stanford et al., 2009; Whiteside & Lynam, 2003) ou la tâche utilisés (Brion et al., 2017; Perry & Carroll, 2008) (Cf. partie 2.2.3).

L'impulsivité et ses différentes facettes jouent un rôle important en termes de risque d'induction de consommation d'alcool, de développement d'un TUAL, et d'aggravation du risque de rechute (Evren et al., 2012; Lejuez et al., 2010; Shin et al., 2012). Les études menées sur modèle murin suggèrent que l'impulsivité est 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 (Figure 31).

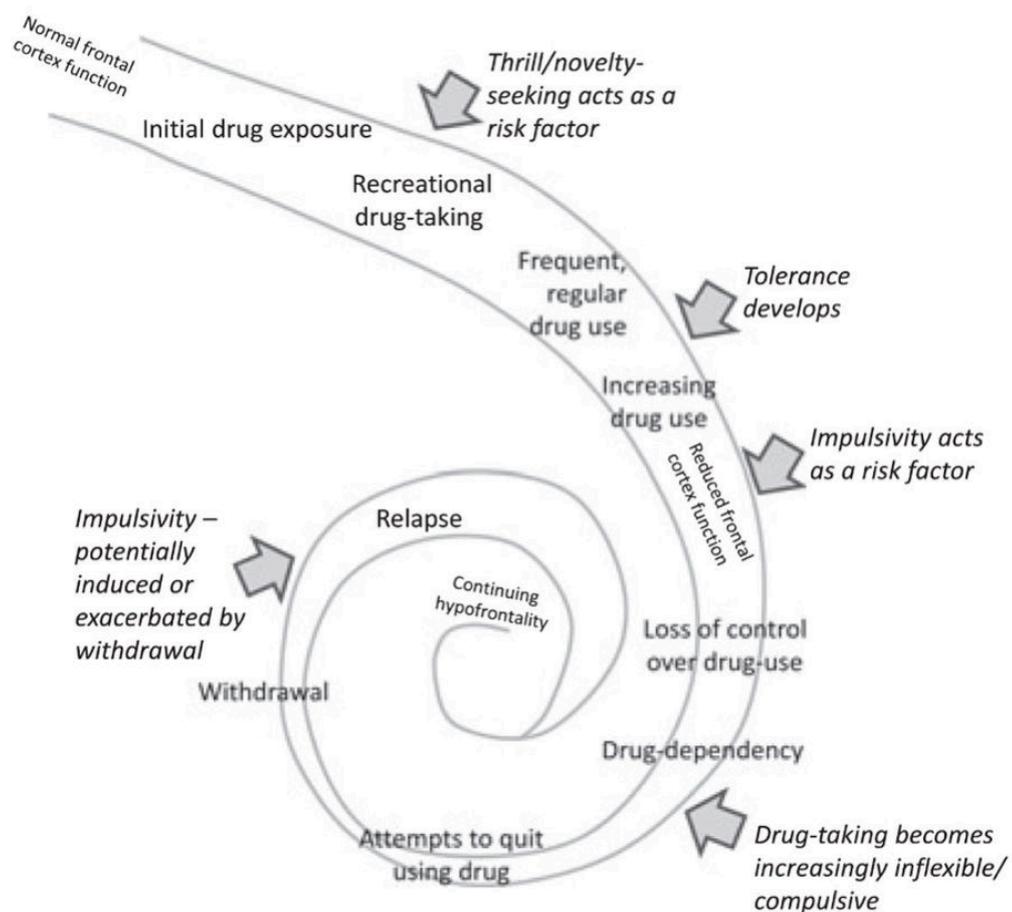


Figure 31 Spirale descendante de l'addiction (Winstanley et al., 2010). Premier contact et développement de la consommation régulière facilités par la sensibilité à la nouveauté ou la recherche de sensations fortes. Tolérance et accroissement de la consommation, perte de contrôle et installation de la dépendance, facilités par des atteintes frontales et striatales. Aggravation du risque de rechute par la dimension compulsive de la consommation et les signes aversifs de sevrage.

Le niveau d'impulsivité dans des modèles animaux est corrélé positivement au risque de consommation tout en étant lui-même augmenté par une consommation aiguë (Winstanley et al., 2010). Ces données ont été confirmées par les travaux conduits chez l'humain. Par ailleurs, l'impulsivité est aussi significativement plus

élevée chez les sujets sains présentant une histoire familiale d'alcoolodépendance (Gierski et al., 2013). Enfin, l'impulsivité semble renforcer la réactivité aux stimuli en lien avec l'alcool ainsi que le *craving* tant en fréquence qu'en intensité (Papachristou et al., 2013).

Des études longitudinales menées chez des adolescents consommateurs d'alcool ont pu identifier que ceux qui devenaient buveurs excessifs étaient ceux qui présentaient le plus faible niveau d'activation cérébrale dans les régions frontales (Chambers et al., 2003; Perry et al., 2005), confirmant le rôle de l'impulsivité d'action comme facteur de risque d'addiction. De même, une impulsivité décisionnelle élevée était associée au risque d'usage excessif d'alcool chez des adolescents (Perry & Carroll, 2008).

La progression dans les différentes phases de la maladie est associée à des modifications cérébrales, cognitives et de l'impulsivité (Crews & Boettiger, 2009). Dans une tâche d'impulsivité d'action, les patients TUAL présentaient une plus grande impulsivité face à un stimulus alcool par rapport à un stimulus neutre (Noël et al., 2007). L'impulsivité a aussi été identifiée comme un facteur prédictif de rechute, en lien avec le *craving*. Le score à la BIS 11 était corrélé à la recherche de sensation et au *craving* et le groupe de patients ayant rechuté à 12 mois était significativement plus impulsif que le groupe des patients non rechuteurs (Evren et al., 2012). Concernant l'UPPS, l'urgence et le manque de persévérance sont liés à une plus grande prévalence de taux d'usage problématique d'alcool, alors que le manque de préméditation et la recherche de sensation sont, elles, plutôt en lien avec la fréquence des consommations (Berg et al., 2015; Kozak et al., 2019).

Le lien entre TUAL et impulsivité pourrait enfin aussi être médié par un ou plusieurs autres facteurs comme le *craving* (Naqvi et al., 2014; Noël et al., 2013a), l'âge, le sexe, le statut hormonal, les expériences de vie précoce négatives (abus, violence, exposition prénatale à l'alcool, etc.) et la réactivité à la récompense (Perry & Carroll, 2008).

### **2.3.4.2. Substrats cérébraux de l'impulsivité dans le TUAL**

Les substrats neurochimiques et neuro-anatomiques de l'impulsivité et du TUAL présentent un large chevauchement. Ils impliquent des systèmes de neurotransmission (dopamine, sérotonine, noradrénaline, GABA, glutamate) et des structures et réseaux cérébraux communs. Dans la population TUAL, les substrats de l'impulsivité d'action et de l'impulsivité décisionnelle sont ceux des fonctions cognitives évaluées par les tâches (fonctions exécutives, prise de décision, notamment) utilisées dans cette population. Ils sont détaillés en partie 2.2.3.

L'atteinte des autres régions impliquées dans l'impulsivité (striatum, amygdale) a aussi été étudiée dans le TUAL. Ainsi, des auteurs ont pu identifier dans une population de sujets TUAL sévères, des diminutions de volume du putamen (Wang et al., 2016) et du striatum (Yang et al., 2016) par rapport à des sujets sains. Chez des patients atteints de TUAL léger, avec une faible durée de mésusage et sans dépendance, il n'avait pas été observé de diminution du volume de la substance grise des régions impliquées dans l'impulsivité (striatum et amygdale notamment) mais une augmentation du volume de substance blanche dans le striatum ventral, en particulier chez ceux qui présentaient une impulsivité élevée évaluée par la BIS 11 (Asensio et

al., 2015). Dans une autre étude, une consommation élevée d'alcool était corrélée à un volume cérébral plus faible dans le pôle frontal droit et le gyrus frontal inférieur gauche. Ces anomalies cérébrales étaient corrélées avec une impulsivité élevée (BIS-11) (Gröpper et al., 2016). Chez des patients atteints de TUAL léger, avec une faible durée de mésusage et sans dépendance, les régions frontales étaient diminuées en volume et ces anomalies étaient corrélées avec des scores plus élevés à la BIS11 (Asensio et al., 2015; Noël et al., 2013a). À notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur les substrats cérébraux de l'impulsivité chez les patients TUAL sévère ayant utilisé l'UPPS.

### **2.3.4.3. Modèle allostatique de l'addiction**

L'impulsivité semble donc centrale dans la maladie addictive, tant dans son initiation que dans son maintien et son aggravation. La neuroadaptation inhérente à l'évolution de cette maladie chronique et ses manifestations cognitives et comportementales nécessitent toutefois de considérer d'autres concepts comme celui de la compulsivité. Le modèle allostatique de l'addiction proposé par Koob et Le Moal en 2008 (Koob & Le Moal, 2008) postule qu'au fur et à mesure de son exposition à l'alcool, l'individu évolue d'une consommation impulsive, sans anticipation anxieuse ni *craving* et associée à du plaisir, à une consommation compulsive, malgré la faiblesse ou l'absence de récompense et du fait d'un *craving* important. Ainsi, si la conduite addictive est, au départ, largement portée par des comportements impulsifs, les phénomènes de neuroadaptation et les éventuelles atteintes cognitives et cérébrales

liées à la consommation chronique d'alcool participent à une bascule progressive vers des comportements compulsifs.

Le contrôle sur l'action diminue du fait de l'altération du circuit fronto-cérébelleux, augmentant encore l'impulsivité et la compulsivité (Crews & Boettiger, 2009; J. E. Grant & Chamberlain, 2014a; Perry & Carroll, 2008). Des études translationnelles semblent confirmer le rôle central du striatum dans ce phénomène avec une bascule du striatum ventral au striatum dorsal (Balleine et al., 2007; Everitt & Robbins, 2013; B. Kim & Im, 2019; Vollstädt-Klein et al., 2010). Le *craving*, quant à lui, accentuerait la compulsivité (Koob & Le Moal, 2008). Il semble d'ailleurs que dans cette phase avancée du TUAL, où la compulsivité prédomine, les biais attentionnels en faveur de l'alcool, qui peuvent refléter l'impulsivité, aient tendance à s'amoinrir (Loeber et al., 2009).

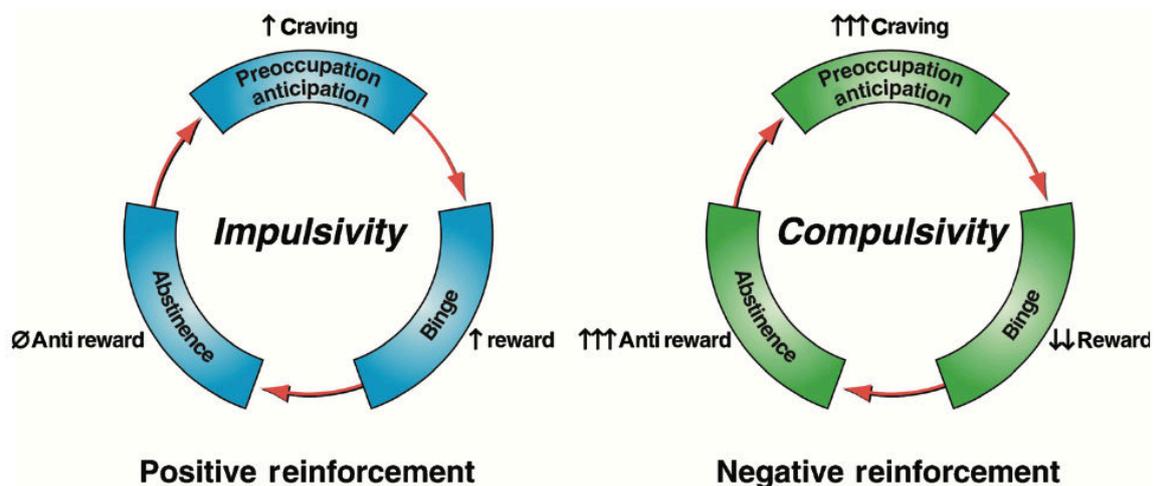


Figure 32 Modèle allostatique de l'addiction : transition de l'impulsivité à la compulsivité.

Le comportement impulsif de consommation (peu d'anticipation), initialement motivé par le renforcement positif (effet récompensant de la consommation, et pas de dysphorie en l'absence de consommation) évolue vers un comportement compulsif (forte anticipation marquée par un craving intense, faible effet de récompense, forte dysphorie de manque) (Koob & Le Moal, 2008).

### 2.3.5. SYNTHÈSE

---

- L'impulsivité est définie comme une prédisposition comportementale à réagir rapidement ou de manière non planifiée à des stimuli sans tenir compte des conséquences ou des risques
- C'est un construit multidimensionnel qui associe des traits de personnalité, des dispositions affectives et émotionnelles, motivationnelles et cognitives, et des facteurs environnementaux et biologiques.
- L'impulsivité est le plus communément évaluée de manière subjective par des auto-questionnaires, inspirés de questionnaires de personnalité, dont les principaux sont la BIS et l'UPPS.
- Des modalités objectives d'évaluation de l'impulsivité ont été proposées, s'appuyant sur des tâches cognitives d'attention, d'inhibition, ou de prise de décision.
- L'impulsivité implique de nombreux systèmes de neurotransmission et de multiples structures cérébrales dont la plupart est altérée dans le TUAL.
- Le modèle allostatique de l'addiction permet d'intégrer la notion de compulsivité et de tenir compte du phénomène de neuroadaptation en postulant un rôle central de l'impulsivité dans le développement et le maintien du comportement addictif puis par l'apparition progressive de la compulsivité, notamment sous l'effet des différentes sous-parties du striatum.



## 2.4. PRISE EN SOIN BIOPSYCHOSOCIALE DU TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL

Le TUAL est une maladie multi-déterminée, marquée par une très grande hétérogénéité dans la nature et la sévérité des manifestations cliniques. Elle impacte toutes les sphères de la vie du sujet (sociale, médicale, etc.), ainsi que son entourage. Trois grands systèmes neurobiologiques semblent impliqués à la fois dans l'impulsivité et le risque et la sévérité du TUAL : le système de régulation médié par le cortex préfrontal, le système de récompense via le striatum ventral et le mésencéphale, et le système de menace via l'amygdale (Kozak et al., 2019). Ils constituent autant de cibles thérapeutiques potentielles. L'approche biopsychosociale du soin permet de considérer les différents aspects neurobiologiques de l'addiction : impulsivité, cognition, émotions et *craving*.

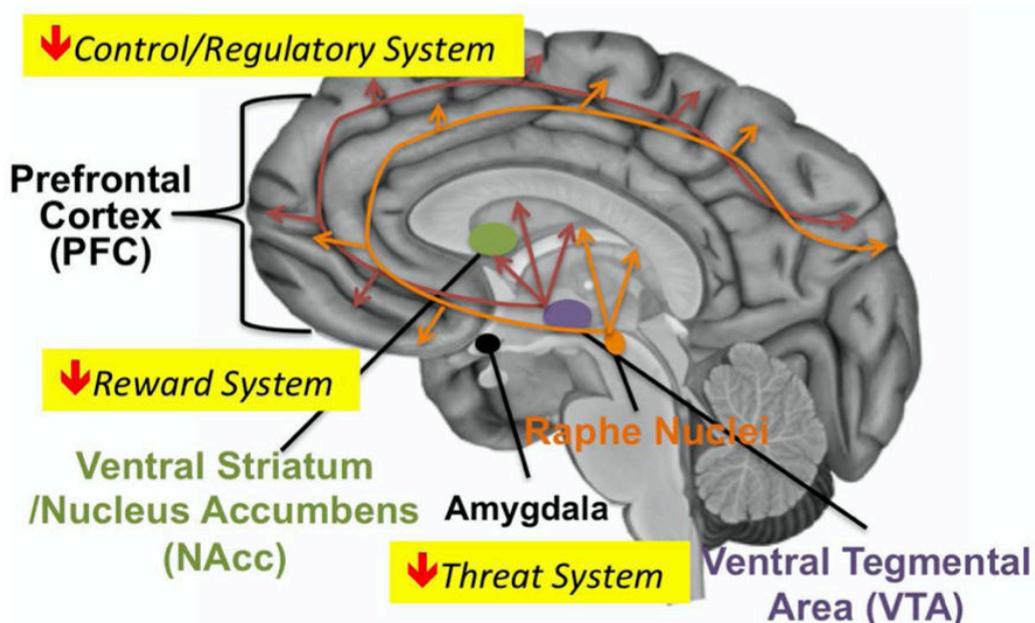


Figure 33 Représentation anatomique des trois grands systèmes neurobiologiques impliqués dans l'impulsivité et le TUAL (Kozak et al., 2019)

## 2.4.1. MODALITES DE LA PRISE EN SOIN ADDICTOLOGIQUE

---

Le TUAL est associé à de multiples conséquences. La consommation d'alcool envahit progressivement la vie quotidienne de la personne et peut entraîner des répercussions délétères sur sa vie familiale, relationnelle et professionnelle. Elles engendrent un risque progressif accru d'isolement, de marginalisation, de stigmatisation, de perte d'emploi ou de déscolarisation. Le TUAL entraîne aussi des répercussions médicales, psychologiques et psychiatriques sur le long terme. La prise en soins d'une TUAL est multidisciplinaire et nécessite le plus souvent l'association d'un traitement pharmacologique, d'une prise en soin psychologique individuelle et/ou collective et d'un accompagnement social. Le premier élément de prise en soin repose le plus souvent sur le sevrage, c'est-à-dire l'arrêt de la consommation. Une diminution lente de la fréquence de la consommation peut, pour l'alcool et dans certains contextes, aider le sujet à atteindre le sevrage complet (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012; Société Française d'Alcoologie, 2015).

Sur le plan pharmacologique, il existe des traitements d'aide au sevrage d'alcool comme les benzodiazépines de longue demi-vie. Le traitement non pharmacologique des addictions repose sur un soutien psychosocial, notamment en cas de désocialisation, qui permet de préserver ou de favoriser l'intégration sociale, et d'accompagner le patient dans les démarches éventuellement nécessaires pour atteindre cet objectif (accès aux droits, démarches socioprofessionnelles, soutien juridique...). Ce soutien permet aussi d'identifier d'éventuelles problématiques psychologiques, et les moyens à mettre en œuvre afin de les résoudre. Parallèlement,

une psychothérapie est le plus souvent indispensable. Elle peut reposer sur différentes approches selon les spécificités de la personne et de son addiction : thérapie psychodynamique, thérapie multidimensionnelle familiale, thérapie cognitive et comportementale (TCC), thérapie systémique, thérapie comportementale, etc. Les groupes de parole ont aussi une grande importance car ils offrent un soutien majeur, pendant et après le sevrage, grâce aux échanges d'expériences de personnes qui ont vécu le même type de parcours (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012; Société Française d'Alcoologie, 2015).

## **2.4.2. ENJEUX DE LA PRISE EN SOIN**

---

### **2.4.2.1. Enjeux généraux : accès aux soins et prévention de la rechute**

L'un des enjeux centraux de la prise en soins est la motivation et l'accès aux soins (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012; Société Française d'Alcoologie, 2015). Le repérage précoce et l'intervention brève sont des outils proposés en soins primaires pour favoriser cette entrée dans les soins. Les techniques d'entretien motivationnel sont aussi mobilisées pour favoriser la démarche de changement du sujet concernant ses consommations. La prise en soin addictologique implique d'évaluer et de prendre en charge les comorbidités associées au TUAL, mais aussi d'assurer une éventuelle renutrition ou la prise en compte de troubles des conduites instinctuelles (appétit, sommeil). La démarche psychothérapeutique dans le TUAL s'appuie sur des outils de psychoéducation et de prévention de la rechute qui ont pour objectif d'aider le patient à modifier ses habitudes de vie, à restructurer d'éventuelles fausses croyances

(Coates et al., 2018) et à restaurer ses liens sociaux (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012). Afin d'améliorer la qualité de vie des patients et leur estime de soi, il est indispensable de favoriser une amélioration de la condition physique, de lutter contre la sédentarité, et d'améliorer autant que possible leurs conditions de vie (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012).

Fontesse et al. ont montré que les patients atteints de TUAL se sentaient stigmatisés et déshumanisés, et qu'ils voyaient leurs besoins fondamentaux menacés (Fontesse, Demoulin, et al., 2021; Fontesse et al., 2020; Fontesse, Stinglhamber, et al., 2021). Cette déshumanisation était liée à des stratégies dysfonctionnelles de coping comme la consommation d'alcool favorisant le maintien dans la maladie addictive. Le TUAL est l'un des troubles mentaux les plus sévèrement stigmatisés. Les personnes souffrant de TUAL sont vues comme responsables de leur trouble, mais aussi considérées comme plus dangereuses et plus imprévisibles que des personnes souffrant de dépression ou de schizophrénie (Schomerus et al., 2011, 2014). Cette stigmatisation freine considérablement l'accès au soin (Keyes et al., 2010). Ainsi, moins de 10 % des personnes souffrant d'un TUAL en Europe bénéficient de soins spécialisés (Kohn et al., 2004).

Ainsi, la prise en soin des patients souffrant de TUAL doit à la fois présenter un bon profil de sécurité et d'acceptabilité, prévenir toute forme de stigmatisation et favoriser la démarche motivationnelle. Elle doit à la fois s'appliquer à traiter les conséquences négatives du TUAL et améliorer la qualité de vie du patient tout en ciblant les facteurs qui augmentent le risque de rechute et la sévérité du TUAL. Le modèle triadique

permet d'envisager des outils thérapeutiques spécifiques et innovants, ciblant respectivement l'impulsivité, la cognition et le *craving*.

### **2.4.2.2. Freins à la prise en soin et cibles thérapeutiques innovantes**

#### **Impulsivité**

L'impulsivité est à considérer comme une cible des outils de prévention et de traitement du TUAL. Certaines approches pharmacologiques ont d'ailleurs été testées pour diminuer l'impulsivité dans le TUAL, en ciblant les systèmes de neurotransmission communs à l'impulsivité et au TUAL (Kozak et al., 2019). Le lithium et la buspirone (Kravitz et al., 1999), et la naltrexone (Zorlu et al., 2016), ont été essayés, sans résultat probant. Le topiramate a montré un effet positif sur les performances d'inhibition et la diminution des consommations d'alcool (Rubio et al., 2009). C'est aussi le cas pour le modafinil (amélioration de la durée d'abstinence en lien avec l'inhibition, diminution de l'impulsivité subjective sans lien avec l'inhibition) et l'aripiprazole avec une réduction du nombre de boissons consommées et de la durée de consommation chez les sujets les plus impulsifs (Anton et al., 2017).

Des études ont aussi été menées concernant les outils thérapeutiques non pharmacologiques (Kozak et al., 2019). Dans un essai randomisé contrôlé, la thérapie motivationnelle s'est montrée plus efficace chez les sujets souffrant de TUAL les moins en recherche de sensation, tandis que les patients les plus en recherche de sensation répondaient mieux à une approche éducative (Feldstein Ewing et al., 2009). Dans un autre essai, la méditation de pleine conscience était associée à une augmentation

paradoxe du *craving* chez les sujets présentant une urgence négative élevée, soulignant l'intérêt de personnaliser et de cibler les traitements proposés (Vinci et al., 2014).

## **Cognition**

Les troubles cognitifs liés à l'alcool constituent un frein aux processus motivationnels (Le Berre et al., 2013). Les fonctions exécutives et la mémoire épisodique sont nécessaires pour faire le constat du retentissement du TUAL 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 (Le Berre et al., 2012). Les patients qui ont des troubles cognitifs ont tendance à persévérer sur de fausses croyances (par exemple : « *je ne peux pas dormir sans alcool* ») et semblent peu compliants au cadre de soin (oublis de rendez-vous, des consignes médicales, non-respect du contrat thérapeutique) (N. Cabé et al., 2016). L'altération mnésique peut conduire à des difficultés pour se remémorer leur histoire d'alcoolisation, les conséquences négatives pour eux-mêmes et les autres, et pour identifier les situations à risque de ré-alcoolisation. Les patients sont également en difficulté pour repérer et pour évaluer le contexte émotionnel des consommations et de leurs conséquences sur autrui (N. Cabé et al., 2016). Cliniquement, ils sont souvent décrits comme « résistants » sur le plan motivationnel, dans une indifférente passivité, voire dans le déni des troubles. 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 (N. Cabé et al., 2016). Les soins non pharmacologiques impliquent des apprentissages complexes qui peuvent être mis en difficulté par la présence de troubles cognitifs (Pitel, Beaunieux, et al., 2007).

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*) et externes (publicités), de s'appuyer sur des capacités de flexibilité et de 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 autoévaluer 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) (Beaunieux et al., 2013). La récupération spontanée pourrait être favorisée par des techniques de réhabilitation cognitive et psychosociale (Maillard et al., 2020), certaines thérapeutiques médicamenteuses et nutritionnelles (vitamine B1, reprise d'une alimentation équilibrée par exemple) ou par une amélioration globale de l'hygiène de vie (qualité du sommeil, arrêt du tabac) (N. Cabé et al., 2016).

## **Craving**

Le *craving* est à la fois un critère diagnostique central, un facteur prédictif de la rechute (Fatseas et al., 2015) et une cible thérapeutique majeure tant pour la

pharmacothérapie que la psychothérapie (Auriacombe, Dubernet, et al., 2016). Différents médicaments dits « addictolytiques » sont disponibles pour diminuer le *craving* que ce soit dans un projet d'abstinence ou de modération d'alcool. Ces traitements ciblent les différents aspects psychologiques ou systèmes biologiques impliqués dans le TUAL (Verheul et al., 1999). Certains ciblent ainsi le circuit de la récompense en modulant l'activité du système opioïdes comme l'antagoniste des récepteurs mu nommé naltrexone. Ce médicament vise ainsi à réduire le *craving* de récompense, c'est-à-dire lié au renforcement positif (Haass-Koffler et al., 2014). Le nalmeфène produit le même effet tout en agissant simultanément comme un agoniste partiel des récepteurs kappa, réduisant la dysphorie liée au *craving*. Dans le même système, certains visent le système dopaminergique avec un effet antagoniste, comme les antipsychotiques atypiques, avec une efficacité modeste mais moins d'effets indésirables que les antipsychotiques de première génération (Haass-Koffler et al., 2014). D'autres se focalisent sur le système sérotoninergique et la dimension obsessionnelle du *craving* en utilisant des inhibiteurs sélectifs de la sérotonine ou des antagonistes des récepteurs à la sérotonine. Des traitements ciblant le *craving* dit de soulagement (renforcement négatif) se sont orientés vers le système GABA/Glutamate (Haass-Koffler et al., 2014). Ils ont pour objectif de réduire la dysphorie de manque et de sevrage. On peut citer l'acamprosate, le bacloфène, la gabapentine ou le topiramate. Des antagonistes des récepteurs au glutamate ont aussi été expérimentés, comme la mémantine, avec une faible efficacité. Enfin d'autres traitements tentent de réduire le *craving* de manière très différente, en inhibant le métabolisme de l'alcool, comme le disulfiram, ou en ayant un effet d'antagonisme sur les récepteurs nicotiques pour réduire le tonus dopaminergique, comme la varénicline (Haass-Koffler et al., 2014).

A ce jour, en France, seuls la naltrexone, l'acamprosate, le nalmefene, le baclofene, et le disulfiram ont une indication médicale et une autorisation de mise sur le marché dans le traitement du *craving* d'alcool lié au TUAL (Société Française d'Alcoologie, 2015).

Différentes formes de psychothérapie ont aussi montré leur efficacité sur le *craving* comme les thérapies cognitivo-comportementales, en traitement seul ou associé à un traitement pharmacologique (Carroll & Schottenfeld, 1997; Subbaraman et al., 2013).

### **2.4.3. L'ACTIVITE PHYSIQUE COMME TRAITEMENT INTEGRATIF INNOVANT**

---

#### **2.4.3.1. Caractéristiques du traitement idéal**

Au regard de ces différents enjeux, un traitement idéal du TUAL dans une approche biopsychosociale devrait favoriser la motivation aux soins et au changement, être accessible et sûr, non stigmatisant et avoir peu d'effets indésirables. Il devrait aussi améliorer les conséquences négatives de la consommation et les comorbidités des patients (appétit, sommeil, nutrition, condition physique, relations sociales et insertion), tout en ciblant les facteurs de risque et de gravité du TUAL. Il aurait pour objet d'accompagner un changement des fausses croyances et habitudes de vie pour favoriser le maintien d'une abstinence ou d'une consommation contrôlée, d'améliorer l'impulsivité et le fonctionnement cognitif des patients, et de réduire le *craving*. La finalité serait de prévenir les rechutes, et in fine d'améliorer l'estime de soi et la qualité de vie du patient (N. Cabé et al., 2021; Campbell et al., 2018; Hallgren et al., 2018).

### **2.4.3.2. Intérêt de l'activité physique dans le Trouble de l'Usage d'Alcool**

Au regard de ces critères de traitement idéal, et de l'intérêt clairement identifié de développer un outil thérapeutique qui puisse cibler l'impulsivité, la cognition et le *craving*, l'activité physique apparaît comme un outil thérapeutique à la fois innovant et prometteur. Elle a une action large qui cible simultanément ces trois dimensions tout en améliorant la santé physique et psychique des patients souffrant de TUAL, et leur sentiment d'efficacité personnelle ainsi que leur qualité de vie (N. Cabé et al., 2021; Hallgren et al., 2017a). Elle présente l'avantage d'offrir une image moins stigmatisante que les soins classiques d'addictologie.

Ces considérations ont amené le NIDA (National Institute on Drug Abuse) américain à intégrer l'activité physique dans ses recommandations de prise en soin du TUAL (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012). Il en est de même pour la très récente expertise collective INSERM qui propose de « promouvoir le rôle de l'activité physique et des contacts sociaux positifs dans la prévention de la rechute. L'activité physique devrait faire partie de façon systématique des programmes de traitement pour les personnes dépendantes » (INSERM Expertise collective, 2021).

Dans une revue narrative de la littérature nous avons fait une synthèse des bénéfices démontrés ou à démontrer de l'activité physique dans la prise en soins du TUAL avant d'examiner les mécanismes potentiels de son efficacité en se positionnant dans le cadre conceptuel du modèle triadique. Cette revue a été publiée dans *Addictive Behaviors* (N. Cabé et al., 2021).



## Physical activity: A promising adjunctive treatment for severe alcohol use disorder

Nicolas Cabé<sup>a,b</sup>, Alice Lanièce<sup>a</sup>, Anne Lise Pitel<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université de Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

<sup>b</sup> Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France

<sup>c</sup> Institut Universitaire de France (IUF), France

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Alcohol use disorder  
Cognitive impairments  
Impulsivity  
Craving  
Physical activity  
Rehabilitation

### ABSTRACT

Substance use disorder develops from complex interactions between socio-environmental and neurobiological factors. A neurocognitive model of addiction, the triadic model, proposes that Alcohol Use Disorder (AUD) is the result of an imbalance between the reflective and the impulsive subcomponents along with a disruption of the regulatory subcomponent. Physical activity is considered as an emerging treatment for severe AUD (sAUD). This short review examines the efficacy and mechanisms of action of physical intervention as an adjunctive treatment in severe AUD (sAUD) within the theoretical framework of the triadic model.

Physical activity is a feasible, safe, and less stigmatizing approach than classical treatments. It improves sAUD patients' mental and physical comorbidities. The key finding of this short review is that physical activity could contribute to a rebalancing of the triadic model in sAUD patients by 1) improving neuroplasticity and cognitive functioning, 2) reducing impulsivity and urgency, and improving emotional regulation, and 3) reducing craving. This rebalancing could eventually reduce the risk of relapse. However, due to methodological issues, it remains difficult to observe an effect of physical activity on drinking outcomes. At best, a trend towards a reduction in alcohol consumption was noted. The mechanisms that could explain the benefits of physical activity in sAUD patients involve multiple physiological processes such as dopaminergic or glutamatergic transmission and signaling or neuroplasticity.

Future randomized controlled trials should include neuropsychological and impulsivity assessments, in more controlled environments. Physical activity could contribute to a personalization of sAUD treatment using each subcomponent of the triadic model as a therapeutic target. Physical exercise could be an adjunctive treatment for sAUD patients, favoring the benefit of more usual treatments such as cognitive behavioral therapies. It could also be a stand-alone intervention in less severe patients.

### 1. Introduction

Alcohol Use Disorder (AUD) is a complex disease marked by a loss of control over alcohol consumption despite negative consequences (APA DSM-5 Task force, 2013; Koob & Le Moal, 2008; Volkow & Boyle, 2018 for a review). AUD involves social, psychological, behavioral and biological dysfunction such as brain alterations (Volkow & Boyle, 2018 for a review). Severe AUD (sAUD, i.e., 6 or more DSM 5 symptoms among eleven (APA DSM-5 Task force, 2013) is associated with somatic and psychiatric comorbidities, as well as a frequent sedentary lifestyle (Linke & Ussher, 2015 for a review; World Health Organization et al., 2018). sAUD affects 25% of all AUD patients (Grant et al., 2015). Recovery from

sAUD is often a long-term process requiring multiple episodes of outpatient or residential treatment, with a poor treatment retention and a high relapse rate (40 and 60% respectively) (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012).

Access to standard care remains difficult for sAUD patients. A major barrier is the fear of stigmatization (Kohn, Saxena, Lerav, & Saraceno, 2004; Probst, Manthey, Martinez, & Rehm, 2015). Ideally, new treatments of sAUD should have few adverse effects and improve patients' co-morbidities while promoting abstinence and preventing relapse. They should also be perceived as less stigmatizing by patients. Physical activity appears promising because it meets most of these criteria (Hallgren, Vancampfort, Lundin, Andersson, & Andréasson, 2018).

\* Corresponding author at: Centre Cyceron, Campus Jules Horowitz, Boulevard Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex 5, France.  
E-mail address: [pitel@cyceron.fr](mailto:pitel@cyceron.fr) (A.L. Pitel).

<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106667>

Received 30 October 2019; Received in revised form 16 September 2020; Accepted 17 September 2020

Available online 29 September 2020

0306-4603/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The existing literature supporting physical interventions for sAUD includes narrative and systematic reviews as well as meta-analyses. These studies explore physical functioning of sAUD patients and the short-term and long-term effects of physical activity on neuropsychiatric and cognitive measures, behavioral variables, and alcohol drinking outcomes (Ashdown-Franks et al., 2019; Giesen, Deimel, & Bloch, 2015; Hallgren, Vancampfort, Giesen, Lundin, & Stubbs, 2017; Stoutenberg, Rethorst, Lawson, & Read, 2016 for reviews). Mechanisms underlying the impact of physical activity on substance use disorder, however, still need to be explored (Lynch, Peterson, Sanchez, Abel, & Smith, 2013 for a review).

The present review provides additional insight into the current literature by analyzing the efficacy and mechanisms of action of physical interventions for sAUD within the theoretical framework of the triadic model, a neurocognitive model of addiction. Its objectives are thus 1) to describe the neurobiological substrates of sAUD, 2) to examine the potential beneficial effects of physical activity in sAUD patients, and 3) to discuss the clinical and research perspectives of physical activity for sAUD and more generally for AUD patients.

## 2. Neurocognitive model of AUD

Theoretical neurocognitive models have been proposed to better understand decision-making processes. In the dual-process model, decision-making under risk emerges from the interactions between a deliberative subcomponent underlying cognitive and analytic evaluation, and an affective subcomponent involved in an emotional evaluation (Mukherjee, 2010). The first subcomponent favors controlled decisions while the second results in automatic and impulsive responses. Distinct cerebral networks underly each subcomponent: a prefrontal network for the deliberative-reflective subcomponent (prefrontal cortex, cingulum, cerebellum), and a limbic network for the affective-impulsive subcomponent (amygdala and striatum) (Mukherjee, 2010; Noël, Breviers, & Bechara, 2013). This model was adapted and largely validated in AUD (Wiers, Ames, Hofmann, Krank, & Stacy, 2010; Noël et al., 2013).

Noël et al. highlighted the role of insula and craving, and proposed a triadic model (Fig. 1A) (Noël et al., 2013).

In this triadic model, sAUD is the consequence of an imbalance between the reflective and impulsive subcomponents with a weakening of the reflective subcomponent and/or an overactivation of the impulsive subcomponent face to alcohol and emotional stimuli (Fig. 1B) (Noël et al., 2013; Wiers et al., 2010). The insula plays a regulatory role between these two subcomponents, by translating bottom-up, interoceptive signals into subjective outputs, such as the urge (i.e. craving) to consume alcohol (Noël et al., 2013). In response to an alcohol cue, this imbalance accounts for rapid decision-making, prioritizing short-term reward irrespective of the long-term consequences.

**Reflective subcomponent.** Chronic and excessive alcohol consumption is associated with gray matter shrinkage and altered white matter integrity affecting notably the frontocerebellar circuit involved in motor and executive abilities (Le Berre, Fama, & Sullivan, 2017; Stavro, Pelletier, & Potvin, 2013 for reviews). Early in abstinence, these alterations result in impaired inhibition, updating and planning, flexibility and decision-making abilities with indirect consequences on metacognitive abilities, episodic memory, emotional processes and social cognition (Le Berre et al., 2017 for a review). Effective treatment requires efficient cognitive functioning in order to learn new skills and strategies to prevent relapse (Bates, Buckman, & Nguyen, 2013 for a review). Executive abilities are needed to achieve awareness, to resolve ambivalence towards problematic behaviors and to promote the motivation to change (Le Berre et al., 2013). Maintaining changes in behavior regarding alcohol is also a costly cognitive challenge because it requires inhibiting habits or routines as well as considering and planning new behaviors without alcohol. In a 6-month follow-up study, Czaplá et al. found that deficits in response inhibition observed early in abstinence were a significant relapse predictor, in conjunction with the number of previous detoxifications (Czaplá et al., 2015).

**Impulsive subcomponent.** Impulsivity is defined as a tendency to react rapidly or in unplanned ways to stimuli without proper regard for consequences or risks (Lejuez et al., 2010 for a review). It is viewed as a

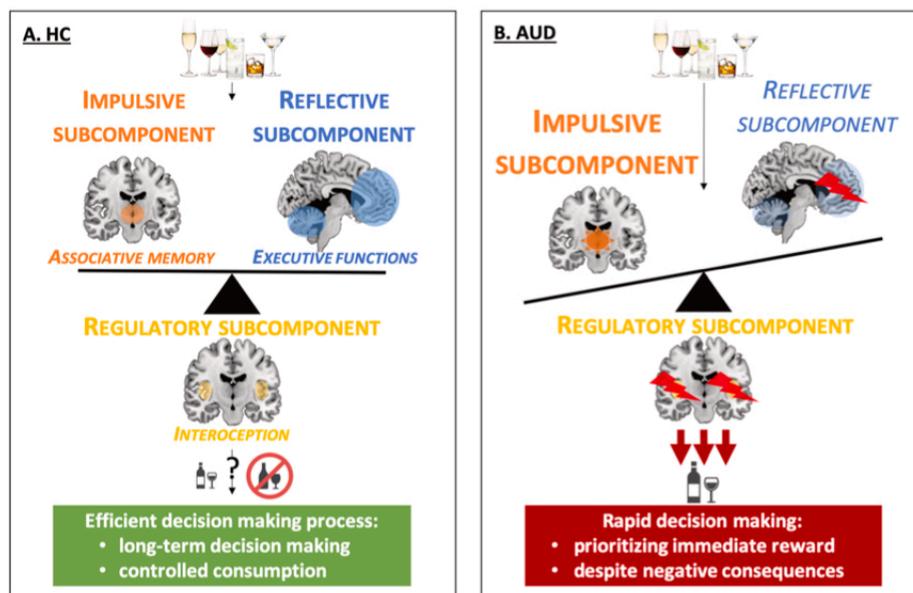


Fig. 1. Triadic model adapted from Noël et al. (2013). A) In healthy controls (HC), the balanced interactions between the two main subcomponents result in adapted decision-making due to alcohol cues. B) In sAUD patients, the weakening (⚡) of the reflective subcomponent, the over-activation (★) of the impulsive subcomponent and/or the disruption (⚡) of the regulatory subcomponent account for a rapid decision favoring alcohol consumption.

multidimensional construct related to personality traits, emotional or motivational dispositions, but also to cognitive functioning, particularly executive functions (Shin, Hong, & Jeon, 2012 for a review). Impulsivity is high in sAUD patients and increases the risk for initial use, development of dependence, and relapse (Evren, Durkaya, Evren, Dalbudak, & Cetin, 2012; Lejuez et al., 2010; Shin et al., 2012 for reviews). The impulsive subcomponent is mainly associated with the amygdala and striatum (Noël et al., 2013). Decision-making deficits observed in sAUD patients may also result from impairment in emotional networks (Czapla et al., 2015; Le Berre et al., 2014). Emotional impairments, associated with alterations of the limbic system, have been repeatedly reported in individuals with sAUD: alexithymia, impaired perception of emotions on faces or prosody, altered humor processing, empathy, and theory-of-mind (Le Berre, 2019; Oscar-Berman et al., 2014; Uekermann & Daum, 2008 for reviews). Moreover, sAUD patients experience increased sensitivity with higher automatic processing and attentional biases to alcohol-related cues (Field, Kiernan, Eastwood, & Child, 2008; Lannoy, Billieux, & Maurage, 2014). Thus, when sAUD patients decide to abstain or reduce their alcohol consumption, they are confronted with habitual reflexes and alcohol-approach biases, especially in emotional contexts for which alcohol is often a coping strategy.

**Regulatory subcomponent.** Craving has become one of the cardinal symptoms of AUD in the most recent nosography (APA DSM-5 Task force, 2013). Craving results from a conflict between the need to drink alcohol and the desire not to do so (Naqvi, Gaznick, Tranel, & Bechara, 2014). According to Naqvi's model, the insula is integrated with the rest of the goal-directed system, when automatic drug seeking is interrupted by a negative consequence or by the availability of a better alternative (Naqvi et al., 2014). Imaging studies show that activity of the insula correlates with subjects' rating of urge for cigarettes, cocaine, alcohol,

and heroin (APA DSM-5 Task force, 2013; Noël et al., 2013).

Each subcomponent of the triadic model (executive functions, impulsivity/emotion, craving) is a therapeutic target in sAUD treatment. Several treatments, such as mindfulness meditation, cognitive remediation or cognitive behavioral therapy, have shown their effectiveness on some of these subcomponents (Coates, Gullo, Feeney, Young, & Connor, 2018; Garland & Howard, 2018; Rupp, Kemmler, Kurz, Hinterhuber, & Fleischhacker, 2012). Physical activity appears very promising since it has the potential to simultaneously target all three subcomponents.

### 3. Physical activity in sAUD treatment

#### 3.1. Definition and current clinical guidelines

Physical activity is defined as "planned, structured, and repetitive bodily movement done to improve or maintain one or more components of physical fitness" (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985). Despite promising and growing scientific data, clinical guidelines on sAUD treatment have until now rarely mentioned physical exercise, and when they do so, it is mainly considered as a recreational activity (Fig. 2). For example, English, Australian and French clinical guidelines only mention physical exercise as a "recreational group proved to be beneficial in terms of engaging in other non-drinking-related activities", a "simple way to relax", and "body-mediated activity" respectively (Haber, Australia, & Department of Health and Ageing, 2009; National Collaborating Centre for Mental Health Staff, 2011; Société Française d'Alcoologie, 2015). A recent update of the American NIDA guidelines for drug addiction treatment points out that physical activity is increasingly being used in clinical practice for people with addictions and could be a promising adjunctive treatment (National Institute on

National guidelines on AUD			Exhaustive list of mentions concerning physical activity
National Institute on Drug Abuse (NIDA)		Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide (Third Edition)	Updated January 2018
U.S. Department of Health & Human Services		Facing addiction in America The Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health	2016
National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE)		Alcohol-use disorders The nice guideline on diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence	Updated August 2019
Australian Government Department of Health and Ageing		Guidelines for the Treatment of Alcohol Problems	2009
Société Française d'Alcoologie (SFA)		Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement Recommandation de bonne pratique <i>Alcohol abuse: screening, diagnosis and treatment Recommendation for good practice</i>	2015

« Can exercise play a role in the treatment process? » Yes. <b>Exercise</b> is increasingly becoming a component of many treatment programs and has proven effective, when combined with cognitive-behavioral therapy, at helping people quit smoking. <b>Exercise</b> may exert beneficial effects by addressing psychosocial and physiological needs that nicotine replacement alone does not, by reducing negative feelings and stress, and by helping prevent weight gain following cessation. Research to determine if and how exercise programs can play a similar role in the treatment of other forms of drug abuse is under way. » p.29
« Acute Stabilization and Withdrawal Management » (...) Most periods of withdrawal are relatively short (3 to 5 days) and are managed with medications combined with vitamins, <b>exercise</b> , and sleep. One important exception is withdrawal from alcohol and sedatives/ tranquilizers, especially if the latter are combined with heavy alcohol use. Rapid or unmanaged withdrawal from these substances can be protracted and can produce seizures and other health complications. » p. 4.12
« Experience of treatment setting – inpatient » Bacchus (1999) carried out a study about opinions on inpatient treatment for drug and alcohol dependence. (...) Recreational groups (for example, art therapy, <b>exercise</b> and cookery) also proved to be beneficial in terms of engaging in other non-drinking-related activities. » p.74
« Getting through alcohol withdrawal: A guide for patients and carers » Everyone has simple ways to relax – watching television, videos, listening to music, warm baths, <b>light exercise</b> , reading – do whatever works for you. » p.177
« What is the place of non-pharmacological and non-psychotherapeutic interventions? » (...) We can distinguish different types of workshops: - Body-mediated activities: <b>physical activity</b> , different methods of relaxation (...) Regular <b>physical activity</b> is often considered effective in increasing commitment to change and improving self-esteem, but there is a lack of data to support this belief. (...) The interventions that have shown the best evidence of effectiveness in reducing anxiety associated with alcohol misuse are <b>physical activity</b> , relaxation techniques and bibliotherapy. » p.48

Fig. 2. Comprehensive list of references to physical activity or exercise in the American, English, Australian and French clinical guidelines for the treatment of addictions and Alcohol Use Disorder (Haber et al., 2009; National Collaborating Centre for Mental Health Staff, 2011; National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012; Société Française d'Alcoologie, 2015; Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), Office of the Surgeon General (US), 2016).

### Drug Abuse (NIDA, 2012).

Physical activity is already being used in psychiatric disorders to improve psychiatric symptoms and physical health of patients. A recent review examined the efficacy of physical activity across numerous classes of mental disorders, including alcohol and substance use disorder (Ashdown-Franks et al., 2019). Physical activity had a significant effect on symptoms of depression, anxiety and schizophrenia with few side effects (Stubbs et al., 2018 for a review).

### 3.2. Effects of physical activity in the treatment of sAUD

#### 3.2.1. Physical and mental health

Most sAUD patients have a sedentary lifestyle but remain interested in physical activity, which is often preferred compared to pharmacological treatments (Abrantes et al., 2011). Several recent reviews conducted in sAUD patients indicate that moderate-to-vigorous intensity physical activity could be an adjunctive non-pharmacological treatment (Ashdown-Franks et al., 2019; Giesen et al., 2015; Hallgren, Vancampfort, Schuch, Lundin, & Stubbs, 2017). Physical activity is a feasible and safe therapeutic approach in sAUD treatment. It has been related to a reduction in sedentary lifestyle and an improvement of poor physical health (Abrantes et al., 2011; Hallgren, Vancampfort, Schuch, & et al., 2017). It improves sAUD patients' comorbidities such as somatic issues (metabolic syndrome, cardiovascular diseases, diabetes) or mental health problems (depression, anxiety, sleep disorder) (Giesen et al., 2015). A systematic review published by Giesen et al. included 14 controlled exercise interventions conducted in sAUD. It highlighted the beneficial effects of physical activity (aerobic exercise and strength training) on physical fitness, resting heart rate, physical activity level, and strength, with no adverse events reported (Giesen et al., 2015). Hallgren et al. performed a systematic review and meta-analysis of physical activity in sAUD patients (21 studies;  $n = 1204$ ). Exercise programs involved moderate intensity aerobic exercise ( $n = 13$ ), combination of aerobic exercise and strength training ( $n = 5$ ) or yoga/stretching ( $n = 3$ ). Exercise programs were 2 to 52 weeks long, and the mean exercise session duration was 43 min. Most of the programs were supervised ( $n = 17$ ). Hallgren et al. reported a significant reduction in depressive symptoms and a significant improvement in physical fitness (Hallgren, Vancampfort, Giesen, & et al., 2017). Other benefits can be expected including an improvement of social abilities, appetite and sleep, quality of life, and self-efficacy (Giesen et al., 2015; Stoutenberg et al., 2016).

#### 3.2.2. Drinking outcomes

Giesen et al. reported "inconsistent effects with a slight trend toward a positive effect" on drinking behavior (abstinence rate, alcohol use frequency and total amount consumed) or craving in their systematic review (Giesen et al., 2015). Another narrative review by Manthou et al. reported that physical activity had a positive impact on alcohol consumption, abstinence rates, or the urge to drink in 6 out of the 11 studies reviewed (Manthou et al., 2016). Wang et al. performed a meta-analysis on physical activity in substance use disorder. Only 3 studies specifically examined sAUD, and 3 others focused on alcohol use in polydrug abusers (Wang, Wang, Wang, & Li, 2014). Results indicated that physical activity can significantly increase the abstinence rate in subjects with sAUD. Of the 21 studies included in Hallgren's meta-analysis, only five studies adequately reported data on alcohol drinking outcomes (number of standard drinks consumed per day, or per week, number of heavy drinking days, AUDIT total score, alcohol urge/craving) (Hallgren, Vancampfort, Giesen, & et al., 2017). Long-term exercise (3 studies described the use of moderate intensity aerobic exercise, and 2 the use of yoga) was associated with nonsignificant reductions of alcohol consumption and of the risk level associated with alcohol consumption.

Three randomized controlled trials have been conducted more recently and are thus not included in the previous reviews or meta-analyses. Roessler, Bilberg, Nielsen, Jensen, and Ekström (2017) examined

the effects of a 6-month moderate exercise intervention in sAUD patients. The interventions were as follows: treatment as usual (TAU), TAU and supervised physical activity, TAU and individual and autonomous physical activity with only a written training program. A moderate level of physical activity was protective against excessive drinking whatever the intervention, with a "dose-response" effect. In each intervention group, participants with moderate level physical activity (using the International Physical Activity Questionnaire IPAQ categories of physical activity intensity in everyday life (Craig et al., 2003)) had better drinking outcomes than participants with low level physical activity. The amount of alcohol consumed in each intervention group decreased by 4% for each increased exercising day (Roessler et al., 2017). In a 2-arm randomized controlled trial, Georgakouli et al. (2017) investigated changes in drinking behavior and biochemical response to exercise. Eleven heavy drinkers performed an 8-week supervised moderate exercise training (50–60% HRR, Heart Rate Reserve i.e. the difference between maximum heart rate and resting heart rate). The intervention resulted in a significant reduction of alcohol consumption and fitness improvement in heavy drinkers but did not significantly change hormonal responses (in particular in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis involved in stress adaptation). Finally, Jensen, Nielsen, Ekström, and Roessler (2018) randomly assigned 105 sAUD patients to two groups. The experimental group underwent a treatment as usual combined with running and brisk walking for 30–45 min twice a week in small supervised groups or individually. The control group consisted of a treatment as usual only. Drinking outcomes were assessed after 6 and 12 months of training. Training was estimated of moderate intensity (78% HRR) with no difference between supervised groups or individual practice. A significant reduction in training frequency was observed in both groups after the first month. Alcohol intake significantly decreased (219 to 41 units of pure alcohol per 30 days) for the entire sample of patients with no significant difference between groups.

The idea that physical activity may be an efficient strategy in sAUD treatment is not new; it has been demonstrated that physical activity is a safe and acceptable intervention with benefits on physical fitness and mental health of sAUD patients. However, the literature indicates that it remains difficult to observe changes in drinking outcomes with, at best, a trend toward a reduction in alcohol consumption. The absence of consensus regarding the effect of physical activity on drinking outcomes can be explained by several factors: the heterogeneity of the patients included in the mentioned studies, the diversity in study designs, the limited number of randomized and controlled trials, and the still imprecise criteria for personalizing physical activity for sAUD patients. A combined approach using physical activity as an adjunctive treatment, in addition to behavioral therapies and medications, is particularly pertinent for sAUD. Patients often suffer from poor physical and mental health, cognitive and emotional impairments, high impulsivity and cognitive biases, and craving, all of which require specialized intervention. Physical activity could participate in the rebalancing of the three subcomponents in the triadic model of sAUD.

### 3.3. How can physical activity rebalance the triadic model of sAUD ?

#### 3.3.1. Reflective subcomponent

Considering the pro-cognitive effect of physical activity in various adult populations (including mental disorder or regular tobacco smokers), Hallgren et al. suggested that physical activity may have a beneficial cognitive effect in sAUD patients (Hallgren, Vancampfort, & et al., 2018). In their recent systematic review and meta-analysis, they point the lack of relevant cognitive assessments in the studies conducted so far (Hallgren, Vancampfort, Giesen, & et al., 2017). However, data from other clinical populations appear promising and highlight the potential role of physical activity programs as an adjunct to current cognitive rehabilitation strategies.

Studies conducted in both animals and humans suggest that physical activity has a facilitating effect on neuroplasticity and may improve

cognitive functioning (Costa, Cabral, Hohl, & Fontes, 2019; Hötting & Röder, 2013 for reviews). Meta-analyses report a significant positive effect of regular physical training in sedentary adults, healthy older adults, or in psychiatric populations on several cognitive functions, including executive abilities, attention and processing speed, memory, and on different related cerebral networks (Firth et al., 2016; Hötting & Röder, 2013; Knöchel et al., 2012; Smith et al., 2010). In schizophrenia, a review conducted on the pro-cognitive mechanisms of physical exercise described the use of aerobic exercise using cycle ergometers or treadmills, bodyweight exercises, interactive videogames or free-weights sometimes associated with resistance-based training such as muscle strengthening (Firth et al., 2016 for a review). Exercise programs included in this meta-analysis were on the average 12,2 weeks long (ranging from 4 to 24 weeks) with 2,9 sessions per week on average (ranging from 2 to 4 sessions), of 20 to 60 min in duration. Control conditions were table football, occupational therapy, treatment as usual or relaxation training. Exercise was associated with improvement in global cognition, in particular for supervised interventions by physical activity professionals. Exercise significantly improved working memory functioning, social cognition, attention and vigilance, but not processing speed, verbal and visual memory, or reasoning and problem solving. In sedentary adults, exercise programs involved aerobic exercise comprising endurance programs (running, walking, cycling, or swimming), ranging from a few weeks up to one year in duration (Hötting & Röder, 2013 for a review). Control interventions were light stretching and toning programs, or waiting list. Benefits were mostly observed for executive functions associated with frontal brain regions. In healthy older adults (Smith et al., 2010 for a review), exercise programs lasted between 6 weeks to 18 months and focused on moderate aerobic exercise such as brisk walking and/or jogging, combined or not with strength training intervention. Control conditions were stretching and toning, health education, relaxation, or waiting-list. Combined aerobic exercise and strength training interventions seemed to improve attention and processing speed to a greater extent than aerobic exercise alone. Longer or higher intensity programs were not associated with better improvements in neurocognition.

In patients with an altered reflective subcomponent, physical activity could be combined with cognitive stimulation. In effect, physical activity may “prepare” the brain to respond to cognitive stimulation. Cognitive changes induced by physical activity could thus be potentiated by this combination (Hötting & Röder, 2013 for a review). Patients with alcohol-related cognitive impairments require specific supervision because feelings of fatigue and self-defeating thoughts demand inhibitory control so that patients continue to be motivated for exercising (Costa et al., 2019 for a review). Self-selected exercise (e.g. by giving patients a choice of different types of moderate intensity group aerobic exercise) is preferable to reduce self-defeating thoughts, promote adherence to the exercise and train self-assessment abilities. Decision-making is highly mobilized to arbitrate between perceived effort, feelings, and internal conversations (Costa et al., 2019 for a review).

### 3.3.2. Impulsive subcomponent

Physical activity has been successfully used in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (Christiansen et al., 2019). ADHD is characterized by symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity, along with deficits in executive functions, emotional regulation and motivation (APA DSM-5 Task force, 2013). ADHD is highly comorbid with sAUD (Zulauf, Sprich, Safren, & Wilens, 2014). Regular physical activity significantly reduced ADHD subjects' impulsivity and hyperactive behaviors (Abramovitch, Goldzweig, & Schweiger, 2013; Christiansen et al., 2019).

Two components of impulsivity that are particularly implicated in sAUD could be targeted by physical activity: sensation seeking and urgency, or the tendency to act rashly to regulate emotions, in particular negative emotions (Shin et al., 2012 for a review). Physical activity could be useful to decrease urgency and improve emotional regulation.

Reed et al. performed a meta-analysis that examined the effect of acute aerobic exercise (such as aerobic dance, walking, jogging, running, swimming, and cycling) on self-reported positive affect (focusing on the positive subscale such as “energy” or “joy”). Dose of exercise was estimated as the product of exercise intensity (%Vo2R i.e. % of oxygen uptake reserve) and duration. Physical activity was associated with increased positive affect, which could last up to 30 min post-exercise, especially in individuals with low affective pre-exercise scores, and even for low to moderate doses. No threshold could be found for intensity or duration to be considered as having a significant effect on affect. Physical activity could thus be a self-regulatory strategy to improve “feelings of energy” and increase positive affect (Reed & Ones, 2006; Stoutenberg et al., 2016). It could also be considered as a safe way to activate the reward system, thus “competing” with drinking behavior (Brené et al., 2007; Lynch et al., 2013 for reviews). Finally, in a randomized counter balanced cross-over study (brisk walking i.e. moderate aerobic exercise versus 15 min of passive seating) conducted in 20 abstaining (at least 3 days of abstinence) excessive alcohol drinkers, Taylor et al showed that a single session of exercise could reduce automatic attentional bias towards alcohol-related images and alcohol urge (Taylor, Oh, & Cullen, 2013).

In patients with an overactive impulsive subcomponent, it seems safer to avoid high-intensity exercise, which has been associated with negative affective states and lower pleasure during exercise in sedentary individuals, causing an increase in the dropout rate (Costa et al., 2019 for a review). High-intensity exercise could also mimic the brain effects of alcohol drinking on the reward circuit and increase vulnerability to substance abuse and excessive exercise (Hausenblas, Schreiber, & Smoliga, 2017; Lynch et al., 2013 for reviews). Moderate intensity exercise should be preferred, ideally in supervised but open-access exercise sessions, to avoid absenteeism and abandonment.

### 3.3.3. Regulatory subcomponent

Exercise has been shown to be associated with decreased craving for smoking, or marijuana use (Stoutenberg et al., 2016 for a review). In sAUD, two of the studies included in the meta-analysis of Hallgren et al. explored the acute effects of physical activity in sAUD patients (Hallgren, Vancampfort, Giesen, & et al., 2017). In the first randomized trial (Ussher, Sampuran, Doshi, & West, 2004), craving intensity was significantly reduced in sAUD inpatients immediately following moderate intensity cycling lasting 10 min, compared to patients undergoing 10 min of very light intensity cycling. However, the decrease was short-lived with a significant decline in alcohol urges for the experimental condition versus control during exercise but not at any measurement point following (immediately after the exercise, and 5 and 10 min following exercise). In the second study (Jamurtas, Zourbanos, Georgakouli, Georgoulas, & Manthou, 2014), 9 sAUD inpatients and 9 healthy controls exercised for 30 min at a low intensity. There was a 17%, but nonsignificant, decrease of alcohol urge in sAUD inpatients tested before and immediately after exercising. Authors pointed the very small sample size of their study and the low initial alcohol urge levels of the patients. In the Taylor et al. study, the short bout of moderate aerobic exercise (brisk walking) reduced significantly craving compared to passive seating when evaluated immediately after the exercise, and 5 and 10 min after (Taylor et al., 2013). In a more recent study, Brown et al described a decrease in alcohol craving in 26 patients following a 20- to 40-minute moderate intensity exercise program that was conducted once a week, over 12 weeks. This decrease in craving was significantly more pronounced than the one observed in patients who received only physical activity advice (a single session of brief advice for autonomous practice) (Brown, Prince, Minami, & Abrantes, 2016). Taken together, these results indicate that exercise should be at least of moderate intensity to reduce craving. It seems relevant to consider short and easily achievable sessions several times a week and early after detoxification when the control of sudden craving is targeted.

### 3.4. Mechanisms underlying the impact of physical activity on sAUD

A better understanding of the potential numerous mechanisms of action of physical activity would help improve its effectiveness for each sAUD patient. Physical activity might be positive not only on a psychological (e.g. stress and mood regulation, self-efficacy) or social level (e.g. social reinforcement, change in lifestyle that encourages more healthy behaviors including better diet or sleep) but also on a neurobiological and neurocognitive level (Costa et al., 2019; Giesen et al., 2015; Hallgren, Vancampfort, Giesen, & et al., 2017; Stoutenberg et al., 2016 for reviews).

Neurobiological mechanisms involved in the development of AUD include a dysregulation of the reward function via dopamine and opioid peptide deficits and increased brain stress system activity via corticotropin-releasing factor and dynorphin. It also involves a dysregulation of glutamatergic and GABAergic networks (Koob & Volkow, 2016). sAUD is associated with brain alterations and dysfunction (in particular prefrontal cortex, limbic system and cerebellum), neuroinflammation, altered neurogenesis and neuroplasticity, and abnormal neurotransmission. These abnormalities account for cognitive and emotional processing impairments (Le Berre, 2019; Oscar-Berman et al., 2014; Perry, 2016). Neurobiological mechanisms induced by physical activity in sAUD involve multiple signaling pathways and systems (Costa et al., 2019; Lynch et al., 2013). Physical activity may favor the regulation of the neurotransmission, and a protective and restorative effect against the neurotoxicity of alcohol (Perry, 2016 for a review). In effect, physical activity results in neuroplasticity, possibly through a stimulation of cerebral circulation (Mandolesi et al., 2018 for a review), as well as neurogenesis and synaptogenesis, possibly through an increase in neurotrophins expression (such as Brain-Derived Neurotrophic Factor BDNF) (Hötting & Röder, 2013; Perry, 2016 for reviews). Increased neurogenesis, decreased neuroinflammation and oxidative stress, and moderation of glucocorticoid release in the stress axis could compensate for the harmful effects of alcohol in sAUD (Perry, 2016 for review). Moriarty et al. demonstrated that the level of exercise intensity may influence prefrontal cortex oxygenation during cognitive testing using functional near infrared spectroscopy (fNIR) (Moriarty, Bourbeau, Bellovary, & Zuhl, 2019). The fNIR device was used to measure hemoglobin difference changes between pre-exercise baseline and post-exercise cognitive assessment. Four conditions were compared in height healthy and physically active volunteers: non-exercise control, moderate intensity aerobic exercise, high intensity aerobic interval exercise, and mind-body yoga exercise. Activation (using oxygenated/deoxygenated hemoglobin changes as an indirect marker of neural activation) was higher after moderate intensity aerobic exercise compared to high intensity, yoga or control. But prefrontal cortex activation did not correlate with cognitive performance. In addition, a negative relationship was found between cognitive abilities and exercise intensity, indicating that exhausting exercise could be cognitively prejudicial. Even though the sample size remains small and the experiment only included single exercise sessions, these findings suggest that repeated moderate activity may improve brain oxygenation and cognitive functioning.

Lynch et al. proposed that the efficacy of physical activity in sAUD may vary across individuals (age or sex in particular) and depend on the stage of the addiction process as well as the exercise modalities (Lynch et al., 2013 for a review). Through facilitation of dopaminergic transmission and adaptations in dopaminergic signaling, moderate physical activity could prevent drug use by introducing an alternative reward. By its own reinforcing properties, physical activity could also prevent the development of addiction and reduce the risk of relapse through the normalization of glutamatergic and dopaminergic signaling or the blockage of changes in chromatin via epigenetic regulation of BDNF caused by chronic exposure to alcohol and repeated withdrawal (Costa et al., 2019; Lynch et al., 2013 for reviews).

Other physiological systems involved in the initiation and development of sAUD could also be impacted by both short-term and long-term

physical activity: norepinephrine, serotonin, endocannabinoids (Hallgren, Vancampfort, Giesen, & et al., 2017; Lynch et al., 2013; Stoutenberg et al., 2016 for reviews).

## 4. Limits and perspectives

### 4.1. Research considerations

To our knowledge, no study evaluated the effects of physical activity on each of the 3 sub-components of the triadic model simultaneously. Future protocols investigating the mechanisms explaining the efficacy of physical activity in sAUD should include repeated neuropsychological assessments and neuroimaging examinations, but also a comprehensive evaluation of impulsivity and craving.

It is very difficult to investigate the efficacy of physical activity in sAUD in a real-world setting since many environmental factors can interfere with the effect of exercise programs (e.g. alcohol exposure, stressors, lack of social support or resources, etc.). Stoutenberg et al. (2016) claimed that a highly controlled environment (i.e., residential treatment programs) is crucial to determine the efficacy of exercise training in sAUD and its optimal modalities (dose, frequency, intensity) before determining its effectiveness in a real-world setting (Stoutenberg et al., 2016). Exercise programs should also take the heterogeneity of sAUD patients into account, in order to determine an optimal and personalized exercise intervention. The impact of demographical or clinical factors (e.g. impulsivity, craving levels, cognition, but also age, comorbidities and physical condition, gender, stage and severity of AUD, social status and skills, co-addictions, etc.) on the effectiveness of physical activity should be investigated more precisely (Lynch et al., 2013, 2017; Sari et al., 2017; Wang et al., 2014).

Moreover, there is only a limited number of randomized controlled trials and previous studies are very heterogeneous regarding the nature of the interventions and measurements (in particular concerning alcohol consumption), as well as limited sample sizes with a high drop-out rate. For example, in Hallgren et al meta-analysis (10 studies, 1204 participants), 40,3% of sAUD patients dropped out from physical activity programs. This dropout rate was noticeably higher than in other populations with mental illness, such as depression or schizophrenia. However, this dropout rate was not significantly different from the control conditions (Hallgren, Vancampfort, Giesen, & et al., 2017). Supervision of physical activity by a qualified trainer and motivational strategies was associated with a decrease in the dropout rates (Hallgren, Vancampfort, Giesen, & et al., 2017).

The implementation of physical activity in sAUD treatment programs could also enable us to deepen our understanding of this triadic neurocognitive model. The fact that each subcomponent is potentially affected in a different way by physical activity or requires specific adaptation of exercise programs reinforces their theoretical autonomy. On the contrary, a global effect of physical activity would rather suggest a direct relationship between the subcomponents, which is also suggested by the bidirectional relationship between cognitive and affective/impulsive regulation during physical activity (Costa et al., 2019 for a review). This review therefore encourages rethinking the nature of the relationships between the three subcomponents.

### 4.2. Clinical considerations

#### 4.2.1. Physical activity as a personalized intervention for sAUD patients

Each subcomponent of the triadic model of sAUD constitutes a therapeutic target for physical activity. It might be useful to evaluate each of the three subcomponents in clinical practice. Physical activity could be adjusted with regard to each individual's triadic subcomponent configuration (Fig. 3).

The physical activity proposed to sAUD patients could range from yoga to different kinds of aerobic or non-aerobic exercises, from low to vigorous intensity. It could be a single session or routine exercise and

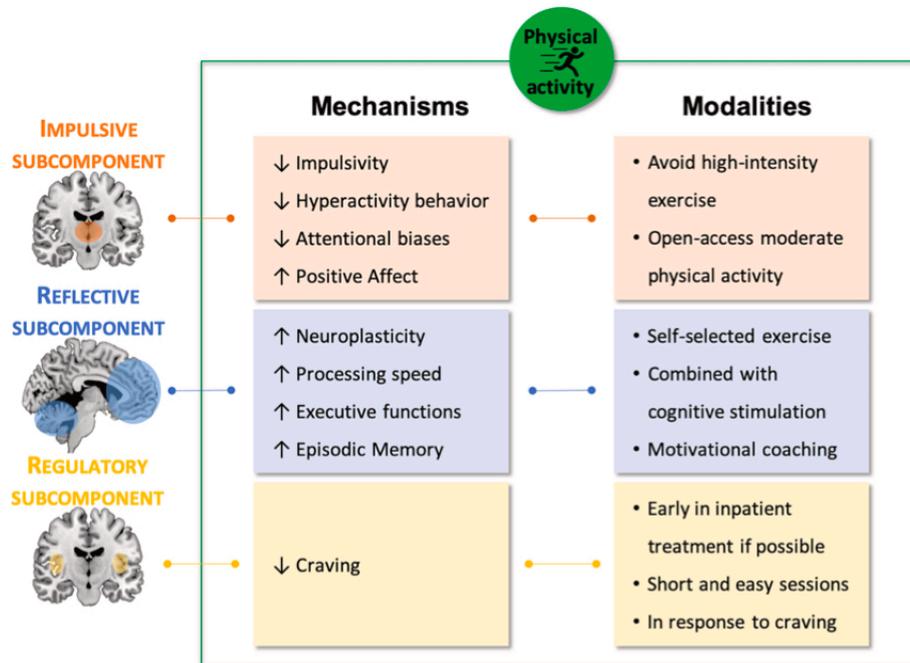


Fig. 3. Potential effects and mechanisms of physical activity on each subcomponent of the triadic model. Suggestions of physical activity specifically targeting each subcomponent.

could be performed individually or in groups (Costa et al., 2019; Hallgren, Vancampfort, Giesen, & et al., 2017). Clinical guidelines for patients with severe mental illness propose that the “intervention consists of 2–3 sessions of supervised aerobic and/or aerobic and resistance training exercise a week of 45–60 min duration of moderate (to vigorous) intensity” (Stubbs et al., 2018 for a review). Further clinical research is required to specify the ideal modalities of physical interventions in sAUD depending on which subcomponent is especially affected, on the patients’ comorbidities or physical limitations, their lack of exercise experience, and their exercise preferences and expectations. sAUD patients expect physical exercise to improve their health, to be an accomplishment, to make them feel stronger, be physically fit, and to increase their self-confidence and their confidence in staying sober (Abrantes et al., 2011; Stoutenberg et al., 2015). However, structural (type of exercise, timing, transportation/equipment issues, cost), social (need for accountability and unsupportive relations) and emotional (fear, guilt, shame, negative affect, laziness, lack of motivation) barriers can be identified and they could result in high dropout rates in physical activity programs (Abrantes et al., 2011; Stoutenberg et al., 2015). To maximize participation, sAUD patients should be given motivational coaching, and psychosocial and cognitive support, with the goal of identifying an enjoyable physical activity. Reduction of the dropout rate is crucial and could be achieved by individualizing the physical activity proposed to each patient (Hallgren, Vancampfort, & et al., 2018; Williams, 2008).

In sum, physical exercise programs conducted in sAUD should be progressive and supervised to increase motivation and engagement, reduce failure, and improve self-efficacy and empowerment. Programs should provide diversified range of moderate intensity aerobic exercise, taking the participants’ expectancies and limitations into account. These programs should be offered early in the therapeutic program, on a long-term basis, with several sessions per week, and as a first line treatment to reduce stigma. Craving could be specifically targeted by short and easily

achievable physical exercise. The French “physical activity on prescription” program is an interesting model. Enshrined in law in 2016, this free program emphasizes that “As part of the care pathway for patients with chronic diseases, the attending physician may prescribe physical activity adapted to the pathology, physical abilities and mental risk of the patient”. Exercise could be incorporated into usual sAUD cares, in particular in cognitive behavioral therapy and cognitive remediation programs.

#### 4.2.2. Physical activity as an adjunctive treatment

With the exception of patients with severe withdrawal syndrome (e.g. delirium tremens or seizure), light and supervised physical activity could even be proposed from the very beginning of the residential treatment in order to attenuate withdrawal symptoms and ease anxiety symptoms (Hallgren, Vancampfort, Giesen, & et al., 2017; Wang et al., 2014).

For sAUD patients, physical activity could be implemented in sedentary patients by adapting physical activities and providing specialized motivational support in medically-prescribed programs (Hallgren, Vancampfort, & et al., 2018). Existing psychosocial and neurocognitive rehabilitation programs could integrate physical activity advices, or at best supervised physical activity modules including empowerment strategy.

We can also speculate that physical activity could improve the efficacy of the behavioral therapies recommended in sAUD treatment. First, physical activity could improve cognitive abilities (in particular episodic memory and executive functions), which would result in increased awareness of the consequences of the disease and better learning processes, abilities to project into the future and to implement relapse prevention strategy. These skills are crucial in cognitive behavioral therapy. Second, improvements in physical and mental health could increase the motivation to pursue sAUD treatment. In a motivational interview approach, the perception of short and middle-term benefits

could help maintain a change in drinking behavior. A cognitive behavioral therapy approach could also encourage patients to challenge their own irrational beliefs about alcohol thanks to physical activity benefits (e.g. from “I need alcohol to feel well” to “I could exercise to feel well”).

#### 4.2.3. Physical activity as a stand-alone intervention?

Although this review focuses on sAUD patients, who require specific care and for whom physical activity would be an adjunctive treatment, physical activity could be seen as a less stigmatizing entry point into addiction care for mild-to-moderate AUD subjects (e.g. patient who do not require pharmacological treatment or hospital care) (Hallgren, Vancampfort, & et al., 2018). In this specific context, physical activity could be used as a stand-alone intervention. This hypothesis is currently examined in a Swedish RCT that compared, in 210 mild-to-moderate AUD patients, the effect of a 12-week intervention (treatment as usual; yoga; aerobic training) on alcohol outcomes (Hallgren, Andersson, & et al., 2018). Physical activity could also be useful after a brief screening intervention in primary care settings or as a preventive measure, because craving is described at all stages of AUD, and impulsivity can be very strong, even in non-sAUD individuals. Findings from prevention studies showed that drug prevention programs that include physical activity effectively reduced rates of initiation and use of alcohol (Lynch et al., 2013 for a review).

In sum, physical activity is a promising adjunctive treatment for sAUD. The triadic model provides a theoretical framework 1) to better understand the mechanisms of physical activity efficacy, 2) to evaluate which of the three components is affected and 3) to target the sub-component affected by adapting and personalizing exercise programs in order eventually to rebalance the triadic model of AUD.

#### Role of funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### CRedit authorship contribution statement

**Nicolas Cabé:** Conceptualization, Writing - original draft, Visualization. **Alice Laniece:** Writing - review & editing, Visualization. **Anne Lise Pitel:** Conceptualization, Writing - review & editing, Supervision.

#### Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Acknowledgement

The authors are very grateful to Angéline Maillard, Shailendra Segobin and Melanie Ambler for their precious help.

#### References

- Abramovitch, A., Goldzweig, G., & Schweiger, A. (2013). Correlates of physical activity with intrusive thoughts, worry and impulsivity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A cross-sectional pilot study. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 50(1), 47–54. PMID : 24029111.
- Abrantes, A. M., Battle, C. L., Strong, D. R., Ing, E., Dubreuil, M. E., Gordon, A., & Brown, R. A. (2011). Exercise preferences of patients in substance abuse treatment. *Mental Health and Physical Activity*, 4(2), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2011.08.002>
- DSM-5 Task force (2013). Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders: DSM-5 (American Psychiatric Association).
- Ashdown-Franks, G., Firth, J., Carney, R., Carvalho, A. F., Hallgren, M., Koyanagi, A., et al. (2019). Exercise as medicine for mental and substance use disorders: A meta-review of the benefits for neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Sports Medicine*, 1–20. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01187-6>.

- Bates, M. E., Buckman, J. F., & Nguyen, T. T. (2013). A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. *Neuropsychology Review*, 23(1), 27–47. <https://doi.org/10.1007/s11065-013-9228-3>
- Brené, S., Bjørnebekk, A., Åberg, E., Mathé, A. A., Olson, L., & Werme, M. (2007). Running is rewarding and antidepressive. *Physiology & Behavior*, 92(1–2), 136–140. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.015>
- Brown, R. A., Prince, M. A., Minami, H., & Abrantes, A. M. (2016). An exploratory analysis of changes in mood, anxiety and craving from pre- to post-single sessions of exercise, over 12 weeks, among patients with alcohol dependence. *Mental Health and Physical Activity*, 11, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2016.04.002>
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports (Washington, D.C.: 1974)*, 100(2), 126–131. PMID: 3920711.
- Christiansen, L., Beck, M. M., Bilenberg, N., Wienecke, J., Astrup, A., & Lundbye-Jensen, J. (2019). Effects of exercise on cognitive performance in children and adolescents with ADHD: Potential mechanisms and evidence-based recommendations. *Journal of Clinical Medicine*, 8(6), 841. <https://doi.org/10.3390/jcm8060841>
- Coates, J. M., Gullo, M. J., Feeney, G. F. X., Young, R. M., & Connor, J. P. (2018). A randomized trial of personalized cognitive-behavior therapy for alcohol use disorder in a public health clinic. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 297. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00297>
- Costa, K. G., Cabral, D. A., Hohl, R., & Fontes, E. B. (2019). Rewiring the addicted brain through a psychobiological model of physical exercise. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 600. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00600>
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., et al. (2003). International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity: Medicine & Science in Sports & Exercise, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>.
- Czapla, M., Simon, J. J., Richter, B., Kluge, M., Friederich, H.-C., Herpertz, S., Mann, K., Herpertz, S. C., & Loeber, S. (2015). The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol-dependent patients: Implications for psychotherapeutic treatment: Cognitive deficits, relapse and alcohol. *Addiction Biology*, 21(4), 873–884. <https://doi.org/10.1111/adb.12229>
- Evren, C., Durkaya, M., Evren, B., Dalbudak, E., & Cetin, R. (2012). Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug and Alcohol Review*, 31(1), 81–90. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2011.00303.x>
- Field, M., Kiernan, A., Eastwood, B., & Child, R. (2008). Rapid approach responses to alcohol cues in heavy drinkers. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39(3), 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.06.001>
- Firth, J., Stubbs, B., Rosenbaum, S., Vancampfort, D., Malchow, B., Schuch, F., et al. (2016). Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, sbw115. <https://doi.org/10.1093/schul/sbw115>.
- Garland, E. L., & Howard, M. O. (2018). Mindfulness-based treatment of addiction: Current state of the field and envisioning the next wave of research. *Addiction Science & Clinical Practice*, 13(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s13722-018-0115-3>
- Georgakouli, K., Manthou, E., Georgoulas, P., Ziaka, A., Fatouros, I. G., Mastorakos, G., ... Jamurtas, A. Z. (2017). Exercise training reduces alcohol consumption but does not affect HPA-axis activity in heavy drinkers. *Physiology & Behavior*, 179, 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.07.003>. PMID : 28684134.
- Giesen, E. S., Deimel, H., & Bloch, W. (2015). clinical exercise interventions in alcohol use disorders: A systematic review. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 52, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.12.001>
- Grant, B. F., Goldstein, R. B., Saha, T. D., Chou, S. P., Jung, J., Zhang, H., Pickering, R. P., Ruan, W. J., Smith, S. M., Huang, B., & Hasin, D. S. (2015). Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. *JAMA Psychiatry*, 72(8), 757. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0584>
- Haber, P., Australia, & Department of Health and Ageing (2009). Guidelines for the treatment of alcohol problems. Dept. of Health and Ageing.
- Hallgren, M., Andersson, V., Ekblom, O., & Andréasson, S. (2018). Physical activity as treatment for alcohol use disorders (FitForChange): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2435-0>
- Hallgren, M., Vancampfort, D., Giesen, E. S., Lundin, A., & Stubbs, B. (2017). Exercise as treatment for alcohol use disorders: Systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 51(14), 1058–1064. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096814>
- Hallgren, M., Vancampfort, D., Lundin, A., Andersson, V., & Andréasson, S. (2018). New steps for treating alcohol use disorder: The emerging importance of physical exercise. *Psychopharmacology*, 235(9), 2771–2773. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5002-9>
- Hallgren, M., Vancampfort, D., Schuch, F., Lundin, A., & Stubbs, B. (2017). More reasons to move: Exercise in the treatment of alcohol use disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00160>
- Hausenblas, H. A., Schreiber, K., & Smoliga, J. M. (2017). Addiction to exercise. *BMJ*, j1745. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1745>
- Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2243–2257. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>
- Jamurtas, A. Z., Zourbanos, N., Georgakouli, K., Georgoulas, P., & Manthou, E. (2014). Beta endorphin and alcohol urge responses in alcoholic patients following an acute bout of exercise. *Journal of Addiction Research & Therapy*, 05(03). <https://doi.org/10.4172/2155-6105.1000194>
- Jensen, K., Nielsen, C., Ekström, C. T., & Roessler, K. K. (2019). Physical exercise in the treatment of alcohol use disorder (AUD) patients affects their drinking habits: A

- randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Public Health*, 47(4), 462–468. <https://doi.org/10.1177/1403494818759842>
- Knöchel, C., Oertel-Knöchel, V., O'Dwyer, L., Prvulovic, D., Alves, G., Kollmann, B., & Hampel, H. (2012). Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. *Progress in Neurobiology*, 96(1), 46–68. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.11.007>
- Kohn, R., Saxena, S., Levav, I., & Saraceno, B. (2004). The treatment gap in mental health care. *Bulletin of the World Health Organization*, 82, 858–866.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain anti-reward system. *Annu. Rev. Psychol.*, 59(1), 29–53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Lannoy, S., Billieux, J., & Maurage, P. (2014). Beyond inhibition: A dual-process perspective to renew the exploration of binge drinking. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00405>
- Le Berre, A.-P. (2019). Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology*, 33(6), 808–821. <https://doi.org/10.1037/neu0000572>
- 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), 1432–1443. <https://doi.org/10.1111/acer.13431>
- Le Berre, A.-P., Rauchs, G., La Joie, R., Segobin, S., Mézange, F., Boudehent, C., Vabret, F., Viader, F., Eustache, F., Pitel, A.-L., & Beaunieux, H. (2013). Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 213(3), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2013.03.009>
- Le Berre, A.-P., Rauchs, G., La Joie, R., Mézange, 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. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 29(3), 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.10.002>
- Lejuez, C. W., Magidson, J. F., Mitchell, S. H., Sinha, R., Stevens, M. C., & de Wit, H. (2010). Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34(8), 1334–1345. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01217.x>
- Linke, S. E., & Ussher, M. (2015). Exercise-based treatments for substance use disorders: Evidence, theory, and practicality. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 41(1), 7–15. <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.976708>
- Lynch, W. J., Abel, J., Robinson, A. M., & Smith, M. A. (2017). Exercise as a sex-specific treatment for substance use disorder. *Current Addiction Reports*, 4(4), 467–481. <https://doi.org/10.1007/s40429-017-0177-4>
- Lynch, W. J., Peterson, A. B., Sanchez, V., Abel, J., & Smith, M. A. (2013). Exercise as a novel treatment for drug addiction: A neurobiological and stage-dependent hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1622–1644. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.011>
- Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., & Sorrentino, G. (2018). Effects of physical exercise on cognitive functioning and wellbeing: biological and psychological benefits. *Frontiers in Psychology*, 9, 509. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00509>
- Manthou, E., Georgakouli, K., Fatouros, I. G., Gianoulakis, C., Theodorakis, Y., & Jamurtas, A. Z. (2016). Role of exercise in the treatment of alcohol use disorders. *Biomedical Reports*, 4(5), 535–545. <https://doi.org/10.3892/br.2016.626>
- Moriarty, T., Bourbeau, K., Bellovary, B., & Zuhl, M. N. (2019). Exercise Intensity Influences Prefrontal Cortex Oxygenation during Cognitive Testing. *Behavioral Sciences*, 9(8), 83. <https://doi.org/10.3390/bs9080083>
- Mukherjee, K. (2010). A dual system model of preferences under risk. *Psychological Review*, 117(1), 243–255. <https://doi.org/10.1037/a0017884>
- Naqvi, N. H., Gaznick, N., Tranel, D., & Bechara, A. (2014). The insula: A critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk: The insula: Craving and drug seeking under conflict and risk. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), 53–70. <https://doi.org/10.1111/nyas.12415>
- National Collaborating Centre for Mental Health Staff (2011). Alcohol Use Disorders: The NICE Guideline on the Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65487>
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2012). Principles of drug addiction treatment: a research-based guide (third edition).
- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013). A triadic neurocognitive approach to addiction for clinical interventions. *Frontiers in Psychiatry*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00179>
- 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.
- Perry, C. J. (2016). Cognitive decline and recovery in alcohol abuse. *Journal of Molecular Neuroscience*, 60(3), 383–389. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0798-4>
- Probst, C., Manthey, J., Martinez, A., & Rehm, J. (2015). Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment: A cross-sectional study in European primary care practices. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 10(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13011-015-0028-z>
- Reed, Justy, & Ones, Deniz S. (2006). The effect of acute aerobic exercise on positive activated affect: A meta-analysis. *Psychology of Sport and Exercise*, 7(5), 477–514. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2005.11.003>
- Roessler, K. K., Bilberg, R., Nielsen, A. S., Jensen, K., Ekström, C. T., & Sari, S. (2017). Exercise as adjunctive treatment for alcohol use disorder: A randomized controlled trial. *PloS One*, 12(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186076>
- Rupp, C. I., Kemmler, G., Kurz, M., Hinterhuber, H., & Fleischhacker, W. W. (2012). Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 73(4), 625–634. <https://doi.org/10.15288/jsad.2012.73.625>
- Sari, S., Muller, A. E., & Roessler, K. K. (2017). Exercising alcohol patients don't lack motivation but struggle with structures, emotions and social context - a qualitative dropout study. *BMC Family Practice*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0606-4>
- Shin, S. H., Hong, H. G., & Jeon, S.-M. (2012). Personality and alcohol use: The role of impulsivity. *Addictive Behaviors*, 37(1), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.09.006>
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., Browndyke, J. N., & Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, 72(3), 239–252. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d14633>
- Société Française d'Alcologie. (2015). Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic, et traitement. Recommandation de bonne pratique. *Alcologie et Addictologie*, 37(1), 5–84.
- Stavro, K., Pelletier, J., & Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addiction Biology*, 18(2), 203–213. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x>
- Stoutenberg, M., Rethorst, C. D., Lawson, O., & Read, J. P. (2016). Exercise training – A beneficial intervention in the treatment of alcohol use disorders? *Drug and Alcohol Dependence*, 160, 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.drugaldep.2015.11.019>
- Stoutenberg, M., Warne, J., Vidot, D., Jimenez, E., & Read, J. P. (2015). Attitudes and preferences towards exercise training in individuals with alcohol use disorders in a residential treatment setting. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 49, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.08.008>
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Hallgren, M., Firth, J., Veronesi, N., Solmi, M., et al. (2018). EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 54, 124–144. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.004>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), & Office of the Surgeon General (US) (2016). Facing Addiction in America: The Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health. US Department of Health and Human Services. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424857/>
- Taylor, A. H., Oh, H., & Cullen, S. (2013). Acute effect of exercise on alcohol urges and attentional bias towards alcohol related images in high alcohol consumers. *Mental Health and Physical Activity*, 6(3), 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2013.09.004>
- Uekermann, J., & Daum, I. (2008). Social cognition in alcoholism: a link to prefrontal cortex dysfunction? *Addiction*, 103(5), 726–735. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02157.x>
- Ussher, M., Sampuran, A. K., Doshi, R., West, R., & Drummond, D. C. (2004). Acute effect of a brief bout of exercise on alcohol urges. *Addiction*, 99(12), 1542–1547. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00919.x>
- Volkow, N. D., & Boyle, M. (2018). Neuroscience of addiction: Relevance to prevention and treatment. *American Journal of Psychiatry*, 175(8), 729–740. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101174>
- Wang, D., Wang, Y., Wang, Y., Li, R., & Zhou, C. (2014). Impact of physical exercise on substance use disorders: a meta-analysis. *PloS One*, 9(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110728>
- Wiers, R. W., Ames, S. L., Hofmann, W., Krank, M., & Stacy, A. W. (2010). Impulsivity, impulsive and reflective processes and the development of alcohol use and misuse in adolescents and young adults. *Frontiers in Psychology*, 1. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00144>
- Williams, D. M. (2008). Exercise, affect, and adherence: An integrated model and a case for self-paced exercise. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, 30(5), 471–496. <https://doi.org/10.1123/jsep.30.5.471>
- World Health Organization, Management of Substance Abuse Team, & World Health Organization (2018). Global status report on alcohol and health 2018. [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)
- Zulauf, C. A., Sprich, S. E., Safren, S. A., & Wilens, T. E. (2014). The complicated relationship between attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Current Psychiatry Reports*, 16(3), 436. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0436-6>

#### 2.4.4. SYNTHÈSE

---

- L'approche thérapeutique du TUAL en addictologie s'appuie sur une démarche biopsychosociale, c'est à dire qu'elle s'intéresse à l'impact de l'addiction sur l'ensemble des sphères de la vie du sujet.
- L'accès au soin est difficile et marqué par un taux de rechute important.
- La démarche de soin est principalement psychothérapeutique et s'appuie sur la psychoéducation et la prévention de la rechute.
- L'impulsivité, les troubles cognitifs, le *craving*, mais aussi la crainte de la stigmatisation sont autant de freins à l'entrée dans les soins.
- L'activité physique est un outil thérapeutique innovant qui présente l'avantage d'être non stigmatisante et pourrait cibler ces différentes dimensions de la maladie addictive tout en participant à améliorer la condition physique et psychique des patients.





## 2.5. PROBLEMATIQUE GENERALE ET OBJECTIFS

### 2.5.1. PROBLEMATIQUE

---

Le cadre théorique de ce travail de thèse nous a permis de constater que l'alcool est une molécule à l'histoire et aux effets complexes. Sa consommation peut être associée à un TUAL, responsable de complications souvent sévères et hétérogènes. Le modèle triadique rend compte de cette complexité en postulant l'existence de trois systèmes cérébraux distincts mais en interaction. Dans ce modèle, l'impulsivité et les émotions, le fonctionnement cognitif et notamment exécutif, ainsi que le *craving* jouent des rôles clés. Le fonctionnement cognitif des patients TUAL est bien décrit dans la littérature. Le *craving* est un symptôme central qui reste à explorer. L'impulsivité est un concept multi-déterminé, difficile à circonscrire, qui partage de nombreux substrats avec le TUAL et lui est fortement associé. Le TUAL pourrait par ailleurs être un modèle d'étude particulier de l'impulsivité par les effets majeurs de la consommation d'alcool sur un certain nombre de ses déterminants (émotionnels, cognitifs, etc.).

Bien que jouant un rôle crucial à la fois comme facteur de vulnérabilité et comme facteur pronostic du TUAL, l'impulsivité reste difficile à appréhender en pratique clinique. Elle est considérée par certains comme un trait de personnalité stable, par d'autres comme une conséquence cognitive de l'atteinte cérébrale, et par d'autres enfin comme la conjonction de ces deux phénomènes. L'hétérogénéité des outils d'évaluation de l'impulsivité, et l'inconstance des corrélations entre les différentes modalités de mesure soulignent aussi l'intérêt de préciser le concept même

d'impulsivité et ses potentielles dimensions évaluées par différents outils, ses relations avec les autres systèmes comportementaux et cognitifs, son indépendance, et ses substrats cérébraux.

Mieux comprendre l'impulsivité dans le TUAL est crucial tant sur le plan diagnostique, pronostique, que thérapeutique car cela permettrait de mieux cibler d'éventuels messages de prévention, d'identifier des moyens de personnaliser la prise en soins, et de réduire le risque de rechute. Nous avons fait le choix de nous centrer sur l'utilisation d'échelles spécifiques d'auto-évaluation de l'impulsivité. Ces outils sont les plus largement utilisés en pratique clinique et présentent l'intérêt d'évaluer le comportement impulsif de manière globale et en tenant compte du ressenti des patients. Il est essentiel de préciser les liens entre les concepts évalués par ces outils, le fonctionnement cognitif, et l'intégrité cérébrale des patients.

Par ailleurs, dans la perspective du modèle triadique des addictions, il est possible d'identifier des cibles thérapeutiques distinctes. Parmi les outils thérapeutiques innovants, l'activité physique nous a semblé prometteuse car elle pourrait cibler simultanément l'ensemble de ces cibles, avec la possibilité d'adapter les modalités de pratique en fonction de la « configuration triadique » de chaque patient. Plus largement, l'activité physique permet d'offrir une prise en soin non stigmatisante, qui agirait à la fois sur les déterminants de l'addiction et sur ses complications. Il reste toutefois à préciser les modalités idéales de l'activité physique à proposer à chaque patient.

## 2.5.2. OBJECTIFS ET HYPOTHESES

---

L'**objectif général** de ce travail de thèse était de mieux comprendre les substrats psychologiques, neuropsychologiques et cérébraux de l'impulsivité dans le TUAL sévère afin de proposer de nouvelles perspectives de prise en soins. Plus précisément, et dans le cadre théorique offert par le modèle triadique, **le premier objectif** était d'étudier les relations entre l'impulsivité décrite par les sujets TUAL par auto-questionnaire d'une part et leur fonctionnement exécutif et psycho-affectif d'autre part. Nous faisons l'hypothèse que l'impulsivité des patients TUAL était au moins en partie la résultante des atteintes exécutives fréquentes dans cette population. **Le deuxième objectif** était de préciser les substrats neuro-anatomiques des différentes dimensions de l'impulsivité évaluée subjectivement chez les sujets TUAL. Nous faisons l'hypothèse que l'impulsivité serait corrélée à des modifications de volume de substance grise dans les régions frontales et amygdalo-striatales. Enfin, **le troisième objectif** était d'évaluer, de manière exploratoire, l'effet de l'activité physique adaptée sur l'impulsivité subjective de patients hospitalisés pour la prise en soin d'un TUAL. Nous faisons l'hypothèse d'une diminution significative de l'impulsivité chez les patients au cours de la prise en soin, plus marquée dans le groupe ayant bénéficié d'activité physique adaptée.

Pour répondre à ces objectifs et tester ces hypothèses, **trois études originales** ont été réalisées et sont présentées dans la partie expérimentale. Dans une première étude, nous avons analysé, chez des patients TUAL sévères, les liens entre leur impulsivité, évaluée par la BIS 11 et l'UPPS, et leur fonctionnement exécutif et psychoaffectif. La deuxième étude visait à préciser les substrats cérébraux de

l'impulsivité des patients TUAL, évaluée par le BIS 11 et l'UPPS, en s'intéressant aux volumes de substance grise des régions cérébrales impliquées dans le modèle triadique. Enfin, lors d'une troisième étude, nous avons mis en place un protocole clinique pour évaluer, de manière exploratoire, l'effet d'un programme d'activité physique précoce et supervisée chez des patients souffrant d'un TUAL sévère hospitalisés pour un sevrage.





# 3. PARTIE EXPERIMENTALE

---



## **3.1. METHODOLOGIE GENERALE**

### **3.1.1. PROTOCOLES ALCOBRAIN ET ALCOSLEEP**

---

Les deux premières études présentées dans cette 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 » (2012-2021), et de son étude ancillaire ALCOSLEEP (2016-2021). Ce protocole était coordonné sur le plan scientifique par le Pr Beaunieux et le Dr Pitel, et sur le plan médical et réglementaire par le Pr Vabret puis par le Dr Cabé à partir de 2018. Elles ont bénéficié d'un accord éthique du comité de protection des personnes (CPP Nord-Ouest III) et de l'Agence National de Sécurité et du Médicament (ANSM).

Les principaux objectifs de ce protocole de recherche étaient 1) d'étudier les biomarqueurs cliniques, biologiques, génétiques, neuropsychologiques et en neuroimagerie pouvant expliquer l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et neuropsychologiques observées chez les patients TUAL, 2) de valider un outil clinique spécifique d'évaluation rapide des troubles cognitifs dans le TUAL (« Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments », BEARNI), 3) de mesurer la récupération cérébrale, neuropsychologique et clinique avec l'abstinence, et l'éventuelle aggravation de troubles avec la rechute, 4) d'analyser les biomarqueurs cliniques, biologiques, génétiques, neuropsychologiques et en neuroimagerie qui pourraient représenter des facteurs prédictifs du pronostic addictologique du TUAL.

Plusieurs de ces objectifs ont été atteints et ont fait l'objet de publications dans le cadre de travaux de thèse (Coulbault et al., 2021; Laniepce et al., 2019, 2020; Lanquetin et al., 2021; Maillard et al., 2020; Ritz, Coulbault, et al., 2016; Ritz et al., 2019; Segobin et al., 2015, 2019)

Dans le cadre de ce protocole, trois groupes de participants ont été inclus : des sujets volontaires sains (VS) (en anglais, Healthy Controls, HC), des patients TUAL (en anglais Alcohol Use Disorder, AUD) sans complications neurologiques, et des patients TUAL souffrant d'un syndrome de Korsakoff (SK, ou en anglais KS). Nous n'évoquerons pas dans ce travail de thèse les données relatives aux participants de ce 3<sup>e</sup> groupe. L'inclusion dans le protocole de recherche était réalisée selon les critères d'inclusion et de non-inclusion présentés dans la Tableau 2. Certains critères étaient par ailleurs spécifiques aux groupes d'inclusions.

Les VS étaient recrutés dans la population générale par le biais d'annonces et de connaissances. Ils devaient présenter 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, 1988) et une absence de consommation d'alcool problématique (évalué à l'aide de l' « Alcohol Use Disorders Identification Test » (AUDIT) (Gache et al., 2005).

Tableau 2 Critères d'inclusion et de non-inclusion des protocoles ALCOBRAIN et ALCOSLEEP

Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age compris entre 18 et 70 ans</li> <li>• Au moins 8 ans de scolarité normale, sait lire et écrire</li> <li>• Langue maternelle : français</li> <li>• Absence de comorbidité psychiatrique</li> <li>• Absence de traumatisme crânien sévère (perte de connaissance &gt; 30 min.), encéphalite</li> <li>• Absence d'affection chronique neurologique, endocrinienne ou infectieuse</li> <li>• Absence de prise de psychotrope susceptible d'interférer sur le fonctionnement cérébral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de conscience supérieure à 30 minutes ou antécédents de traumatisme crânien sévère.</li> <li>• 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)</li> <li>• Tuberculose active ou pathologie maligne nécessitant une chimiothérapie</li> <li>• Antécédents de schizophrénie ou de troubles bipolaires</li> <li>• Avoir répondu aux critères d'abus du DSM-IV-TR pour une autre substance lors des trois derniers mois</li> <li>• Avoir répondu aux critères de dépendance du DSM-IV-TR pour une autre substance</li> <li>• Avoir consommé une autre substance plus de 5 fois au cours du dernier mois</li> </ul>

Les patients TUAL étaient recrutés par des médecins addictologues au cours de leur hospitalisation au CHU de Caen en service d'Addictologie, où ils étaient pris en soin pour leur TUAL. Ils répondaient aux critères de dépendance du DSM-IV TR et aux critères « trouble de l'usage d'alcool » du DSM-5. Ils étaient abstinents depuis 7 à 21 jours au moment de l'inclusion.

Tous les participants ont bénéficié en début de protocole d'un examen clinique, biologique et génétique, neuropsychologique et d'imagerie cérébrale (comprenant, entre autres, une IRM anatomique et un examen TEP-FDG) (Figure 33). Un suivi longitudinal a été proposé aux patients TUAL, comportant un entretien téléphonique à

6 mois (T2). Les mêmes examens que ceux réalisés initialement étaient proposés 1 an après l'inclusion (T3) aux TUAL et aux VS. Les données biologiques, de DTI, de TEP, de sommeil et de suivi n'ont pas été exploitées dans le cadre de ce travail de thèse.

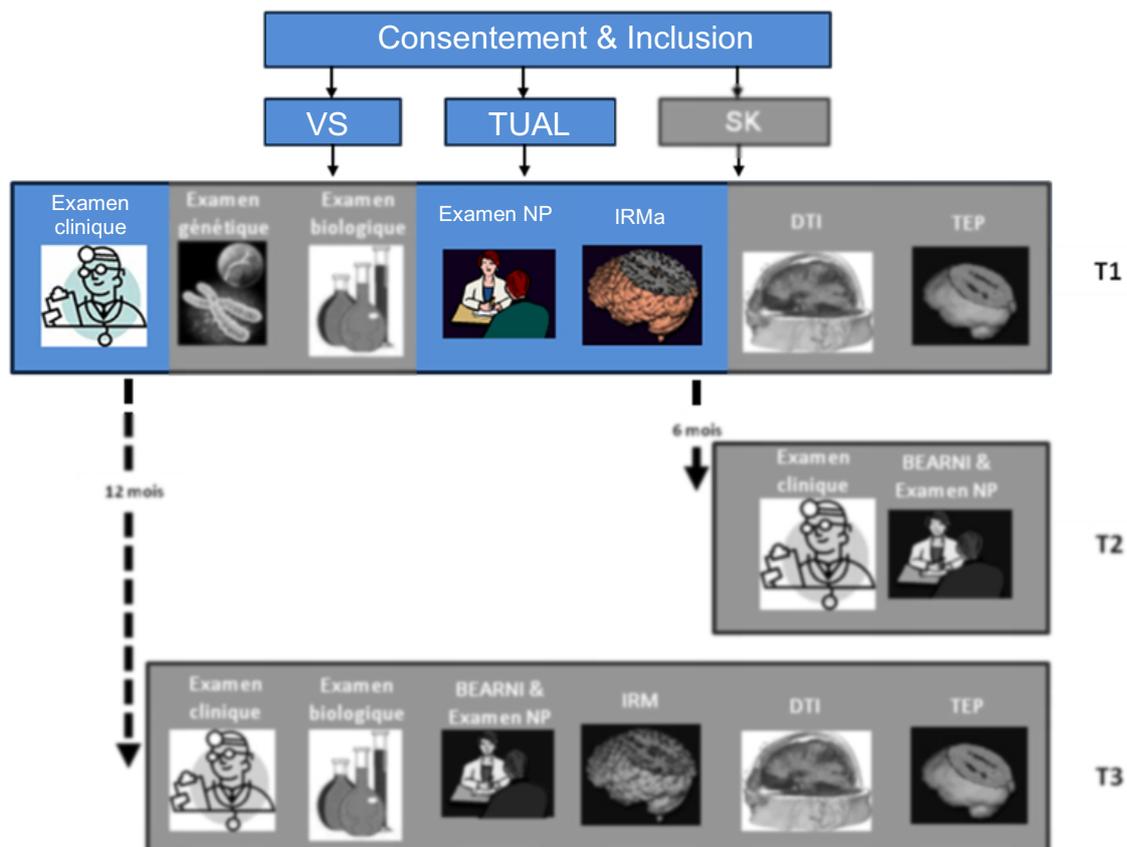


Figure 34 Design expérimental du protocole ALCOBRAIN/ALCOSLEEP  
 Les données non traitées dans ce travail de thèse ont été grisées  
 VS : Volontaires Sains    IRMa : IRM anatomique  
 Examen NP : batterie neuropsychologique étendue

### 3.1.2. PROTOCOLE APADDICTO

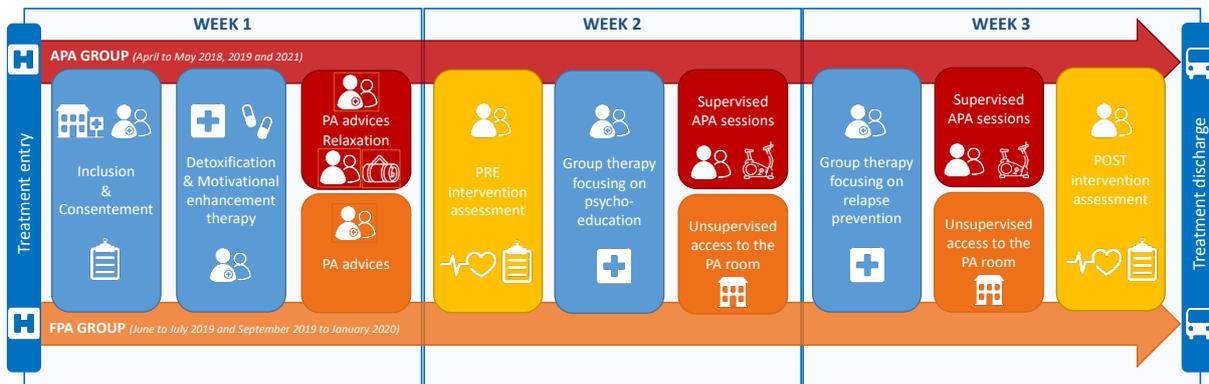
Les données de la troisième étude de cette thèse proviennent du protocole de recherche APADDICTO (2018-2021), mené dans le service d'Addictologie sous la

coordination du Dr Cabé. Ce protocole a bénéficié d'un avis favorable du CLERS (Comité Local d'éthique pour la Recherche en Santé) du CHU de Caen Normandie en 2018.

L'objectif de ce protocole était d'évaluer chez des patients TUAL sévère hospitalisés pour un sevrage d'alcool et une prise en soins addictologique, l'effet de l'activité physique adaptée (APA) sur des variables impliquées dans la pratique de l'activité physique et le risque de rechute du TUAL : impulsivité, *craving*, symptômes anxieux et dépressifs, motivation à l'exercice, estime de soi, condition physique et sommeil. L'APA était définie comme une activité physique supervisée et personnalisée, basée sur une gamme diversifiée d'exercices aérobies d'intensité légère à modérée, prenant en compte les attentes et les limitations des participants.

A cette fin, des patients TUAL sévères (c'est-à-dire 7 critères DSM5 ou plus) ont été inclus et ont été affectés de manière séquentielle à deux groupes d'intervention : un programme d'APA précoce et d'intensité graduelle comme traitement adjuvant du TUAL *versus* un simple accès libre et non supervisé à une salle d'activité physique présente dans le service. À l'inclusion, aucun participant ne présentait de contre-indications médicales à la pratique d'une activité physique. Les autres critères d'exclusion étaient une période d'hospitalisation prévisible inférieure à 3 semaines (durée du protocole), un poids supérieur à 130 kg (obligatoire pour les ergocycles), ou de graves problèmes de comportement ou de compréhension pouvant compromettre les séances d'APA. Le programme d'APA était délivré par des enseignants en APA (Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives - spécialisation Activité Physique Adaptée et Santé, STAPS-APAS).

Tous les participants ont bénéficié du programme de soins addictologiques résidentiel habituel du service d'addictologie du CHU de Caen Normandie. Ce programme durait classiquement 3 semaines et s'appuie sur une combinaison de thérapies comportementales et médicamenteuses si cela s'avère nécessaire (benzodiazépines notamment, en fonction de la sévérité des symptômes de sevrage). La prise en soin débutait par un sevrage médicalement supervisé. Une évaluation globale des conséquences physiques, psychiatriques, psychologiques, sociales et comportementales du TUAL était réalisée. A l'issue du sevrage il était proposé aux participants des thérapies individuelles et de groupe axées sur la psychoéducation (deuxième semaine) et la prévention du risque de rechute (troisième semaine). Aucun participant n'a eu accès à la salle d'activité physique pendant la première semaine. Les deuxième et troisième semaines comprenaient des séances d'APA pour le groupe APA et un accès libre mais non supervisé à la salle d'activité physique pour tous les participants (Figure 34).



*Figure 35 Design expérimental du protocole APAddicto*  
 APA = Activité physique adaptée. FPA = Activité physique libre et non supervisée  
 Detoxification : sevrage et évaluation biopsychosociale  
 Psychoeducation : Psychoéducation  
 Relapse Prevention : Prévention de la rechute

Les participants étaient tous évalués au début et à la fin de l'intervention (Figure 34). L'impulsivité était évaluée par l'utilisation de l'échelle UPPS (Billieux et al., 2012; Cyders et al., 2014; Whiteside & Lynam, 2001). L'anxiété et la dépression l'était par l'échelle HAD (Zigmond & Snaith, 1983). L'estime de soi était mesurée par l'échelle de Rosenberg (Rosenberg, 1965). Le *craving* l'était par l'échelle OCDS (Anton et al., 1995). La motivation à faire de l'activité physique était évaluée par l'échelle EMS28 (Brière et al., 1995; Pelletier et al., 1995). Le sommeil l'était par le PSQI (Buysse et al., 1989). La condition physique était mesurée par le test de marche de 6 minutes (Enright & Sherrill, 1998). Le niveau de sédentarité était évalué en début de protocole par l'échelle de Ricci et Gagnon (Laureyns & Séné, 2011).



## 3.2. ÉTUDES DE THESE

### 3.2.1. ÉTUDE 1: MULTI-METHOD ASSESSMENT OF IMPULSIVITY IN SEVERE ALCOHOL USE DISORDER: RELATIONSHIP WITH EXECUTIVE ABILITIES AND PSYCHOPATHOLOGICAL STATUS?

---

**ÉTAT DE L'ART.** L'impulsivité est un construit multidimensionnel fortement associé au trouble de l'usage d'alcool (TUAL) sévère (Nutt et al., 2021; Perry & Carroll, 2008; Taylor et al., 2016). Elle est le plus souvent évaluée en pratique clinique par des auto-questionnaires qui s'appuient sur différents modèles théoriques, comme la Barratt Impulsiveness Scale (Patton et al., 1995) ou l'Urgency Premeditation Perseverance Sensation seeking scale (UPPS, (Whiteside & Lynam, 2001) qui intègre une dimension émotionnelle. Certains auteurs proposent aussi de conceptualiser l'impulsivité comme le reflet d'un dysfonctionnement exécutif et de l'évaluer objectivement par des tâches exécutives (Logan et al., 1997, for a review). Ces deux modalités de mesure sont complémentaires, mais souvent peu corrélées (Cyders & Coskunpinar, 2011; Perry & Carroll, 2008; Sharma et al., 2014). Le TUAL sévère semble une pathologie particulièrement intéressante pour comprendre les liens entre impulsivité, fonctionnement exécutif et psychopathologique au regard de la prévalence des troubles exécutifs (Ihara et al., 2000; Schmid et al., 2021) et psychoaffectifs (Carton, Pignon, et al., 2018; D'Hondt et al., 2014; Ellingsen et al., 2020; Maurage et al., 2009; Schuckit et al., 1997; Schuckit & Hesselbrock, 2004) dans cette pathologie. Il semble donc essentiel de combiner une approche neurocognitive et psychoaffective de l'impulsivité pour tester expérimentalement, chez des patients souffrant d'un TUAL sévère, les liens entre l'impulsivité d'une part, et les facteurs neurocognitifs et

psychoaffectifs d'autre part. Nous avons ainsi étudié chez des patients hospitalisés pour un TUAL sévère dans le service d'Addictologie du CHU de Caen Normandie les relations entre l'impulsivité subjective des patients d'une part, et leur fonctionnement exécutif et psycho-affectif d'autre part, en adoptant une double approche basée sur les modèles BIS 11 et UPPS.

**METHODOLOGIE.** Deux expériences transversales indépendantes ont été menées sur 122 patients présentant un TUAL sévère et hospitalisés, et 107 témoins sains (HC). Les patients ont été inclus à l'issue de leur sevrage en milieu hospitalier. Les sujets sains et les patients étaient appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Dans l'expérience 1, les évaluations comprenaient la BIS-10, des tâches exécutives classiques et des échelles d'anxiété, de dépression et d'alexithymie. Dans l'expérience 2, nous avons utilisé la BIS-11 et l'UPPS, des tâches exécutives classiques associées à une tâche de planification et une épreuve de prise de décision, ainsi que des échelles d'anxiété, de dépression, et de personnalité.

**RESULTATS.** Les patients TUAL sévères présentaient une impulsivité, avec des scores à la BIS-10 et à la BIS-11, significativement plus élevés que les HC ( $p=0,002$  et  $p=0,0049$  respectivement). La différence n'était pas significative pour l'UPPS. Par ailleurs dans les deux expériences, les patients présentaient des atteintes exécutives modérées ( $p<0,005$ ), ainsi que des niveaux d'anxiété et de dépression ( $p<0,001$ ) plus élevés en comparaison aux HC. Dans l'expérience 1, l'alexithymie était significativement plus élevée chez les patients que chez les HC ( $p<0,001$ ). Dans l'expérience 2, 2 des systèmes émotionnels évalués par l'échelle de personnalité étaient significativement différents entre les patients et les HC (play et sadness

$p < 0,001$ ). Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre l'impulsivité et le fonctionnement exécutif des patients, quelle que soit l'échelle d'impulsivité utilisée. Les facteurs psychoaffectifs considérés comme des traits de personnalité étaient les meilleurs prédicteurs de l'impulsivité chez les patients TUAL sévères : dans l'expérience 1, anxiété-trait et alexithymie pour la BIS-10 ( $p < 0,001$ ) ; dans l'expérience 2, anxiété-trait (et score total AUDIT) pour la BIS-11 ( $p < 0,001$ ) et anxiété-trait et trait de personnalité tristesse pour l'UPPS ( $p = 0,002$ ).

**CONCLUSION.** Sur la base de deux expérimentations indépendantes, menées avec une approche multi-méthode, cette étude souligne que chez les patients souffrant de TUAL sévère, sevrés en hospitalisation, l'impulsivité subjective évaluée par questionnaires était liée à l'état psychoaffectif des patients plutôt qu'à leur fonctionnement exécutif, en cohérence avec le modèle des processus double ou triadique appliqué aux addictions (Noël et al., 2013a). Ces résultats suggèrent que l'impulsivité et les capacités exécutives devraient être évaluées et prises en charge séparément et de manière complémentaire afin de prévenir ou de réduire le risque de rechute chez les patients TUAL sévère. Une évaluation concomitante de la compulsivité chez ces patients dont l'évolution de la maladie addictive est souvent longue serait intéressante pour faire la part des choses entre impulsivité et compulsivité, dans la perspective du modèle allostatique de l'addiction (Koob & Le Moal, 2008). De nouveaux outils thérapeutiques, comme la méditation (Bowen et al., 2014) ou l'activité physique (N. Cabé et al., 2021), ciblent à la fois l'impulsivité, les capacités exécutives et les facteurs psychoaffectifs. Compte tenu du fait que les modèles théoriques neurobiologiques utilisés ou cités dans cette étude reposent sur

des circuits cérébraux spécifiques, la prochaine étape de recherche serait de favoriser la compréhension du concept d'impulsivité dans le TUAL sévère en explorant ses substrats cérébraux.

**VALORISATION.** Cet article est actuellement soumis pour publication. Il a fait l'objet d'une communication orale en congrès national (Congrès international d'Addictologie de l'Albatros, Juin 2015, Paris), et de deux communications affichées en congrès national (Congrès international d'Addictologie de l'Albatros, Juin 2015, Paris ; 7e Journée de la Recherche, Juin 2015, CHU de Caen).

MULTI-METHOD ASSESSMENT OF IMPULSIVITY IN SEVERE ALCOHOL USE  
DISORDER: RELATIONSHIPS WITH EXECUTIVE ABILITIES AND  
PSYCHOPATHOLOGICAL STATUS

Nicolas CABE<sup>1,2</sup>, Shailendra SEGOBIN<sup>1</sup>, Céline BOUDEHENT<sup>1,2</sup>, Alice LANIEPCE<sup>1</sup>, Anne Lise  
PITEL<sup>1,3,4</sup>

(1) Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université de Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP  
Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

(2) Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France

(3) Institut Universitaire de France (IUF)

(4) Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological  
Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

**Corresponding author:**

Dr. Anne Lise Pitel ([anne-lise.pitel@unicaen.fr](mailto:anne-lise.pitel@unicaen.fr))

Centre Cyceron, Campus Jules Horowitz

Boulevard Henri Becquerel

BP 5229

14074 Caen Cedex 5

## ABSTRACT

**Background** Impulsivity is strongly associated with severe Alcohol Use Disorder (sAUD) and classically assessed by questionnaires such as the Barratt Impulsiveness Scale (BIS), or the Urgency Premeditation Perseverance Sensation seeking scale (UPPS). Impulsivity is also considered as an inability to inhibit automatic response related to poorer executive abilities.

The goal of the study is to experimentally test, in sAUD, the links between impulsivity, and psychoaffective and neurocognitive factors.

**Methods** Two independent cross-sectional experiments involving 122 sAUD inpatients and 107 Healthy Controls (HC). sAUD inpatients were included early in abstinence. HC and sAUD patients were matched in age, sex, and education. Experiment 1: BIS-10, classical executive tasks, and anxiety, depression, and alexithymia scales. Experiment 2: BIS-11 and UPPS, same evaluation including also planning and decision-making tasks and the Affective Neuroscience Personality Scales.

**Results** sAUD patients exhibited higher BIS-impulsivity (not UPPS) than HC, and executive dysfunctions ( $p < 0.005$  after Bonferroni correction). No significant relationships were found between impulsivity and executive abilities. Trait psychoaffective factors were the best predictors of impulsivity in sAUD patients: trait-anxiety, alexithymia, and Sadness and Fear personality traits ( $p=0.002$  or  $<0.001$ ).

**Conclusions:** Based on two independent experiments conducted with a multi-method approach, this study confirms that, in sAUD patients, subjective impulsivity assessed by questionnaires is more related to lower psychoaffective states than to executive functions. It suggests that they should be evaluated and managed in a complementary way in sAUD patients'

treatment. Concurrent assessment of compulsivity could also be relevant for AUD patients with a long disease course.

## **KEYWORDS**

Alcohol Use Disorder - Impulsivity - Executive Functions - Neuropsychology - Psychopathology

## **GENERAL SCIENTIFIC SUMMARIES**

Impulsivity is strongly associated with severe alcohol use disorder (sAUD). In sAUD patients, subjective impulsivity assessed by questionnaires is more related to lower psychoaffective states than to executive functions. It suggests that they should be evaluated and managed in a complementary way in sAUD patients' treatment. Concurrent assessment of compulsivity could also be relevant for AUD patients with a long disease course.

## INTRODUCTION

Impulsivity is defined as a “tendency to react rapidly or in unplanned ways to stimuli without proper regard for consequences or risks” (Lejuez et al., 2010 for a review). It is a multidimensional construct encompassing different cognitive and behavioral components (personality traits, emotional or motivational dispositions, cognitive functioning) (Shin et al., 2012). Impulsivity is strongly associated with severe AUD (sAUD, i.e., 6 or more DSM 5 symptoms among eleven (American Psychiatric Association, 2013)) (Nutt et al., 2021; Perry & Carroll, 2008; Taylor et al., 2016). sAUD is a complex disease marked by a loss of control over alcohol consumption despite negative consequences (American Psychiatric Association, 2013; Koob & Le Moal, 2008; Volkow & Boyle, 2018 for reviews). sAUD involves social, psychological, behavioral, and biological dysfunction such as brain alterations (Volkow & Boyle, 2018). Impulsivity is involved in the induction of the first alcohol consumption, reactivity to alcohol stimuli, loss of control over alcohol consumption, development of dependence, risk of relapse, and craving (Evren et al., 2012; Lejuez et al., 2010; Perry & Carroll, 2008 for a review; Shin et al., 2012). In clinical practice, questionnaires are most often used. These questionnaires were created from personality scales because subjective impulsivity is thought to represent trait-like dispositions, thus be present in a stable manner (Verdejo-García et al., 2008). However, this claim has rarely been tested. Some studies showed stability over time (3-8 months) of some scales in pathological gambling or in students aged 18-32 years (Cyders et al., 2009; Cyders & Smith, 2008), but other investigations indicated a significant change in the level of subjective impulsivity after the initiation of a substance use disorder (de Win et al., 2006; Verdejo-García et al., 2008).

The Barratt Impulsivity Scale was elaborated in 1959 and a 10<sup>th</sup> version of the Barratt Impulsivity Scale (BIS-10) was published in 1985 (Stanford et al., 2009 for a review). This

scale was validated and published in French (Baylé et al., 2000). BIS-10 considers three impulsivity dimensions: cognitive impulsivity (associated with rapid, unreflective decision making), motor impulsivity (involved in acting in the absence of reflection), and lack of planification (difficulty in considering the negative consequences of one's actions and decisions, orientation on the present and not the future). The 11<sup>th</sup> version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Patton et al., 1995), validated in French but not published yet, does not have exactly the same factorial structure even though three dimensions are also targeted: attentional impulsivity (inability to focus attention or concentrate), motor impulsivity, and lack of planification. A high BIS 11 score correlated, in several studies, with poor performance on executive tasks (Stanford et al., 2009 for a review). The motor impulsivity score was related to working memory, planning, flexibility, and reasoning. The attentional impulsivity score was related to mental flexibility and working memory. Finally, the impulsivity score for lack of planning was linked to working memory (Stanford et al., 2009 for a review).

More recently, Whiteside and Lynam proposed the Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation Seeking, Positive Urgency Impulsive Behavior Scale (UPPS-P) based on a five facets model of impulsivity: the Negative urgency (tendency to act rashly under extreme negative emotions), Positive urgency (tendency to act rashly under extreme positive emotions), Lack of Perseverance (inability to remain focused on a task), Lack of Premeditation (tendency to act without thinking), and Sensation seeking (tendency to seek out novel and thrilling experiences) (Cyders et al., 2007; Whiteside & Lynam, 2001). Each of the facets is thought to be underpinned by specific psychological mechanisms. The authors postulated that each facet should have strong relations with different mental disorders or cognitive dysfunctions. For instance, urgency, lack of premeditation, and lack of perseverance would be related to executive and

decision-making abilities. Sensation-seeking would be linked to personality and temperamental or motivational dispositions of the individual (Whiteside & Lynam, 2001). These relationships remain speculative and requires for the most part to be verified experimentally. A French short version of the UPPS-P has been validated (Billieux et al., 2012), which we will here-after being referred to as UPPS for the sake of simplicity.

The potential links between impulsivity questionnaires and executive functioning have also led to consider impulsivity as an inability to inhibit automatic responses (Logan et al., 1997, for a review). Executive tasks would thus be an objective measure of impulsivity. In that context, one might assume that a subject' impulsivity would be related to poorer executive abilities. Accordingly, in a population of healthy subjects, Enticott et al. demonstrated that impulsivity was associated with lower performance on four behavioral paradigms of inhibitory control (motor inhibition, stop signal, Stroop, and negative priming) (Enticott et al., 2006). Several studies have found a link between higher levels of subjective impulsivity and poorer performance on inhibition tasks, particularly in pathological gambling (Verdejo-García et al., 2008). The investigation of the relationships between impulsivity and executive functioning appears particularly relevant in sAUD given the prevalence of executive deficits in this clinical population (Ihara et al., 2000; Schmid et al., 2021). Early in abstinence, sAUD patients can present executive dysfunctions such as altered inhibition, processing speed, updating, and planning abilities, flexibility, and decision-making abilities (Oscar-Berman et al., 2014 for a review).

Gierski et al. showed that non-alcoholic adults with an alcohol family history presented higher self-rated impulsivity and lower executive functions scores than non-alcoholic adults without alcohol family history (Gierski et al., 2013). But impulsivity and executive performance were not correlated with each other. Impulsivity is also highly prevalent in young adults as well as

in AUD and sAUD patients before the possible development of executive dysfunction (Murphy & Dennhardt, 2016) related to alcohol consumption. Impulsive individuals may be more reactive to strong positive or negative emotional states. Managing emotion may be a motivation for drinking in impulsive individuals (Herman & Duka, 2019, for a review). A direct relationship between emotional processing (alexithymia in particular) and impulsivity was indeed found in binge drinker young adults (Herman et al., 2020).

It seems thus essential to combine a psychoaffective and neurocognitive approach of impulsivity to better understand this construct in sAUD and to improve its management and treatment. The aim of the present study was thus to experimentally test in sAUD the links between impulsivity on the one hand, and psychoaffective and neurocognitive factors on the other hand. To this end, we conducted two experiments in relatively large samples of sAUD inpatients using a multi-method approach: a subjective assessment of impulsivity according to the two dominant models (BIS and UPPS), objective assessment of impulsivity based on several executive tasks, and assessment of psychoaffective status.

## **MATERIALS AND METHOD**

### *PARTICIPANTS*

229 participants were included in the present study: 122 sAUD patients and 107 healthy controls (HC). The present study includes 2 independent and consecutive experiments using different impulsivity measures: 79 sAUD and 57 HC in Experiment 1 and 43 sAUD and 50 HC in Experiment 2. sAUD patients and HC were matched in age and years of schooling (education) in both experiments (Table 1). In both experiments, the Chi-square tests with Yates's correction did not reveal any significant difference between the two groups regarding the sex of the participants (Table 1).

*INSERT TABLE 1 HERE*

None of the participants had a history of neurological pathology, psychiatric disorders (assessed by a clinical interview conducted by a psychiatrist. Patients could exhibit anxiety depressive symptoms but not meet the criteria for a major depressive disorder or an anxiety disorder), or endocrinal or infectious diseases, which could have influenced their cognitive functioning. None of the participants had any type of substance use disorder, except alcohol for sAUD patients, and tobacco for sAUD patients and HC.

None of them were under psychotropic treatments (in particular, benzodiazepines used during the alcohol withdrawal treatment were stopped at least 48h before inclusion). All participants were informed about the study approved by the local ethics committee of Caen University Hospital prior to their inclusion and provided their written informed consent.

sAUD patients were included by clinicians early in abstinence as inpatients at Caen Normandy University Hospital, where they were receiving alcohol withdrawal treatment. They were diagnosed according to the DSM-IV-TR criteria of “Alcohol dependence” or DSM 5 criteria of “Alcohol use disorder” (American Psychiatric Association, 2000, 2013). At inclusion, none of them presented physical symptoms of alcohol withdrawal as assessed by the Cushman’s scale (Cushman et al., 1985). Alcohol history was explored using the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) (Gache et al., 2005; Saunders et al., 1993), a semi-structured interview (Skinner, 1982), and questions regarding the duration of misuse (in years), number of withdrawals (including the current withdrawal) and daily alcohol consumption over the month prior treatment (in units, an alcohol unit corresponding to a beverage containing 10 g of pure alcohol in France). Alcohol history of the sAUD patients is detailed in Table 1. Most of the sAUD patients, but few HC, had a family history of AUD. Most often, it was the father who

drank alcohol, more rarely the mother (data not shown). But no subject was clinically diagnosed with fetal alcohol spectrum disorders.

HC were recruited locally to match the sAUD patients for age, sex, and education. They performed the AUDIT questionnaire to ensure that they did not meet the DSM-IV criteria for alcohol abuse (AUDIT <7 for males and <6 for females). None of the HC had a Beck Depression Inventory (BDI-II) score >29 (Beck et al., 1961) (Table 3).

### *EXPERIMENTAL DESIGN*

In experiment 1, we assessed executive functions, impulsivity and psychoaffective factors using validated executive tasks, BIS-10 and several psychoaffective scales. In experiment 2 conducted in a similar but independent sample of participants, we also used decision making and planification tasks for the executive assessment, the BIS-11 and UPPS for the evaluation of impulsivity, and a personality scale.

### EXPERIMENT 1

#### *Subjective Assessment of Impulsivity*

All participants included in the first experiment completed the BIS-10, which is the latest validated version of this questionnaire in French (Baylé et al., 2000; Patton et al., 1995). This self-report questionnaire includes 34-items exploring impulsive behaviors of preferences, which are rated on a 4-point Likert scale (1 rarely/never, 2 occasionally, 3 often, 4 almost always/always, with some reversed scored items for non-impulsive behaviors of preferences). Eleven items measure the motor impulsivity, 11 others measure the cognitive impulsivity, and 12 evaluate the non-planification impulsivity. The scores on the subscales were summed to obtain a total BIS-10 score: a high total BIS-10 score reflects a high level of impulsivity.

### *Neuropsychological Examination*

-*Inhibition* was assessed by means of the Stroop task (Stroop, 1935). The inhibition score was the time in seconds needed to complete the interference condition (word-color) minus the time in second needed to complete the denomination condition (color). A high score reflects poor inhibition abilities.

-*Mental flexibility* was assessed by the Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958). We used the time in second needed to complete the part B minus the time needed to complete the part A. A high score reflects poor performance.

-*Manipulation of information* in verbal working memory was assessed by the verbal backward spans task of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) (Wechsler, 1997). Subjects were asked to listen a sequence of numbers and repeat the same sequence in reverse order. The final score corresponded to the number of correctly reported sequences. A high score reflects good performance.

### *Psychoaffective assessment*

-*Anxiety* was measured by the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1970), a self-report questionnaire based on a 4-point Likert scale and 40 questions. The STAI measures state anxiety (part A), and trait anxiety (part B). A high score reflects a high level of anxiety.

-*Depression* was evaluated by the Beck Depression Inventory (BDI-II) (Beck et al., 1961), a 21 question self-report questionnaire, used for measuring the severity of depression symptoms. A high score reflects depressive symptoms.

-*Alexithymia* (difficulties to identify, describe, or express emotions) was assessed by the Toronto Alexithymia Scale (TAS), a 20-item questionnaire. Each item is rated using a 5-

point Likert scale. The total score is the sum of score to all items, while the score for each subscale factor is the sum of the responses to that subscale. A high score reflects a high probability of the presence of alexithymia.

## EXPERIMENT 2

### *Subjective Assessment of Impulsivity*

All participants of the second experiment completed the BIS-11 translated in French and already used in recent scientific publications. This self-report questionnaire includes 30 items rated similarly as the BIS-10. Eleven items measure the motor impulsivity, 8 items measure the attentional impulsivity, and 11 the non-planification impulsivity (Patton et al., 1995). The scores on the subscales were summed to obtain a total BIS-11 score: a high total BIS-11 score reflects a high level of impulsivity.

Participants also performed a French validated short version of the UPPS (Billieux et al., 2012; Cyders et al., 2007, 2014; Whiteside & Lynam, 2001). This scale explores 5 different impulsivity facets (4 items per subscale): negative urgency, positive urgency, lack of premeditation, lack of perseverance and sensation seeking. All items are rated on a 4-point Likert scale (from 1 = strongly agree to 4 = strongly disagree). For each subscale, a high score reflects a high level of impulsivity.

### *Neuropsychological Examination*

In this second experiment, we used the Stroop Task, the TMT, and the backward Digit Span task, as in Experiment 1. We chose the same scores.

Two additional tasks were carried out.

-*Planning abilities* were measured with the 12 trials of the Tower of London task (Shallice, 1982). The score collected was the total number of moves (sum of the number of move) which is not supposed to be affected by potential alteration of psychomotor abilities.

-*Decision making abilities* and the tendency to engage a risky behavior were evaluated using the Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al., 1994). This task simulated a real-life decision-making situation where participants sat in front of four decks of cards (A, B, C and D) and were allocated an amount of facsimile money (2000 euros). They were instructed that the goal of the task was to lose as little of this money as possible and to win as much money as possible by selecting one card at a time from any of the four decks, until they are told to stop. Subjects were informed that they were free to switch between decks at any time, and as often as they wished. Known to the participants, each selection of card resulted in a money gain, but sometimes some card selection resulted in a money penalty in addition to a money gain. They were informed that the schedule of reward and punishment was different for each deck. For each selection in decks A and B, participants won 100 euros, but some card selections lead to losses between 150 euros and 1250 euros. For each selection in decks C and D, participants won 50 euros, but some card selections lead to losses between 25 euros and 250 euros. In the long run, choosing mainly from the disadvantageous decks A and B resulted in long-term net losses, whereas choosing from the advantageous decks C and D resulted in long-term net gain. Therefore, Decks A and B were disadvantageous, and decks C and D were advantageous. The task was stopped after 100 card selections. A decision-making measure [the number of cards from advantageous decks (C + D) minus the number of cards from disadvantageous decks (A + B)] was collected after the 100th card had been played and for five blocks of 20 selections (Le Berre et al., 2014). Higher scores signify better performance on the task.

### *Psychoaffective assessment*

Anxiety and depression were evaluated with the same questionnaires (BDI, STAI) as in Experiment 1. The TAS was not used since it was only carried out in a subgroup (N=22 sAUD and 16 HC).

Additionally, participants performed the Affective Neuroscience Personality Scales (Davis et al., 2003). This 36-items scale measures three positive and three negative emotional systems at the core of human emotional processes: Play, Seek, Care, Fear, Anger and Sadness. Playfulness refers to having fun, playing game, to humor and laugh. Seeking refers to exploration, curiosity, problem solving and positive anticipation of new experiences. Caring refers to being drawn to young children, pets, or people in need, and empathy. Fear refers to feeling tense, worry and to struggle with decisions and ruminations. Anger refers to being hot-headed, easily irritated, and frustrated. Sadness refers to loneliness, distress, and crying. These systems are conceptualized as emotional markers of underlying neuropsychological activities. The French translation of the short ANPS was used (Pingault et al., 2012). Each emotional system is assessed by 6 items, answered on a 4-point Likert scale (totally disagree-disagree-agree-totally agree). The 6 items are summed to obtain a score on each of the 6 subscales. A higher score reflects higher salience of the personality trait.

### *STATISTICAL ANALYSIS*

In each experiment, neuropsychological data were transformed into z-scores using the mean and standard deviation obtained from the HC. Thus, all cognitive variables were on the same scale with 0 as the mean and 1 as the standard deviation of the reference population. When necessary, the direction of the z-score was reversed so that for all variables, higher z-scores

reflected better performance. A composite score of executive functioning was computed by averaging 3 z-scores: mental flexibility, inhibition, and manipulation of information in working memory.

Given the sample size and the fact that data were normally distributed according to Shapiro Wilk tests, we chose to conduct parametric tests for all analyses. We first compared sAUD patients and HC subjects on impulsivity, cognitive functioning and psychoaffective factors measures using Student's t-tests or Chi-square tests and Yates correction (significance threshold set at  $p < 0.005$  after Bonferroni correction for multiple comparisons). Then, we conducted correlational analyses (Pearson's tests) in sAUD patients to investigate the relationships between impulsivity scores (BIS-10 total score in experiment 1; BIS-11 as and UPPS total scores in experiment 2) on the one hand and cognitive abilities, psychoaffective factors, alcohol history, and other relevant clinical variables on the other hand. Similar analyses were conducted using BIS-10, BIS-11 and UPPS sub-scores and the results are presented in supplemental materials. Finally, forward stepwise linear regressions were used to explore the respective strength of the potential predictors highlighted in the correlational analyses on each measure of impulsivity: BIS-10, BIS-11, and UPPS total scores. For each impulsivity measure, all variables that significantly correlated ( $p < 0.05$ ) with the total score were entered in the model. These regressions were conducted in 67 sAUD patients in experiment 1 for BIS-10, and 39 and 40 sAUD patients in experiment 2 for BIS-11 and UPPS respectively (casewise deletion for missing data). Statistical analyses were performed using JAMOVI (R Core Team, 2019; The jamovi project, 2020), and Statistica (StatSoft, Inc., 2011).

## **RESULTS**

## EXPERIMENT 1

### *Subjective Assessment of Impulsivity*

On the overall, sAUD patients were significantly more impulsive than HC controls (BIS-10 total score,  $t=3.24$   $p=0.002$   $d=0.56$ ). Motor impulsivity was significantly higher ( $t=3.73$   $p<0.001$   $d=0.65$ ) but not cognitive impulsivity ( $U=2.05$   $p=0.042$   $d=0.36$ ) nor non-planification impulsivity ( $t=1.51$   $p=0.133$   $d=0.26$ ) (Table 2).

*INSERT TABLE 2 HERE*

### *Neuropsychological Examination*

The executive composite score was significantly lower in sAUD than in HC ( $t=-3.65$   $p<0.001$   $d=-0.65$ ) (Figure 1). Flexibility ( $t=-2.97$   $p=0.004$   $d=-0.52$ ) and manipulation of information ( $t=-3.99$   $p<0.001$   $d=-0.70$ ) were significantly impaired in sAUD compared with HC, but not inhibition ( $t=-1.93$   $p=0.056$ ).

*INSERT FIGURE 1 HERE*

### *Psychoaffective Assessment*

sAUD patients were significantly more depressed and more anxious than HC (BDI, STAI A and STAI B:  $t=8.35$   $p<0.001$   $d=1.45$ ;  $t=4.05$   $p<0.001$   $d=0.70$ ;  $t=7.263$   $p<0.001$   $d=1.26$  respectively). sAUD patients also presented a significantly higher alexithymia than HC ( $t=4.72$   $p<0.001$   $d=0.85$ ) (Table 3).

*INSERT TABLE 3 HERE*

*Relationships between impulsivity, executive functions, psychoaffective factors and alcohol variables in sAUD patients*

- Correlational analyses

There was no significant relationship between impulsivity (BIS-10 total score) and any of the executive measures in sAUD patients in experiment 1 (Table 4). Impulsivity was significantly related to anxiety and depression (BDI  $r=0.359$   $p=0.001$ ; STAI A  $r=0.224$   $p=0.047$ ; STAI B  $r=0.431$   $p<0.001$ ; TAS  $r=0.363$   $p=0.003$ ): the more impulsive the patients were, the more depressed, anxious and alexithymic they were (Table 4). No significant relationships were found between the BIS-10 total score and alcohol history ( $p \geq 0.05$  for alcohol misuse duration, dependence duration, mean daily alcohol consumption during the last month, number of previous detoxification and AUDIT score, data not shown).

*INSERT TABLE 4 HERE*

- Regression analyses

Based on the results of the correlations, the BDI, STAI A, STAI B and TAS scores were entered in a regression model (forward stepwise) to specify the best predictor(s) of impulsivity measured with the BIS-10 total score. The first step showed that the STAI B score explained 17.33% of the variance of BIS-10 total score ( $p<0.001$ ). In a second (and final) step, the model showed that the STAI B and the TAS scores were the only significant predictors of the BIS-10 total score, explaining 24.16% of the variance of the score ( $p<0.001$ ; 64 degrees of freedom). Exploratory correlations were also conducted for each BIS-10 sub-scores. Results are presented in supplemental online material (SOM-R 1). The STAI B and the TAS scores correlated with each BIS-10 sub-scores.

## EXPERIMENT 2

### *Subjective Assessment of Impulsivity*

sAUD patients were significantly more impulsive than HC on the BIS-11 total score ( $t=2.89$   $p=0.0049$   $d=0.60$ ) but not significantly on the UPPS total score ( $t=2.49$   $p=0.015$ ) (Table 2).

Regarding the BIS-11, non-planification impulsivity was significantly higher ( $t=3.25$   $p=0.002$   $d=0.67$ ) in sAUD than HC, but not attentional and motor impulsivity ( $t=2.06$   $p=0.042$ ;  $t=0.17$   $p=0.866$  respectively).

Regarding UPPS, the sAUD sub-scores – positive urgency, negative urgency, lack of premeditation, lack of perseverance, sensation seeking – were not significantly different from those of HC ( $t=1.75$   $p=0.083$ ;  $t=1.92$   $p=0.058$ ;  $t=2.40$   $p=0.018$ ;  $t=2.70$   $p=0.008$ ;  $t=-0.79$   $p=0.432$  respectively).

### *Neuropsychological Examination*

The executive composite score was significantly lower in sAUD than in HC ( $t=-4.28$   $p<0.001$   $d=-0.89$ ) (Figure 1). sAUD patients' performance was significantly worse for inhibition ( $t=-3.65$   $p<0.001$   $d=-0.76$ ) and flexibility ( $t=-3.70$   $p<0.001$   $d=-0.77$ ) but not for manipulation of information ( $t=-2.19$   $p=0.031$ ).

Planning abilities were not significantly altered (Tower of London total movements  $t=-1.18$   $p=0.241$ ), neither decision-making abilities ( $t=-2.57$   $p=0.012$ ).

### *Psychoaffective Assessment*

sAUD patients were significantly more depressed and anxious than HC (BDI and STAI B:  $t=4.70$   $p<0.001$   $d=0.98$ ;  $t=6.79$   $p<0.001$   $d=1.42$  respectively) except for STAI A ( $t=1.70$   $p=0.091$ ) (Table 3).

sAUD patients were significantly different from HC for two of the six emotional systems assessed by the ANPS (play (sAUD <HC  $t=-3.67$   $p<0.001$   $d=-0.77$ ) and sadness (sAUD > HC  $t=6.42$   $p<0.001$   $d=1.35$ )) but not for the 4 other ones (seek ( $t=-1.86$   $p=0.066$ ), care ( $t=-0.053$   $p=0.958$ ), anger ( $t=-0.258$   $p=0.797$ ) and fear ( $t=2.35$   $p=0.021$ )).

*Relationships between impulsivity, executive functions, psychoaffective factors and alcohol variables in sAUD patients*

- Correlational analyses

*BIS-11*- There was no significant relationship between the BIS-11 total score and any of the executive measures in sAUD patients, even with the planning and decision-making abilities (Table 4). The BIS-11 total score significantly correlated with anxiety and depression (BDI  $r=0.359$   $p=0.001$ ; STAI A  $r=0.224$   $p=0.047$ ; STAI B  $r=0.431$   $p<0.001$ ): the more impulsive the patients were, the more depressed and anxious they were. The BIS-11 total score correlated with ANPS sadness ( $r=0.374$   $p=0.016$ ). No significant relationships were found between the BIS-11 total score and alcohol history (alcohol misuse duration, dependence duration, mean daily alcohol consumption during the last month, and number of previous detoxifications, data not shown) except with the AUDIT score ( $r=0.389$   $p=0.013$ ).

*UPPS*- There was no significant relationship between the UPPS total score and any of the executive measures in sAUD patients, even with the planning and decision-making abilities (Table 4). The UPPS total score significantly correlated with anxiety and depression (BDI  $r=0.328$   $p=0.036$ ; STAI B  $r=0.400$   $p=0.009$ ): the more impulsive the patients were, the more depressed and anxious they were. The UPPS total score significantly correlated with the ANPS Sadness and fear scores ( $r=0.498$   $p<0.01$ ;  $r=0.369$   $p=0.018$  respectively). No significant relationships were found between the UPPS total score and alcohol history (alcohol misuse duration, dependence duration, mean daily alcohol consumption during the last month, number of previous detoxifications, and AUDIT score, data not shown).

Our two main measures of subjective impulsivity (BIS-11 total score and UPPS total score) significantly correlated between each other ( $r=0.538$   $p<0.001$ ). The BIS-11 total score also

correlated with the UPPS negative urgency ( $r=0.329$   $p=0.034$ ), positive urgency ( $r=0.305$   $p=0.050$ ), and lack of premeditation ( $r=0.589$   $p<.001$ ) but not with the lack of perseverance and sensation seeking. The UPPS total score correlated significantly with BIS-11 motor score ( $r=0.480$   $p=.0.001$ ), attentional score ( $r=0.390$   $p=0.011$ ) and non-planification score ( $r=0.340$   $p=0.028$ ).

- Regression analyses

*BIS-11*- Based on the results of the correlations, the BDI, STAI A, STAI B, ANPS Sadness and AUDIT scores were entered in a regression model (forward stepwise) to specify the best predictor(s) of impulsivity measured with the BIS-11 total score. The first step showed that the STAI B score explained 20.87% of the variance of BIS-11 total score ( $p=0.002$ ). In a second (and final) step, the model showed that the STAI B and the AUDIT total scores were the only significant predictors of the BIS-11 total score, explaining 29.98% of the variance of the score ( $p<0.001$ ; 36 degrees of freedom).

Exploratory correlations were also conducted for each BIS-11 sub-scores. Results are presented in supplemental online material (SOM-R 2). The STAI B score significantly correlated with the BIS-11 attentional and motor sub-scores. The AUDIT score significantly correlated with the BIS-11 attentional and non-planification sub-scores.

*UPPS*- Based on the results of the correlations, the BDI, STAI B, ANPS Fear and Sadness scores were entered in a regression model (forward stepwise) to specify the best predictor(s) of impulsivity measured with the UPPS total score. The first step showed that the ANPS Sadness score explained 22.82% of the variance of UPPS total score ( $p=0.001$ ). In a second (and final) step, the model showed that the ANPS Sadness and the STAI B scores were the only significant

predictors of the UPPS total score, explaining 24.61% of the variance of the score ( $p=0.002$ ; 37 degrees of freedom).

Exploratory correlations were also conducted for each UPPS sub-scores. Results are presented in supplemental online material (SOM-R 3). The ANPS Sadness and STAI B scores correlated significantly with the UPPS negative urgency, positive urgency, and lack of premeditation sub-scores.

## **DISCUSSION**

One of the strengths of the present work is to include several self-report questionnaires widely used in both research and clinical practice, based on two different theoretical models of impulsivity (Patton et al., 1995; Whiteside & Lynam, 2001), and carried out in two independent relatively large samples of sAUD patients. In accordance with the literature, we first found that impulsivity, as evaluated with the BIS-10 or BIS-11, was significantly higher in sAUD patients than in HC (Stanford et al., 2009, for a review). However, surprisingly, this was not the case when patients were evaluated with the UPPS. The absence of significant difference between sAUD patients and HC persisted when considering the UPPS sub-scores. These findings could result from a heterogeneous impulsivity level in both the HC and AUD patients, thus potentially affecting the significance level in group comparisons. This could also be related to a lack of statistical power, especially after the use of conservative Bonferroni corrections. In the absence of correction (significance threshold set at  $p<0.05$ ), differences in impulsivity measures between sAUD patients and HC reach significance in Experiment 1 for the BIS-10 cognitive subscore and attentional sub-scores; and in Experiment 2 for the UPPS total score, UPPS lack of premeditation and UPPS lack of perseverance sub-scores.

The main objective of the present study was to examine, in recently detoxified sAUD patients, the relationship between self-evaluated impulsivity, executive abilities and psychoaffective factors using a multi-method approach. Even though subjective and objective measures of impulsivity are not systematically related in the literature, likely related to the inhomogeneity of the concept of impulsivity (Enticott et al., 2006; Gay, 2009; Kozak et al., 2019; Lawrence et al., 2009; Lijffijt et al., 2004), they are complementary in the multimodal evaluation of impulsivity, essential to account for the complexity of this concept (Perry & Carroll, 2008). Our results challenge the hypothesis of a direct link between self-rated impulsivity and executive functioning (Bickel et al., 2012; Billieux et al., 2012; Stanford et al., 2009; Whiteside & Lynam, 2001). They rather support a link between self-rated impulsivity and psychoaffective factors. Despite the use of several impulsivity scales and models, and various executive tasks, we indeed did not find any relationship between impulsive measures and executive abilities. Moreover, results were similar whatever the impulsivity measure and using both the total scores and the sub-scores.

These findings are in line with the dual-process model which considers that decision-making under risk emerges from the interactions between two independent subcomponents: a reflective and an impulsive subcomponent underpinned by distinct cerebral networks (Mukherjee, 2010; Noël et al., 2013; Wiers et al., 2010). The first subcomponent favors controlled decisions and involves executive abilities, while the second results in automatic and impulsive responses. In this dual process model perspective, sAUD is the consequence of an imbalance between the reflective and impulsive subcomponents with a weakening of the reflective/executive subcomponent and/or an overactivation of the impulsive/automatic subcomponent when faced with an alcohol or emotional stimuli (Wiers et al., 2010). In response to an alcohol cue, this

imbalance accounts for rapid decision-making, prioritization of short-term reward irrespectively of the long-term consequences, which are characteristic of impulsive behaviors. Within this theoretical framework, our data suggest that impulsive behavior in sAUD would correspond to the hyperactivation of the impulsive/automatic system independently of a potential alteration of the reflective/executive system. Thus, higher automatic processing and attentional biases to alcohol-related cues, supposed to reflect altered impulsive/automatic subcomponent (Field et al., 2008; Lannoy et al., 2014), may better explain impulsive behaviors rather than executive impairments.

Another explanation of the absence of relationship between impulsivity and executive abilities in our study may rely on the fact that the executive tasks we used might not capture the same facets of impulsivity as the impulsivity scales (Cyders & Coskunpinar, 2011; Perry & Carroll, 2008; Sharma et al., 2014).

First, it could be argued that other executive paradigms, which were not used in the present study, may better investigate the executive component of impulsive behavior. Delay discounting tasks, rapid decision-making tasks (e.g., Stop-signal task, cued Go-No go task), or risk-taking tasks (e.g., Balloon analogue Risk Task) could be relevant and should be used in further studies (Dougherty et al., 2004; Lejuez et al., 2002; Perry & Carroll, 2008 for reviews). However, these tasks involve executive functions assessed in this study, such as inhibition for the Go-No go task, or decision making for the Balloon analog Risk Task.

Second, one could argue that executive abilities were not sufficiently impaired in sAUD patients included in the present study, despite the severity of their addiction, to reveal such a relationship. Indeed, sAUD patients were not systematically impaired on all the executive tasks, in accordance with the heterogeneity of this clinical population (Goldstein et al., 2004). However, the correlation between impulsivity and executive functions was significant for none

of the measures of impulsivity, i.e., neither for the impaired executive functions nor for the preserved ones.

Third, the BIS-10, 11 and UPPS are subjective measures affected by self-assessment abilities and reporting biases. We were especially careful regarding the completion of the questionnaires and ensured that all questionnaires and tasks were fully understood by each participant. The correlation found between the BIS-11 and UPPS total scores also suggests that these subjective measures of impulsivity are reliable, even in patients with mild-to-moderate cognitive deficits. To avoid these biases, it might be interesting to develop tasks that objectively measure impulsivity. This is especially challenging since until now, the only tasks that have been described to objectively evaluate impulsivity have originally been set-up to assess executive functions and in particular inhibition control failure (Cyders & Coskunpinar, 2011; Perry & Carroll, 2008). Using an executive task to objectively evaluate impulsivity would result in a circular reasoning when the objective is to evaluate the relationships between impulsivity and executive functions. Based on the present data, such objective tasks should thus ideally not involve executive functions and should be related to impulsivity scales and psychoaffective assessments. Some authors also suggested to use ecological momentary assessment of impulsivity (e.g., repeated assessments that occur within participants' natural environments). It evaluates daily life items such as “I said things without thinking”, “I spent more money than I meant to”, “I have felt impatient”, or “I made a spur of the moment decision” (Tomko et al., 2014).

Our study enabled us to identify relationships between subjective measures only. Specifically, self-rated impulsivity was uniquely related to psychoaffective factors such as anxiety, depression, certain personality traits and alexithymia. Among these psychoaffective factors,

anxiety as assessed by the STAI B was the most consistent predictor of impulsivity, followed by alexithymia, and certain personality traits (Sadness and Fear). While Barratt progressively eliminated items that correlated with measures of anxiety during the development of the BIS, anxiety seems to remain a strong predictor of impulsivity in sAUD patients. This result is consistent with a study conducted in a general population sample (Moustafa et al., 2017). Anxiety was the strongest predictor of the BIS-11 total score in young-aged and middle-aged individuals, but not in old-aged individuals. The authors postulated that the level of anxiety and impulsivity decreases with age and that age might moderate the effect of anxiety on impulsivity. Regarding the UPPS, links were identified in HC between anxiety and depressive symptoms on the one hand, and high negative urgency and low perseverance on the other hand (Billieux et al., 2012). The association between depression and sAUD is well-known (Boden & Fergusson, 2011), through social consequences of alcohol and its impact on physical health, common genetic factors, and metabolism changes (Baggio et al., 2015). AUD patients who self-reported the most severe depressive symptoms overestimated their difficulties in other subjective measures, through a bias of negative perception and negative thinking (Baggio et al., 2015). However, this negativity bias is unlikely to explain our findings since it did not impact all the subjective measures used in the present study. Concerning the ANPS personality traits, Sadness and Fear are the closest to what can be considered as anxiety-depressive traits. Alexithymia has repeatedly been reported in sAUD patients (Le Berre, 2019; Uekermann & Daum, 2008) and has been found to be associated with impulsivity in binge drinkers (Herman et al., 2020). We recognize though that relationships between self-reported measures (impulsivity and psychoaffective) may be more expected than links between self-reported measures and task-based measures (executive tasks) (Bartholow et al., 2018; Cyders & Coskunpinar, 2011; Hedge et al., 2017; Miyake et al., 2000; Sharma et al. 2014). But this is

unlikely to totally explain our findings since it did not impact all the subjective measures used in the present study but specifically factors considered as traits.

Indeed, it is particularly interesting to note that only psychoaffective factors considered as traits (STAI B, TAS, ANPS Sadness and Fear) and not states (STAI A, BDI) significantly predicted impulsivity in sAUD patients. The STAI B and ANPS questionnaires have been constructed to assess anxiety and personality traits (Pingault et al., 2012; Spielberger et al., 1970). De Timary et al. (2008) showed that alexithymia remains relatively stable in sAUD patients after the withdrawal period contrary to depressive and anxious symptoms that usually decrease (de Timary et al., 2008). In accordance with this assumption, healthy adult off-spring of sAUD fathers showed higher levels of impulsivity than control subjects, lower executive functioning and no relationship between impulsivity and executive functions (Gierski et al., 2013). Impulsivity assessed by questionnaires was found to be high and of similar severity in pathological gamblers and sAUD patients compared to control subjects (Lawrence et al., 2009). However, only sAUD patients showed deficits in a behavioral inhibition task (Stop signal task) (Lawrence et al., 2009), further reinforcing the independence of these two phenomena.

Finally, the fact that our study concerns sAUD patients, with a long duration of the addictive disease (16.4 years of alcohol misuse in experiment 1, and 25.1 years in experiment 2), encourages questioning the respective place of impulsivity and compulsivity. The allostatic model of addiction proposed by Koob and Le Moal in 2008 (Koob & Le Moal, 2008) states that as the individual is exposed to alcohol, he or she evolves from an impulsive consumption, without craving and associated with pleasure, to a compulsive consumption characterized by the weakness or absence of reward and an important craving. On the basis of an initial impulsivity, this progressive changeover takes place via the phenomena of neuroadaptation and the damage linked to chronic alcohol consumption. Impulsivity and compulsivity thus may co-

exist in sAUD patients with a long disease duration even though compulsivity may predominate in the advanced phases of AUD (Loeber et al., 2009). This could also explain the relatively low impulsivity of patients in our two experiments. BIS and UPPS do not evaluate the same concept or facets of impulsivity even if correlational analyses showed that the different impulsivity measures correlated between each other in the expected direction and can therefore be deemed as reliable. We could postulate that UPPS is a more specific impulsivity measure than BIS. BIS may allow a partial assessment of compulsivity as suggested by some of its items (e.g., “I do things without thinking”, “I am self-controlled”, “I act on the spur of the moment”, “I spend or charge more than I earn”, “I often have extraneous thoughts when thinking”). These items are relatively close to those that assess compulsive craving in the Obsessive-Compulsive Drinking Scale (OCDS), a 14-item, self-report questionnaire, developed to measure alcohol-related craving (Kranzler et al., 1999). Further studies using both impulsivity and alcohol-specific craving and compulsivity scales would thus be relevant (Kranzler et al., 1999; Ooteman et al., 2006; Pasche et al., 2013).

Based on two independent experiments conducted with a multi-method approach, the present study confirms that, in sAUD patients, subjective impulsivity assessed by questionnaires and executive functions assessed by tasks are not systematically related. On the contrary, higher subjective impulsivity correlates with lower psychoaffective states. In a clinical perspective, these results suggest that impulsivity and executive abilities should be evaluated and managed separately and in a complementary perspective to prevent or reduce the risk of relapse in sAUD patients. Concurrent assessment of compulsivity could also be relevant for AUD patients with a long disease course. Interestingly, new therapeutic tools, such as meditation (Bowen et al., 2014 for a review) or physical activity (Cabé et al., 2021 for a review), targets impulsivity,

executive abilities, and psychoaffective factors all together. Given the fact that the neurobiological theoretical models used or cited in this study rely on specific brain circuits, the next research step is to favor the understanding and dissection of the concept of impulsivity in sAUD by exploring its brain substrates.

## **AUTHOR NOTE**

The authors assert that there has been no prior dissemination of the data and results presented in this manuscript.

Conflicts of Interest: None.

Authors have complied with APA ethical standards. All participants were informed about the study approved by the local ethics committee of Caen University Hospital prior to their inclusion and provided their written informed consent. The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Clinical trial registration details: nct01455207

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We are grateful to Pr. François Vabret, Pr. Hélène Beaunieux, Dr. Ludivine Ritz and Mrs. Coralie Lannuzel for their help regarding Experiment 1. We would also like to thank all the participants and the addiction medicine department of CHU Caen Normandie.

## REFERENCES

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IV-TR* (4th ed.). American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders: DSM 5* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Baggio, S., Iglesias, K., Studer, J., Dupuis, M., Daeppen, J.-B., & Gmel, G. (2015). Is the relationship between major depressive disorder and self-reported alcohol use disorder an artificial one? *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, *50*(2), 195–199. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agu103>
- Baylé, F. J., Bourdel, M. C., Caci, H., Gorwood, P., Chignon, J. M., Adés, J., & Lôo, H. (2000). [Factor analysis of french translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10)]. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *45*(2), 156–165.
- 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.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561–571.
- Bickel, W. K., Jarmolowicz, D. P., Mueller, E. T., Gatchalian, K. M., & McClure, S. M. (2012). Are executive function and impulsivity antipodes? A conceptual reconstruction with special reference to addiction. *Psychopharmacology*, *221*(3), 361–387. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2689-x>
- Billieux, J., Rochat, L., Ceschi, G., Carré, A., Offerlin-Meyer, I., Defeldre, A.-C., Khazaal, Y., Besche-Richard, C., & Van der Linden, M. (2012). Validation of a short French version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Comprehensive Psychiatry*, *53*(5), 609–615.
- Boden, J. M., & Fergusson, D. M. (2011). Alcohol and depression. *Addiction (Abingdon, England)*, *106*(5), 906–914. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x>
- Bollen, Z., Pabst, A., Masson, N., Billaux, P., D'Hondt, F., Deleuze, J., De Longueville, X., Lambot, C., & Maurage, P. (2021). Alcohol-related attentional biases in recently detoxified inpatients with severe alcohol use disorder: An eye-tracking approach. *Drug and Alcohol Dependence*, *225*, 108803. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108803>
- Bowen, S., Witkiewitz, K., Clifasefi, S. L., Grow, J., Chawla, N., Hsu, S. H., Carroll, H. A., Harrop, E., Collins, S. E., Lustyk, M. K., & Larimer, M. E. (2014). Relative Efficacy of Mindfulness-Based Relapse Prevention, Standard Relapse Prevention, and Treatment as Usual for Substance Use Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *71*(5), 547. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4546>
- Cabé, N., Laniépce, A., & Pitel, A. L. (2021). Physical activity: A promising adjunctive treatment for severe alcohol use disorder. *Addictive Behaviors*, *113*, 106667. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106667>
- 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: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *32*(2), 429–438. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301219>
- Cushman, P., Forbes, R., Lemer, W., & Stewart, M. (1985). Alcohol Withdrawal Syndromes: Clinical Management with Lofexidine. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *9*(2), 103–108. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1985.tb05527.x>
- Cyders, M. A., & Coskunpinar, A. (2011). Measurement of constructs using self-report and

- behavioral lab tasks: Is there overlap in nomothetic span and construct representation for impulsivity? *Clinical Psychology Review*, 31(6), 965–982. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.06.001>
- Cyders, M. A., Littlefield, A. K., Coffey, S., & Karyadi, K. A. (2014). Examination of a short English version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Addictive Behaviors*, 39(9), 1372–1376. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.02.013>
- Cyders, M. A., Smith, G. T., Spillane, N. S., Fischer, S., Annus, A. M., & Peterson, C. (2007). Integration of impulsivity and positive mood to predict risky behavior: Development and validation of a measure of positive urgency. *Psychological Assessment*, 19(1), 107–118. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.19.1.107>
- Davis, K. L., Panksepp, J., & Normansell, L. (2003). The Affective Neuroscience Personality Scales: Normative Data and Implications. *Neuropsychanalysis*, 5(1), 57–69. <https://doi.org/10.1080/15294145.2003.10773410>
- de Timary, P., Luts, A., Hers, D., & Luminet, O. (2008). Absolute and relative stability of alexithymia in alcoholic inpatients undergoing alcohol withdrawal: Relationship to depression and anxiety. *Psychiatry Research*, 157(1–3), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.12.008>
- Dougherty, D. M., Mathias, C. W., Marsh, D. M., Moeller, F. G., & Swann, A. C. (2004). Suicidal behaviors and drug abuse: Impulsivity and its assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, 76, Supplement, S93–S105.
- Enticott, P., Ogloff, J., & Bradshaw, J. (2006). Associations between laboratory measures of executive inhibitory control and self-reported impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 41, 285–294.
- Evren, C., Durkaya, M., Evren, B., Dalbudak, E., & Cetin, R. (2012). Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug and Alcohol Review*, 31(1), 81–90. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2011.00303.x>
- Gache, P., Michaud, P., Landry, U., Accietto, C., Arfaoui, S., Wenger, O., & Daepfen, 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. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 29(11), 2001–2007. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000187034.58955.64>
- Gierski, F., Hubsch, B., Stefaniak, N., Benzerouk, F., Cuervo-Lombard, C., Bera-Potelle, C., Cohen, R., Kahn, J.-P., & Limosin, F. (2013). Executive functions in adult offspring of alcohol-dependent probands: Toward a cognitive endophenotype? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37 Suppl 1, E356-363. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01903.x>
- Goldstein, R. Z., Leskovjan, A. C., Hoff, A. L., Hitzemann, R., Bashan, F., Khalsa, S. S., Wang, G.-J., Fowler, J. S., & Volkow, N. D. (2004). Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: Association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 42(11), 1447–1458. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.04.002>
- Herman, A. M., & Duka, T. (2019). Facets of impulsivity and alcohol use: What role do emotions play? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 106, 202–216. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.011>
- Herman, A. M., Pilcher, N., & Duka, T. (2020). Deter the emotions: Alexithymia, impulsivity and their relationship to binge drinking. *Addictive Behaviors Reports*, 12, 100308. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2020.100308>

- 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), 731–737.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, *59*, 29–53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548>
- Kranzler, H. R., Mulgrew, C. L., Modesto-Lowe, V., & Bursleson, J. A. (1999). Validity of the Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS): Does craving predict drinking behavior? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *23*(1), 108–114.
- Lawrence, A. J., Luty, J., Bogdan, N. A., Sahakian, B. J., & Clark, L. (2009). Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology*, *207*(1), 163–172. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1645-x>
- Le Berre, A.-P. (2019). Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology*, *33*(6), 808–821. <https://doi.org/10.1037/neu0000572>
- 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. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *29*(3), 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.10.002>
- Lejuez, C. W., Magidson, J. F., Mitchell, S. H., Sinha, R., Stevens, M. C., & de Wit, H. (2010). Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *34*(8), 1334–1345. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01217.x>
- Lejuez, C. W., Read, J. P., Kahler, C. W., Richards, J. B., Ramsey, S. E., Stuart, G. L., Strong, D. R., & Brown, R. A. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk taking: The Balloon Analogue Risk Task (BART). *Journal of Experimental Psychology: Applied*, *8*(2), 75–84. <https://doi.org/10.1037/1076-898X.8.2.75>
- Logan, G., Schachar, R., & Tannock, R. (1997). Impulsivity and inhibitory control. *Psychological Science*, *8*(1), 60–64.
- Moustafa, A. A., Tindle, R., Frydecka, D., & Misiak, B. (2017). Impulsivity and its relationship with anxiety, depression and stress. *Comprehensive Psychiatry*, *74*, 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.01.013>
- Mukherjee, K. (2010). A dual system model of preferences under risk. *Psychological Review*, *117*(1), 243–255. <https://doi.org/10.1037/a0017884>
- Murphy, J. G., & Dennhardt, A. A. (2016). The behavioral economics of young adult substance abuse. *Preventive Medicine*, *92*, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.04.022>
- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013). A Triadic Neurocognitive Approach to Addiction for Clinical Interventions. *Frontiers in Psychiatry*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00179>
- Nutt, D., Hayes, A., Fonville, L., Zafar, R., Palmer, E. O. C., Paterson, L., & Lingford-Hughes, A. (2021). Alcohol and the Brain. *Nutrients*, *13*(11), 3938. <https://doi.org/10.3390/nu13113938>
- Ooteman, W., Koeter, M. W. J., Vserheul, R., Schippers, G. M., & Brink, W. (2006). Measuring Craving: An Attempt to Connect Subjective Craving with Cue Reactivity. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *30*(1), 57–69. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00019.x>
- 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.
- Pasche, S. C., Garner, M., Baldwin, D. S., & Sinclair, J. M. A. (2013). “Craving”: Exploring the Components of the Desires for Alcohol Questionnaire (DAQ) and the Relation to the Severity of Alcohol Problems. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 74(6), 950–955. <https://doi.org/10.15288/jsad.2013.74.950>
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51(6), 768–774.
- Perry, J. L., & Carroll, M. E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology*, 200(1), 1–26. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1173-0>
- Pingault, J.-B., Falissard, B., Côté, S., & Berthoz, S. (2012). A New Approach of Personality and Psychiatric Disorders: A Short Version of the Affective Neuroscience Personality Scales. *PLoS ONE*, 7(7), e41489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041489>
- R Core Team. (2019). *R: A Language and environment for statistical computing* (3.6) [Computer software]. <https://cran.r-project.org/>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- 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: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(9), 1625–1640. <https://doi.org/10.1177/0271678X15611136>
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction (Abingdon, England)*, 88(6), 791–804.
- Schmid, F., Benzerouk, F., Barrière, S., Henry, A., Limosin, F., Kaladjian, A., & Gierski, F. (2021). Heterogeneity of Executive Function Abilities in Recently Detoxified Patients with Alcohol Use Disorder: Evidence from a Cluster Analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 45(1), 163–173. <https://doi.org/10.1111/acer.14517>
- Shallice, T. (1982). Specific Impairments of Planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 298(1089), 199–209.
- Sharma, L., Markon, K. E., & Clark, L. A. (2014). Toward a theory of distinct types of “impulsive” behaviors: A meta-analysis of self-report and behavioral measures. *Psychological Bulletin*, 140(2), 374–408. <https://doi.org/10.1037/a0034418>
- Shin, S. H., Hong, H. G., & Jeon, S.-M. (2012). Personality and alcohol use: The role of impulsivity. *Addictive Behaviors*, 37(1), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.09.006>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*.
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385–395. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.04.008>
- StatSoft, Inc. (2011). *STATISTICA v10* (Version 10) [Computer software]. Data Analysis Software System. <http://www.statsoft.com>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental*

- Psychology*, 18(6), 643–662.
- Taylor, E. M., Murphy, A., Boyapati, V., Ersche, K. D., Flechais, R., Kuchibatla, S., McGonigle, J., Metastasio, A., Nestor, L., Orban, C., Pasetti, F., Paterson, L., Smith, D., Suckling, J., Tait, R., Lingford-Hughes, A. R., Robbins, T. W., Nutt, D. J., Deakin, J. W., & Elliott, R. (2016). Impulsivity in abstinent alcohol and polydrug dependence: A multidimensional approach. *Psychopharmacology*, 233(8), 1487–1499. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4245-6>
- The jamovi project. (2020). *Jamovi* (1.2) [Computer Software]. <https://www.jamovi.org>
- Tomko, R. L., Solhan, M. B., Carpenter, R. W., Brown, W. C., Jahng, S., Wood, P. K., & Trull, T. J. (2014). Measuring impulsivity in daily life: The Momentary Impulsivity Scale. *Psychological Assessment*, 26(2), 339–349. <https://doi.org/10.1037/a0035083>
- Uekermann, J., & Daum, I. (2008). Social cognition in alcoholism: A link to prefrontal cortex dysfunction? *Addiction*, 103(5), 726–735. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02157.x>
- Volkow, N. D., & Boyle, M. (2018). Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *American Journal of Psychiatry*, 175(8), 729–740. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101174>
- Wechsler, D. (1997). WAIS-III administration and scoring manual. In *WAIS-III administration and scoring manual* (The Psychological Corporation).
- Whiteside, S., & Lynam, D. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30(4), 669–689.
- Wiers, R. W., Ames, S. L., Hofmann, W., Krank, M., & Stacy, A. W. (2010). Impulsivity, Impulsive and Reflective Processes and the Development of Alcohol Use and Misuse in Adolescents and Young Adults. *Frontiers in Psychology*, 1. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00144>

## Tables and Figures

Table 1 - Demographical, clinical, and alcohol-related variables in sAUD patients and HC subjects

	Experiment 1			Experiment 2		
	AUD (N=79)	HC (N=57)	<i>p</i>	AUD (N=43)	HC (N=50)	<i>p</i>
<b>Age (years)</b>	45.1 (±9.1) [26/67]	43.9 (±10.4) [25/65]	NS (0.344)	47.7 (±9.92) [26/62]	44.7 (±11.4) [20/64]	NS (0.178)
<b>Sex, male (%)</b>	72.2	56.1	NS (0.079)	95.4	80	NS (0.059)
<b>Education (years of schooling)</b>	11.5 (±1.7) [9/17]	12.1 (±2.1) [8/15]	NS (0.067)	11.3 (±2.3) [8/17]	11.5 (±1.6) [9/16]	NS (0.518)
<b>AUDIT</b>	29.6 (±6.1) [9/40]	2.75 (±1.8) [0/7]	<b>&lt;.001</b>	28.0 (±5.9) [8/36]	2.3 (±1.6) [0/6]	<b>&lt;.001</b>
<b>Alcohol misuse (number of years)</b>	16.4 (±9.1) [2/36]			25.1 (±12.5) [3/60]		
<b>Alcohol dependence (number of years)</b>	9.1 (±7.4) [0/28]			14.8 (±11.5) [1/60]		
<b>Mean daily alcohol consumption (units)</b>	18.7 (±11.7) [0/80]			18 (±7.5) [6/40]		
<b>Number of previous detoxifications</b>	2.7 (±2.0) [0/11]			2.4 (±3.3) [0/21]		

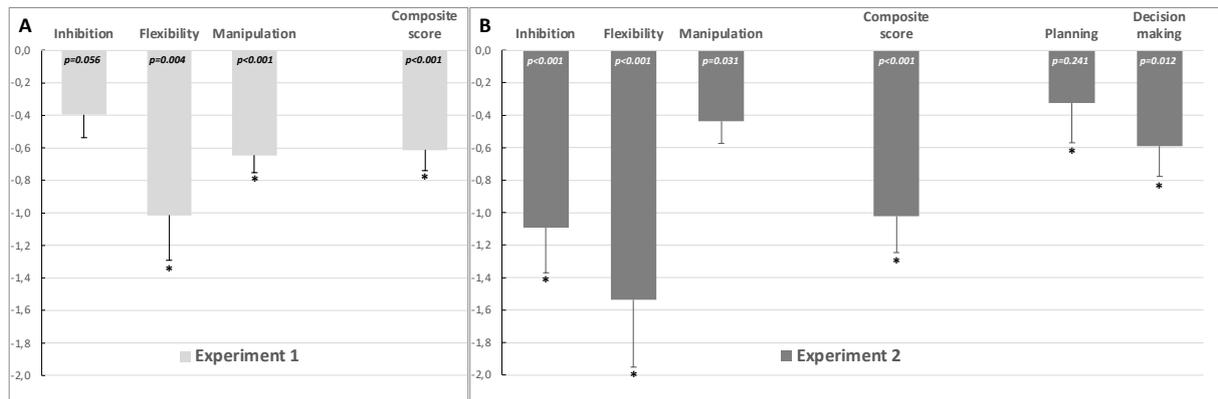
mean (±SD) [Min/Max]; AUD severe alcohol use disorder patients; HC healthy controls; AUDIT Alcohol Use Disorder Identification Test; 1 alcohol unit=10g of pure ethanol; NS: non-significant (significance threshold set at  $p < 0.005$  after Bonferroni correction for multiple comparisons). Data were analyzed using Student's 2-sample *t*-tests.

Table 2 - Impulsivity measurements in sAUD and HC, in each experiment

		Experiment 1			Experiment 2		
		AUD (N=79)	HC (N=57)	<i>p</i>	AUD (N=43)	HC (N=50)	<i>p</i>
<b>IMPULSIVITY</b>	<b>BIS 10 total score</b>	74.3 (±10.9) [49-99]	68.7 (±7.5) [54-91]	<b>0.002</b>			
	BIS 10 Cognitive	25.2 (±4.6) [16-38]	23.7 (±3.0) [18-32]	NS (0.042)			
	BIS 10 Motor	22.7 (±4.7) [13-33]	19.8 (±3.9) [13-29]	<b>&lt;.001</b>			
	BIS 10 Non planification	26.5 (±4.5) [15-37]	25.2 (±4.2) [17-39]	NS (0.133)			
	<b>BIS 11 total score</b>				63.2 (±8.8) [46-85]	57.0 (±11.4) [25-94]	<b>0.0049</b>
	BIS 11 Attentional				17.1 (±3.0) [11-24]	15.7 (±3.4) [9-26]	NS (0.042)
	BIS 11 Motor				21.0 (±4.4) [13-35]	20.8 (±6.5) [13-54]	NS (0.866)
	BIS 11 Non planification				25.1 (±4.2) [13-35]	21.9 (±5.2) [12-35]	<b>0.002</b>
	<b>UPPS total score</b>				44.7 (±7.8) [25/64]	40.4 (±8.4) [16/63]	NS (0.015)
	UPPS positive urgency				10.3 (±2.1) [7/15]	9.5 (±2.3) [4/13]	NS (0.083)
	UPPS negative urgency				9.5 (±3.1) [4/16]	8.2 (±3.2) [4/16]	NS (0.058)
	UPPS lack of premeditation				8.0 (±2.2) [4/16]	7.0 (±1.7) [4/11]	NS (0.018)
	UPPS lack of perseverance				7.8 (±3.0) [4/16]	6.3 (±2.3) [4/16]	NS (0.008)
	UPPS sensation seeking				9.3 (±2.7) [4/14]	9.7 (±2.6) [4/16]	NS (0.432)

mean (±SD) [Min/Max]; AUD severe alcohol use disorder patients; HC healthy controls; BIS 10 Barratt Impulsiveness Scale 10<sup>th</sup> version; BIS 11 Barratt Impulsiveness Scale 11<sup>th</sup> version; UPPS short version of the UPPS-P Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation Seeking, Positive Urgency Impulsive Behavior Scale); NS: non-significant (significance threshold set at  $p < 0.005$  after Bonferroni correction for multiple comparisons). Data were analyzed using Student's *t*-tests.

Figure 1 Executive functioning in sAUD patients (z-scores and standard error of the mean) in A) Experiment 1 and B) Experiment 2.



*Inhibition, flexibility, manipulation z-scores. Composite score refers to the mean these 3 z-scores. Completed by Planning and decision-making z-scores for Experiment 2.*

*\*Significant difference compared to HC (significance threshold set at  $p < 0.005$  after Bonferroni correction for multiple comparisons). Data were analyzed using Student's t-tests.*

Table 3 – Psychoaffective factors in sAUD and HC

		Experiment 1			Experiment 2		
		AUD (N=79)	HC (N=57)	<i>p</i>	AUD (N=43)	HC (N=50)	<i>p</i>
PSYCHOAFFECTIVE	Depression	13.0 (±7.6) [0/34]	3.7 (±4.2) [0/21]	<.001	11.5 (±8.7) [1/41]	4.5 (±5.5) [0/27]	<.001
	State anxiety	32.3 (±10.2) [20/61]	26.5 (±6.4) [20/47]	<.001	32.5 (±9.8) [20/67]	29.2 (±9.1) [20/57]	NS (0.091)
	Trait anxiety	44.7 (±11.5) [24/72]	32.4 (±7.7) [20/50]	<.001	46.2 (±9.5) [28/68]	32.9 (±9.3) [20/57]	<.001
	Alexithymia	52.5 (±11.1) [29/76]	43.5 (±9.8) [22/63]	<.001	57.5 (±14.0) [22/79]	53.2 (±10.3) [39/71]	NS (0.299)
PERSONALITY (ANPS)	Seek				11.4 (±2.8) [6/17]	12.6 (±3.1) [6/18]	NS (0.066)
	Play				10.4 (±3.3) [3/18]	12.7 (±2.7) [6/19]	<0.001
	Care				12.5 (±2.8) [6/18]	12.5 (±2.9) [3/18]	NS (0.958)
	Anger				7.1 (±3.1) [1/16]	7.3 (±4.1) [0/18]	NS (0.797)
	Fear				9.2 (±2.2) [5/13]	7.7 (±3.6) [0/15]	NS (0.021)
	Sadness				9.6 (±2.9) [4/16]	5.66 (±2.9) [0/12]	<0.001

mean (±SD) [Min/Max]; NS: non-significant ( $p \geq 0.005$ ). Data were analyzed using Student's *t*-tests

\* Experiment 2: N=22 sAUD and 16 HC

Depression=BIS, State anxiety=STAI A, Trait anxiety=STAI B, Alexithymia=TAS, ANPS=Affective Neuroscience Personality Scales.

Table 4 Relationship between impulsivity, executive functioning, psychoaffective factors and alcohol history

		Experiment 1	Experiment 2	
		AUD (N=79)	AUD (N=43)	
		IMPULSIVITY		
		BIS10	BIS11	UPPS
EXECUTIVE FUNCTIONS	<b>Executive Functions Composite Score</b>	<i>r</i> =-0.141 <i>p</i> =0.229	<i>r</i> =0.026 <i>p</i> =0.868	<i>r</i> =0.066 <i>p</i> =0.679
	<b>Inhibition</b>	<i>r</i> =-0.115 <i>p</i> =0.324	<i>r</i> =-0.047 <i>p</i> =0.766	<i>r</i> =0.015 <i>p</i> =0.924
	<b>Mental Flexibility</b>	<i>r</i> =-0.172 <i>p</i> =0.131	<i>r</i> =0.087 <i>p</i> =0.579	<i>r</i> =0.091 <i>p</i> =0.568
	<b>Manipulation Of Information</b>	<i>r</i> =-0.162 <i>p</i> =0.131	<i>r</i> =-0.042 <i>p</i> =0.791	<i>r</i> =-0.031 <i>p</i> =0.843
	<b>Planning Abilities</b>		<i>r</i> =-0.149 <i>p</i> =0.341	<i>r</i> =-0.094 <i>p</i> =0.552
	<b>Decision Making</b>		<i>r</i> =-0.096 <i>p</i> =0.540	<i>r</i> =0.014 <i>p</i> =0.930
PSYCHOPATHO.	<b>Depression</b>	<b><i>r</i>=0.359</b> <b><i>p</i>=0.001</b>	<b><i>r</i>=0.427</b> <b><i>p</i>=0.005</b>	<b><i>r</i>=0.328</b> <b><i>p</i>=0.036</b>
	<b>State Anxiety</b>	<b><i>r</i>=0.224</b> <b><i>p</i>=0.047</b>	<b><i>r</i>=0.350</b> <b><i>p</i>=0.023</b>	<i>r</i> =0.019 <i>p</i> =0.904
	<b>Trait Anxiety</b>	<b><i>r</i>=0.431</b> <b><i>p</i>&lt;0.001</b>	<b><i>r</i>=0.479</b> <b><i>p</i>=0.001</b>	<b><i>r</i>=0.400</b> <b><i>p</i>=0.009</b>
	<b>Alexithymia</b>	<b><i>r</i>=0.363</b> <b><i>p</i>=0.003</b>		
PERSONALITY (ANPS)	<b>Seek</b>		<i>r</i> =-0.002 <i>p</i> =0.992	<i>r</i> =-0.109 <i>p</i> =0.496
	<b>Play</b>		<i>r</i> =-0.120 <i>p</i> =0.455	<i>r</i> =-0.035 <i>p</i> =0.828
	<b>Care</b>		<i>r</i> =-0.197 <i>p</i> =0.218	<i>r</i> =-0.006 <i>p</i> =0.968
	<b>Anger</b>		<i>r</i> =0.167 <i>p</i> =0.298	<i>r</i> =0.196 <i>p</i> =0.218
	<b>Fear</b>		<i>r</i> =0.229 <i>p</i> =0.149	<b><i>r</i>=0.369</b> <b><i>p</i>=0.018</b>
	<b>Sadness</b>		<b><i>r</i>=0.374</b> <b><i>p</i>=0.016</b>	<b><i>r</i>=0.498</b> <b><i>p</i>&lt;0.001</b>
ALCOHOL HISTORY	<b>Alcohol Misuse Duration</b>	<i>r</i> =0.101 <i>p</i> =0.374	<i>r</i> =-0.261 <i>p</i> =0.104	<i>r</i> =-0.175 <i>p</i> =0.286
	<b>Alcohol Dependance Duration</b>	<i>r</i> =0.106 <i>p</i> =0.357	<i>r</i> =-0.105 <i>p</i> =0.523	<i>r</i> =-0.162 <i>p</i> =0.331
	<b>Mean Daily Alcohol Consumption</b>	<i>r</i> =0.209 <i>p</i> =0.065	<i>r</i> =0.209 <i>p</i> =0.065	<i>r</i> =-0.314 <i>p</i> =0.166
	<b>Number of Previous Detoxification</b>	<i>r</i> =-0.013 <i>p</i> =0.912	<i>r</i> =0.104 <i>p</i> =0.507	<i>r</i> =0.073 <i>p</i> =0.647
	<b>Audit score</b>	<i>r</i> =0.168 <i>p</i> =0.142	<b><i>r</i>=0.389</b> <b><i>p</i>=0.013</b>	<i>r</i> =0.191 <i>p</i> =0.237

*r*=Pearson's *r*. Depression=BIS, State anxiety=STAI A, Trait anxiety=STAI B, Alexithymia=TAS, AUDIT=Alcohol Use Disorder Identification Test, 1 alcohol unit=10g of pure ethanol, ANPS= Affective Neuroscience Personality Scales.  
Data were analyzed using independent Pearson's tests. In **bold**, variables significantly correlated ( $p<0.05$ ) with the impulsivity measures and subsequently entered in the regression models.



### 3.2.2. ÉTUDE 2: NEUROIMAGING EXAMINATION OF IMPULSIVITY IN SEVERE ALCOHOL USE DISORDER: A TRIADIC MODEL PERSPECTIVE

---

**ÉTAT DE L'ART.** Le trouble de l'usage d'alcool (TUAL) sévère est fréquemment associé à l'impulsivité (Nutt et al., 2021; Perry & Carroll, 2008; Taylor et al., 2016), qu'elle soit autoévaluée par questionnaire comme la Barratt Impulsiveness Scale (Patton et al., 1995) ou l'Urgency Premeditation Perseverance Sensation seeking scale (UPPS, (Whiteside & Lynam, 2001) ou mesurée par des tâches exécutives (Perry & Carroll, 2008). Noël et al. ont proposé un modèle triadique de l'addiction (Noël et al., 2013a). Le TUAL sévère résulterait du déséquilibre de trois systèmes : une sur activation du système impulsif, et/ou un affaiblissement du système réflexif, associés à un dérèglement du système régulateur lié à l'insula et au craving (Noël et al., 2013b; R. W. Wiers et al., 2010). En réponse à un stimulus en lien avec l'alcool, ce déséquilibre générerait réponse comportementale rapide et impulsive, donnant la priorité à l'obtention d'une récompense à court terme par la consommation, sans tenir compte des conséquences à long terme. Dans le TUAL sévère, des altérations structurelles et fonctionnelles de ces trois systèmes ont été décrites. Cependant, le modèle reste à examiner expérimentalement, notamment en explorant les liens entre l'impulsivité et l'intégrité structurelle cérébrale des trois systèmes.

L'objectif de cette étude était donc d'examiner les substrats cérébraux anatomiques de l'impulsivité autoévaluée chez les patients TUAL sévère en utilisant le modèle triadique comme cadre théorique. Nous avons donc analysé, chez des patients hospitalisés pour un TUAL sévère dans le service d'Addictologie du CHU de Caen

Normandie, les relations entre l'impulsivité subjective des patients d'une part, et l'intégrité cérébrale structurelle des différentes régions du modèle triadique, en adoptant une double approche basée sur la BIS-11 et l'UPPS.

**METHODOLOGIE.** Une évaluation transversale a été menée chez 22 patients TUAL sévère hospitalisés et 17 sujets sains (HC), inclus entre 2016 à 2019. Les patients ont été inclus à l'issue de leur sevrage en milieu hospitalier. Les HC et les patients étaient appariés sur l'âge et le niveau d'éducation. Les participants ont bénéficié d'une auto-évaluation de leur impulsivité par la BIS-11 et l'UPPS, et d'un examen d'IRM cérébrale 3 Tesla. Le volume de substance grise des régions d'intérêt correspondant aux trois systèmes a été extrait et des analyses de corrélations ont été menées avec les scores d'impulsivité.

**RESULTATS.** L'impulsivité ne différait pas significativement entre les patients TUAL sévères et les HC sur la BIS-11 ou l'UPPS. Les analyses en régions d'intérêt concernant le volume de substance grise montraient que les patients TUAL sévères présentaient une diminution significative du volume de la substance grise uniquement pour les noyaux caudés ( $p=0,002$ ) et la partie exécutive du cervelet ( $p=0,001$ ). Concernant les corrélations chez les patients TUAL sévères, seuls les liens entre l'impulsivité (BIS-11 attentionnelle, et UPPS manque de préméditation) et le volume de substance grise dans les noyaux accumbens étaient significatifs (corrélation positive,  $p\leq 0,005$ ).

**CONCLUSION.** Sur la base d'une évaluation transversale, s'appuyant sur le modèle triadique des addictions (Noël et al., 2013a), et sur une évaluation multi-méthode de l'impulsivité subjective (BIS11 et UPPS) (Billieux et al., 2012; Patton et al., 1995), cette

étude souligne que chez les patients souffrant de TUAL sévère hospitalisés pour un sevrage, il existait des anomalies structurelles dans régions impliquées dans les régions sous-tendant les systèmes impulsif et réflexif (noyaux caudés et cervelet exécutif). La région sous-tendant le système régulateur et les autres régions des systèmes impulsif et réflexif étaient relativement préservées. De plus, l'impulsivité subjective évaluée par questionnaires était spécifiquement liée au volume du striatum ventral qui appartient au système impulsif du modèle triadique (Noël et al., 2013a). Ce résultat va aussi dans le sens du modèle allostatique de l'addiction (impulsivité/compulsivité) (Koob & Le Moal, 2008) et confirme la persistance de la relation entre l'impulsivité et le striatum ventral au stade chronique du TUAL sévère. Dans la perspective du modèle triadique et du modèle allostatique, une évaluation multi-méthode des patients TUAL sévères intégrant une évaluation subjective (questionnaire) et objective (tâches comportementales) de l'impulsivité, une évaluation du craving et de la compulsivité, et des examens d'imagerie cérébrale multimodale apparaît indispensable. L'objectif serait de mieux comprendre l'impulsivité et la compulsivité des patients, et de permettre l'identification d'endophénotypes du TUAL sévère, de ses mécanismes et de sa prise en soin (Kozak et al., 2019; the IMAGEN Consortium et al., 2014).

**VALORISATION.** Cet article est actuellement soumis pour publication. Il a fait l'objet de deux communications orales en congrès international (Neurofrance 2017, Mai 2017, Bordeaux ; European Society for Biomedical Research on Alcoholism, Septembre 2019, Lille), de deux communications orales en congrès national (retenue pour le prix de la 1<sup>ère</sup> communication, Congrès de Psychiatrie et Neurologie de Langue Française, Juin 2015, Tours ; ITMO NNP, Mars 2018, Paris), d'une communication

affichée en congrès international (Neurofrance 2017, Mai 2017, Bordeaux) et de trois communications affichées en congrès national (1<sup>er</sup> prix du meilleur poster au Congrès de Psychiatrie et Neurologie de Langue Française, Juin 2015, Tours ; 2<sup>e</sup> prix du meilleur poster section Addictions au Congrès Français de Psychiatrie, Novembre 2015, Lille ; Congrès de l'Encéphale, Février 2017, Paris).

NEUROIMAGING EXAMINATION OF IMPULSIVITY IN SEVERE ALCOHOL USE  
DISORDER: A TRIADIC MODEL PERSPECTIVE

Nicolas CABE MD<sup>1,2</sup>, Shailendra SEGOBIN PhD <sup>1</sup>, Céline BOUDEHENT<sup>1,2</sup>, Alice LANIEPCE PhD <sup>1,5</sup>,  
Anne Lise PITEL PhD <sup>1,3,4</sup>

(1) Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université de Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

(2) Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France

(3) Institut Universitaire de France (IUF)

(4) Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

(5) UNIROUEN, CRFDP (EA 7475), Normandie University, 76000 Rouen, France

**Word Count: 4000/4000**

**Clinical trial registration details: nct01455207**

**Corresponding author:**

Dr. Anne Lise Pitel (anne-lise.pitel@unicaen.fr)  
Centre Cyceron, Campus Jules Horowitz  
Boulevard Henri Becquerel  
BP 5229  
14074 Caen Cedex 5

**Keywords**

Alcohol Use Disorder – Impulsivity – Neuroimaging – Brain – Addiction Medicine

## ABSTRACT

**Background:** While severe Alcohol Use Disorder (sAUD) is frequently associated with impulsivity, its cerebral substrates are still poorly defined. The triadic model of addiction postulates that impulsive behavior is regulated by an amygdalo-striatal impulsive subcomponent, a prefrontal and cerebellar reflective subcomponent, and an insular regulatory subcomponent. The objective of this study was thus to examine the structural brain substrates of impulsivity in sAUD using the framework of this neurocognitive model.

**Methods:** 22 sAUD inpatients and 17 Healthy Controls (HC) were included from 2016 to 2019. sAUD patients: inpatients, early in abstinence, at Caen Normandy University Hospital. HC: recruited locally to match the sAUD patients for age and education.

**Results:** Impulsivity did not differ significantly between sAUD patients and HC. sAUD patients exhibited gray matter abnormalities in the caudate nuclei and executive cerebellum. There was a significant positive correlation in sAUD patients between impulsivity and gray matter volume in the nuclei accumbens ( $p \leq 0.005$ ).

**Limitations:** This study has a cross-sectional design, focuses on anatomic neuroimaging, and the sample size is relatively limited. Self-evaluated impulsivity could have induced a declarative bias.

**Conclusions:** In sAUD, self-evaluated impulsivity specifically relates to the volume of the ventral striatum that belongs to the impulsive subcomponent, in accordance with the triadic neurocognitive model of addiction. This finding also corroborates the impulsive/compulsive model of addiction and confirms the persistence of the relationship between impulsivity and ventral striatum in the chronic stage of sAUD.

## INTRODUCTION

Alcohol Use Disorder (AUD) is a complex disease marked by an impulsive drive toward alcohol and a loss of control over alcohol consumption despite negative consequences<sup>1-3</sup>. Impulsivity is a multifaceted construct strongly associated with AUD and defined as a “tendency to react rapidly or in unplanned ways to stimuli without proper regard for consequences or risks”<sup>4</sup>. Severe AUD (sAUD, i.e., 6 or more DSM 5 symptoms among eleven<sup>1</sup>) affects 25% of all AUD patients<sup>5</sup>. Impulsivity increases the risk for initial use, development of dependence, and relapse<sup>4,6,7</sup>, thus playing a key role in AUD and notably in decision-making wherein short-term outcomes of drinking are deemed more important than long-term negative consequences<sup>8</sup>.

A theoretical neurocognitive model has been proposed to better understand neural mechanisms in the addicted brain and impulsive behavior<sup>9-11</sup> in particular. The triadic neurocognitive model<sup>10</sup> postulates that in addiction, decision-making processes involve three independent but interacting subcomponents 1) an impulsive subcomponent, driven by the amygdalo-striatal complex (i.e. amygdala, nucleus accumbens, caudate nucleus and putamen), involved in emotional evaluation of the stimuli and automatic-appetitive responses; 2) a reflective subcomponent, driven by the frontal cortex (prefrontal cortex notably), the anterior part of the cingulum and the cerebellum, involved in executive functions responsible for the cognitive evaluation of the stimuli and controlled-deliberate responses; and 3) a regulatory subcomponent, underpinned by the insula, that plays a regulatory role between the two other subcomponents by translating bottom-up interoceptive signals into subjective outputs such as the urge (i.e. craving) to consume alcohol. In this model, sAUD is the consequence of an imbalance between the reflective and impulsive subcomponents with a weakening of the reflective subcomponent and/or an overactivation of the impulsive subcomponent face to

alcohol and emotional stimuli. sAUD can also result from a dysfunction of the regulatory subcomponent related to higher craving and causing an imbalance between the two other subcomponents<sup>10,11</sup>.

While this imbalance theoretically accounts for rapid and impulsive behaviors in response to an alcohol cue in sAUD patients, the brain substrate of such impulsivity remains unclear notably because many studies evaluated impulsivity using behavioral tasks<sup>12</sup>, which mainly involve executive functions and the prefrontal cortex. The choice of such experimental paradigms thus makes difficult to disentangle the contribution of the reflective and impulsive subcomponents. Interestingly, these behavioral tasks of impulsivity are not strongly associated with self-report tasks, highlighting that they could cover different parts of the impulsivity construct<sup>12,13</sup>.

Regarding the brain regions involved in the impulsive component, lower grey matter (GM) volumes were found in the putamen<sup>14</sup> and striatum<sup>15</sup> in sAUD patients compared to healthy controls. In mild AUD patients with a short alcohol history and no dependence, there was no shrinkage of the brain regions underlying the impulsive subcomponent but larger white matter volume of the ventral striatum (nucleus accumbens and internal capsule) especially in patients with high impulsivity evaluated with the 11<sup>th</sup> version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11<sup>16</sup>)<sup>17</sup>. To our knowledge, there are no studies investigating the brain substrates of impulsivity in sAUD patients with the Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation Seeking, Positive Urgency Impulsive Behavior Scale (UPPS<sup>18</sup>), the second most widely used self-assessment scale for impulsivity.

In adults ranging within a continuum of normal to harmful drinking behavior and alcohol dependence, alcohol consumption was related to lower GM volume in regions involved in the reflective subcomponent, such as the right frontal pole and the left inferior frontal gyrus. These brain abnormalities correlated with high impulsivity (BIS-11)<sup>19</sup>. In mild AUD patient with

short alcohol history and no dependence, brain regions of the reflective subcomponent were altered, and smaller volumes correlated with higher BIS-11 scores<sup>10,17</sup>. In sAUD patients, GM volume was lower than in healthy controls in the dorsal cingulate, medial prefrontal, and orbitofrontal cortices<sup>14</sup>. Chronic and heavy alcohol drinking was notably associated with GM, white matter and metabolic abnormalities in the brain regions underpinning the reflective subcomponent including the nodes and connections of the executive loop of the fronto-cerebellar circuit<sup>20</sup>. Early in abstinence, these brain alterations are associated with executive deficits and notably impaired inhibition abilities<sup>21</sup>.

Craving results from a conflict between the need to drink alcohol and the desire not to do so<sup>1,22</sup>. The insula may play a crucial role in subjective craving and drug seeking. Impulsive decision to drink alcohol despite negative consequences may thus result from craving and increased insular cortex activity. Craving exacerbates the drive and motivation to drink by activating the impulsive subcomponent and subverting the resources of the reflective subcomponent<sup>10</sup>. In young binge drinkers, craving was related to certain facets of the UPPS (positive urgency, and, in a less marked way, sensation seeking and negative urgency)<sup>23</sup>. Imaging studies suggest that activity of the insula correlates with subjects' rating of urge for cigarettes, cocaine, alcohol, and heroin<sup>10</sup>. In AUD, chronic and heavy alcohol consumption has been reported to be associated with lower insula volume<sup>15</sup>.

To sum-up, there are structural and functional alterations of the three subcomponents of the triadic neurocognitive model of addiction in sAUD. In the framework of the triadic neurocognitive model of addiction, this pattern of brain abnormalities could lead to an imbalance and explain the impulsive behavior observed in sAUD patients. However, this model still needs to be experimentally examined notably by exploring the links between impulsivity and the structural brain integrity of the three subcomponents.

The objective of the present study was thus to examine the structural brain substrates of self-evaluated impulsivity in sAUD using the triadic model as a theoretical framework. To this end, we conducted a neuroimaging study focusing on the brain regions especially involved in this model of addiction. To provide a broader exploration of impulsivity, we examined self-reported impulsivity using both the BIS-11 and the UPPS scales.

## **METHODS**

### *PARTICIPANTS*

39 participants were included in the present study: 22 sAUD patients and 17 healthy controls (HC). sAUD patients and HC were matched for age and education (years of schooling) (Table 1). To be included, participants had to have French as their native language, to be between 18 and 70-year-old, and to have at least 8 years of schooling.

*- INSERT TABLE 1 HERE -*

Participants with a history of neurological pathology, psychiatric disorders (assessed by a clinical interview conducted by a psychiatrist), or endocrinal or infectious diseases, which could have influenced their brain anatomy and cognitive functioning, were not included. None of the participants had any type of substance use disorder, except alcohol for sAUD patients and tobacco for all participants. None of them were under psychotropic treatments (in particular, benzodiazepines used during the alcohol withdrawal treatment were stopped at least 48h before inclusion). 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. The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

sAUD patients were included by clinicians early in abstinence as inpatients at Caen Normandy University Hospital, where they were receiving alcohol withdrawal treatment. They were diagnosed according to the DSM-IV-TR criteria of “Alcohol dependence” or DSM-5 criteria of sAUD<sup>1,24</sup>. At inclusion, none of them presented physical symptoms of alcohol withdrawal as assessed by the Cushman’s scale<sup>25</sup>. Alcohol history of sAUD patients (Table 1) was explored using the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)<sup>26,27</sup>, a semi-structured interview<sup>28</sup> and questions regarding the duration of misuse (in years), number of previous detoxifications (including the current withdrawal) and daily alcohol consumption over the month prior treatment (in units, an alcohol unit corresponding to a beverage containing 10 g of pure alcohol in France).

HC were recruited locally to match the sAUD patients for age and education (Table 1). The AUDIT questionnaire was performed to ensure that they did not meet the DSM-IV criteria for alcohol abuse (AUDIT <7 for males and <6 for females). None of the HC had a Beck Depression Inventory (BDI-II) score >29<sup>29</sup>.

### *EXPERIMENTAL DESIGN*

- ***Impulsivity assessment***

The BIS-11<sup>16</sup> considers three impulsivity dimensions: attentional impulsivity (inability to focus attention or concentrate), motor impulsivity (involved in acting in the absence of reflection), and lack of planification (difficulty in considering the negative consequences of one's actions and decisions, orientation on the present and not the future). This self-report questionnaire includes 30 items, which are rated on a 4-point Likert scale (1 rarely/never, 2 occasionally, 3 often, 4 almost always/always, with some reversed scored items for non-impulsive behaviors of preferences). Eleven items measure the motor impulsivity, 8 items measure the attentional impulsivity, and 11 the non-planification impulsivity<sup>16</sup>. The scores on the subscales were

summed to obtain a total BIS-11 score. For each dimension score and for the total score, a high score reflects a high level of impulsivity.

The UPPS-P<sup>18,30</sup> is based on a five facets model of impulsivity: the Negative urgency (tendency to act rashly under extreme negative emotions), Positive urgency (tendency to act rashly under extreme positive emotions), Lack of Perseverance (inability to remain focused on a task), Lack of Premeditation (tendency to act without thinking), and Sensation seeking (tendency to seek out novel and thrilling experiences). A French short version of the UPPS-P has been validated<sup>31</sup>. We will here-after referring to it as the UPPS for the sake of simplicity. This scale proposes 4 items for each of 5 different facets of impulsivity. All items are rated on a 4-point Likert scale (from 1 = strongly agree to 4 = strongly disagree). We calculated the sum of the different subscales of the UPPS to obtain an overall impulsivity score. For each facet score and the total score, a high score reflects a high level of impulsivity.

- ***Neuroimaging examination***

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 sequence (sagittal, repetition time = 20ms; echo time = 4,6ms; flip angle = 10°, 180 slices, slice thickness = 1mm, field of view = 256 x 256 mm<sup>2</sup>, matrix = 256 x 256).

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 GM, white matter and Cerebrospinal fluid, and spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI) template (voxel size = 1.5 mm<sup>3</sup>, matrix = 121 x 145 x 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. A GM mask was obtained by taking the unmodulated GM images of HC in MNI space, averaging them, and thresholding the resultant mean image at 0.5. The resulting GM mask was applied to GM data analyses.

### *STATISTICAL ANALYSIS*

Statistical analyses were performed using JAMOVI <sup>32,33</sup>, and Statistica <sup>34</sup>.

- ***Impulsivity assessment***

Given the sample size and the fact that all data were not normally distributed according to Shapiro Wilk tests, we chose to conduct non-parametric tests for all analyses. We thus compared sAUD patients and HC subjects on impulsivity using Mann-Whitney's tests. For all analyses, Bonferroni's corrections were applied in order to prevent type 1 error ( $p \leq 0.005$  for  $\alpha=0.05$  divided by 10 impulsivity scores).

- ***Neuroimaging examination***

The whole brain pattern of atrophy of the patients included in the present study has been described elsewhere <sup>35,36</sup>. In the present study, we chose a region of interest (ROI) analysis approach to focus on the brain regions corresponding to the three subcomponents of the neurocognitive triadic model of addiction.

Extraction of the ROI volumes. For each patient, the GM volumes of cortical and sub-cortical regions that constitute the critical components of the triadic model <sup>10</sup> were extracted from the Hammers' brain atlas of GM <sup>37</sup>. The cerebellum was analyzed using the AAL atlas to specifically study the executive cerebellum, (AAL 91, 92, 93 and 94) while excluding the motor cerebellum (AAL 97, 98, 99 and 100) <sup>38</sup>. We summed the right and left parts of each region since we had no specific hypotheses regarding a laterality effect (Figure 1). Thus, 10 ROIs were studied: 4 for the impulsive (amygdala, nuclei accumbens, caudate nuclei and putamen), 5 for

the reflective (orbitofrontal cortices OFC, dorsolateral prefrontal cortices DLPC, ventromedial prefrontal cortices VMPC, anterior cingular cortices and executive cerebellum) and one for the regulatory subcomponents (insula). The volume of each ROI corresponded to the sum of GM values of its voxels based on the modulated GM maps.

*INSERT FIGURE 1 HERE*

GM ROI volumes in sAUD. We compared the GM volume of each ROI between sAUD and control subjects using Mann-Whitney's tests. Effect size was evaluated by computing biserial rank correlation.

Relationships between impulsivity and GM volumes in sAUD. Correlational analyses were conducted in the sAUD group, using Spearman's tests, between impulsivity measures and volumetric measurements, with age and total intracranial volume as covariates.

For all analyses, Bonferroni's corrections were applied in order to prevent type 1 error ( $p \leq 0.005$  for  $\alpha=0.05$  divided by 10 ROIs).

## **RESULTS**

### *IMPULSIVITY ASSESSMENT*

We did not find any significant difference between sAUD patients and HC on the BIS-11 total score and its sub-scores. The two groups did not differ either on the UPPS total score and its sub-scores (Table 2).

*INSERT TABLE 2 HERE*

### *NEUROIMAGING EXAMINATION*

- ***GM ROI volumes in sAUD***

Group comparisons showed that GM volumes of the ROIs were consistently lower in sAUD compared with HC, although not systematically reaching significance. After Bonferroni corrections ( $p \leq 0.005$ ), the volumes of the ROI were significantly lower in sAUD than in HC in the caudate nuclei and the executive cerebellum only (Table 3).

*Impulsive subcomponent.* In sAUD patients, the nuclei accumbens volume did not differ significantly from that of HC ( $U=178.0$ ,  $p=0.812$ ), neither for the amygdala ( $U=149.0$ ,  $p=0.292$ ) and the putamen ( $U=132.0$ ,  $p=0.124$ ). However, the caudate nuclei had a significantly lower GM volume in sAUD compared to HC ( $U=82.0$ ,  $p=0.002$ , effect size=0.56).

*Reflective subcomponent.* The executive cerebellum had a significantly lower GM volume in sAUD compared to HC ( $U=77.0$ ,  $p=0.001$ , effect size=0.59). The significance of the GM volume difference between the two groups for VMPC did not survive the Bonferroni's correction ( $U=106.0$ ,  $p=0.021$ ). The GM volume of the DLPC, OFC and anterior cingulate did not differ significantly between sAUD patients and HC (Table 3).

*Regulatory subcomponent.* In sAUD patients, the insula volume did not differ significantly from that of HC after Bonferroni's correction ( $U=101.0$ ,  $p=0.014$ ).

*INSERT TABLE 3 HERE*

- ***Relationships between impulsivity and GM volumes in sAUD patients***

*Impulsive subcomponent.* The GM volume of the nuclei accumbens (ventral part of the striatum) correlated positively with the BIS-11 attentional sub-score ( $\rho=0.60$ ,  $p=0.005$ ), as well as with the lack of premeditation sub-score of the UPPS ( $\rho=0.66$ ,  $p=0.002$ ). It is interesting to note that these two scores are related to each other ( $\rho=0.665$ ,  $p<0.001$ ).

Correlations between impulsivity scores and the volumes of the dorsal striatum (caudate nuclei and putamen) or amygdala did not survive the Bonferroni's corrections (Table 4).

*INSERT FIGURE 3 HERE*

Reflective subcomponent. There was no significant correlation that survived the Bonferroni's correction between impulsivity scores and the volumes of the OFC, DLPC, VMPC, anterior cingulate and executive cerebellum (Table 4).

Regulatory subcomponent. Regarding the insula, there was no significant correlation between impulsivity scores and its GM volume (Table 4).

*INSERT TABLE 4 HERE*

## **DISCUSSION**

The main objective of the present study was to examine the structural brain substrates of impulsivity in sAUD using the triadic model of addiction as a theoretical framework. We thus analyzed, in recently detoxified sAUD patients, the relationships between self-reported impulsivity and the GM volumes of the brain regions underpinning each subcomponent of this triadic model.

The caudate nucleus was the only region of the impulsive subcomponent that differed significantly in volume between sAUD patients and HC in accordance with the shrinkage reported in previous studies<sup>15,39</sup>. On the contrary, we did not find any evidence of a larger GM volume or a shrinkage of the other striatal regions or the amygdala<sup>15,39</sup>. Such relative preservation of these brain regions may explain the fact that in our study sAUD patients were not significantly more impulsive than HCs, certainly reflecting the high heterogeneity of this clinical population. This absence of significant difference on impulsivity enabled us to analyze the brain substrates of impulsivity in sAUD without being biased by an overall effect of a very high impulsivity or a very severe atrophy.

The correlational analysis carried out in sAUD showed that the more impulsive the patients, the larger the ventral striatum (nuclei accumbens) volume. The striatum is currently described as playing a key role in the development of AUD<sup>40-42</sup>. The development and progression of

AUD can be conceptualized as a transition from an impulsive drinking behavior linked to a positive reinforcement (hedonic effect) underpinned by the ventral striatum (nuclei accumbens), to a more compulsive and automatic behavior driven by the dorsal striatum (caudate nuclei and putamen) <sup>2,43,44</sup>. Our data indicate that in sAUD, self-rated impulsivity is specifically related to the volume of the nuclei accumbens. This relationship between impulsivity and ventral striatum would thus persist beyond the early stage of disease to the more chronic stage. These results support this impulsive/compulsive model of AUD <sup>44</sup>, with the possibility of a co-existence between impulsivity and compulsivity (“perseverative, repetitive actions that are excessive and inappropriate”), especially in sAUD patients with a long evolution of the addictive disease <sup>45</sup>. Further investigations could also explore the relationships between compulsivity (measured with the Obsessive-Compulsive Drinking Scale <sup>46</sup>, for example) and the dorsal part of the striatum. Our findings are also in-line with a genome-wide study in which self-assessed impulsivity and substance use have a common genetic etiology <sup>47</sup>. Self-evaluated impulsivity could thus be an endo-phenotype and a vulnerability factor of substance use disorder. Since the core and shell of the nuclei accumbens may play distinct and sometimes opposing roles in the clinical expression of impulsivity <sup>48</sup>, it would be interesting to increase the spatial resolution of the imaging acquisition to differentiate their potential contributions.

The absence of association between impulsivity evaluated by the BIS 11 and amygdala volume is not surprising. Barratt had conceptualized this tool as being independent of emotional factors, which are largely underpinned by the amygdala <sup>16</sup>. However, this lack of association is more unexpected when evaluated with the UPPS as this scale was designed to integrate emotional factors into the evaluation of impulsivity. Although these facets are associated with excessive alcohol consumption, notably negative urgency <sup>49</sup>, it is possible to consider that the emotional items of the UPPS reflect decision making in an emotional context rather than

emotional experience underpinned by the amygdala<sup>18</sup>. Amygdala is in charge of the evaluation and integration of emotional state rather than a personality trait as explored by self-report scales of impulsivity<sup>40,50</sup>.

Interestingly, none of the two total impulsivity scores correlated with the volumes of the regions known to subtend the impulsive subcomponent, which may highlight the difficulty to use such total scores in assessing a complex and multidimensional construct such as impulsivity. Concerning the sub-scores, there were significant relationships only with the BIS-11 attentional sub-score and the UPPS lack of premeditation sub-score. Among the multiple dimensions of impulsivity, it seems that only the ability to focus on the task at hand and not to act without considering the consequences are linked to the regional brain volume of the impulsive subcomponent. The ventral striatum could therefore be involved in the early phases of impulsive decision making, before committing to an act. The absence of systematic relationships between impulsivity and the different impulsivity scores also underlines the relevance of using different impulsivity models and the need to distinguish different components or facets of impulsivity.

Several parts of the reflective subcomponent were smaller in sAUD patients than in controls but the between groups difference reached significance after Bonferroni's correction only for the executive cerebellum. The reflective subcomponent volumes were not systematically affected in the sAUD patients included in the present study, which is not consistent with the frequent observation of frontal shrinkage in sAUD<sup>15,39,40,51</sup>. This may be due to using a ROI analysis approach or the inherent heterogeneity of the structural brain alterations in sAUD patients<sup>39</sup>. Abnormalities in the reflective subcomponent are known to be associated with executive impairments<sup>20</sup>, including a lack of inhibitory control. Despite the use of two different self-reported impulsivity scales, we did not find any significant correlation

between impulsivity measures and the GM volumes of the regions described as sustaining the reflective component. These results, which are not in accordance with previous investigations<sup>14,17,19,52</sup>, suggest that in recently detoxified sAUD inpatients, self-reported impulsivity is not the result of structural abnormalities of the brain regions underlying the reflective subcomponent. Impulsivity would thus not be the direct result of a dysexecutive syndrome, which corroborates the triadic model<sup>9–11</sup>. Different results could potentially be obtained using experimental tasks such as the Go/no-go task, the Stop Signal Task, or the Delay Discounting Task<sup>12,40</sup> to evaluate impulsive behavior. However, these tasks require executive abilities, and their use may thus lead to circular reasoning when the goal is to examine the links between impulsivity and brain regions underlying the reflective subcomponent<sup>12</sup>.

The regulatory sub-component is underpinned by the insula involved in the interoceptive functioning and craving. Craving plays a crucial role in sAUD and has been added as an independent subcomponent leading to the concept of triadic model<sup>10,22</sup>. Previous studies reported shrinkage of the insula, which seems to recover at least partially with abstinence<sup>15,39,40,51</sup>. Similarly, we found lower insular volume in our sample of sAUD patients, but this result did not remain significant after Bonferroni's correction. We did not find any significant correlation between the insular volume and self-evaluated impulsivity suggesting that that GM abnormalities in the insula, presumably associated with craving, may not directly contribute to self-evaluated impulsivity in sAUD patients. This is in line with the assumption that impulsivity is mainly related to reward, whereas craving is primarily associated to compulsivity<sup>2,44</sup>. Some authors propose to differentiate between reward craving and relief craving, the first one being preferentially linked to impulsivity and the second to compulsivity<sup>46,53,54</sup>. Contradictory results have been found<sup>52</sup> in Healthy young drinkers (using the Eysenck Impulsivity scale), in AUD patients (using BIS-11)<sup>55</sup>, or in healthy or obese adults (using UPPS-P)<sup>56</sup> with the absence or

the presence of significant correlations between the trait impulsivity score and the insular volume (either positive or negative) <sup>52</sup>.

## LIMITATIONS

This study has a cross-sectional design, which does not allow to rule on causal links. Moreover, the sample size is relatively limited. The subjective nature of the impulsivity measures illustrates the patients' perception of their functioning, but it may have induced a declarative bias (including metacognitive dysfunctions <sup>57</sup>). Investigations using other imaging methods are required since impulsivity could also be explained by altered structural or functional connectivity or metabolism.

## CONCLUSION

In our sample of sAUD inpatients, we found structural abnormalities in certain regions involved in the impulsive and reflective subcomponents (caudate nuclei and executive cerebellum). The regulatory subcomponent and the other regions of the impulsive and reflective subcomponents were relatively preserved.

In sAUD patients, self-evaluated impulsivity was specifically related to the regional volume of one of the brain regions underpinning the impulsive subcomponent of the triadic. These findings corroborate the triadic model of addiction that postulates that the reflective and regulatory subcomponents function independently from the impulsive subcomponent <sup>9-11</sup>. More precisely, the ventral striatum (nuclei accumbens) seems to play a key role in self-evaluated impulsivity, in accordance with the impulsive/compulsive model of AUD <sup>44</sup>. The joint use of self-reported impulsivity, behavioral tasks, craving assessment, and brain imaging could allow the identification of sAUD endophenotypes, thus favoring a better understanding of sAUD mechanisms and improving treatment strategies by specifying the risk factors for relapse <sup>58,59</sup>.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We are grateful to Pr. François Vabret, Pr. Hélène Beaunieux, Dr. Ludivine Ritz and Mrs. Coralie Lannuzel, and all the participants and the addiction medicine department of CHU Caen Normandie.

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders: DSM 5*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* 2008;59:29–53.
3. Volkow ND, Boyle M. Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *Am J Psychiatry* 2018;175:729–40.
4. Lejuez CW, Magidson JF, Mitchell SH, et al. Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1334–45.
5. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, et al. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry* 2015;72:757.
6. Evren C, Durkaya M, Evren B, et al. Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug Alcohol Rev* 2012;31:81–90.
7. Shin SH, Hong HG, Jeon S-M. Personality and alcohol use: The role of impulsivity. *Addict Behav* 2012;37:102–7.
8. Camchong J, Endres M, Fein G. Decision making, risky behavior, and alcoholism. *Handb Clin Neurol* [Internet] Elsevier; 2014 [cited 2021 Oct 26]. p. 227–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444626196000148>
9. Mukherjee K. A dual system model of preferences under risk. *Psychol Rev* 2010;117:243–55.
10. Noël X, Brevers D, Bechara A. A Triadic Neurocognitive Approach to Addiction for Clinical Interventions. *Front Psychiatry* [Internet] 2013 [cited 2018 Sep 19];4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2013.00179/abstract>
11. Wiers RW, Ames SL, Hofmann W, et al. Impulsivity, Impulsive and Reflective Processes and the Development of Alcohol Use and Misuse in Adolescents and Young Adults. *Front Psychol* [Internet] 2010 [cited 2019 Oct 6];1. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2010.00144/abstract>
12. Perry JL, Carroll ME. The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;200:1–26.
13. Jentsch JD, Ashenhurst JR, Cervantes MC, et al. Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions: Impulsivity subtypes and drug addiction. *Ann N Y Acad Sci* 2014;n/a-n/a.
14. Wang J, Fan Y, Dong Y, et al. Alterations in Brain Structure and Functional Connectivity in Alcohol Dependent Patients and Possible Association with Impulsivity. Zuo X-N, editor. *PLOS ONE* 2016;11:e0161956.
15. Yang X, Tian F, Zhang H, et al. Cortical and subcortical gray matter shrinkage in alcohol-use disorders: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;66:92–103.
16. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995;51:768–74.
17. Asensio S, Morales JL, Senabre I, et al. Magnetic resonance imaging structural alterations in brain of alcohol abusers and its association with impulsivity. *Addict Biol* 2015;
18. Whiteside S, Lynam D. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personal Individ Differ* 2001;30:669–89.
19. Gröpper S, Spengler S, Stuke H, et al. Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking: A voxel-based morphometry study. *J Psychiatr Res* 2016;83:16–23.

20. Pitel AL, Segobin SH, Ritz L, et al. Thalamic abnormalities are a cardinal feature of alcohol-related brain dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;54:38–45.
21. Schmid F, Benzerouk F, Barrière S, et al. Heterogeneity of Executive Function Abilities in Recently Detoxified Patients with Alcohol Use Disorder: Evidence from a Cluster Analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2021;45:163–73.
22. Naqvi NH, Gaznick N, Tranel D, et al. The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk: The insula: craving and drug seeking under conflict and risk. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1316:53–70.
23. Waddell JT, Corbin WR, Leeman RF. Differential effects of UPPS-P impulsivity on subjective alcohol response and craving: An experimental test of acquired preparedness. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet] 2021 [cited 2021 Oct 25]; Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/pha0000524>
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IV-TR*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
25. Cushman P, Forbes R, Lemer W, et al. Alcohol Withdrawal Syndromes: Clinical Management with Lofexidine. *Alcohol Clin Exp Res* 1985;9:103–8.
26. Gache P, Michaud P, Landry U, 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.
27. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addict Abingdon Engl* 1993;88:791–804.
28. Skinner HA, Sheu WJ. Reliability of alcohol use indices. The Lifetime Drinking History and the MAST. *J Stud Alcohol* 1982;43:1157–70.
29. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
30. Cyders MA, Smith GT, Spillane NS, et al. Integration of impulsivity and positive mood to predict risky behavior: Development and validation of a measure of positive urgency. *Psychol Assess* 2007;19:107–18.
31. Billieux J, Rochat L, Ceschi G, et al. Validation of a short French version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Compr Psychiatry* 2012;53:609–15.
32. R Core Team. *R: A Language and environment for statistical computing* [Internet]. 2019. Available from: <https://cran.r-project.org/>
33. The jamovi project. *Jamovi* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.jamovi.org>
34. StatSoft, Inc. *STATISTICA v10* [Internet]. Data Analysis Software System; 2011. Available from: <http://www.statsoft.com>
35. Laniepece A, Cabé N, André C, et al. The effect of alcohol withdrawal syndrome severity on sleep, brain and cognition. *Brain Commun* 2020;2:fcaa123.
36. Ritz L, Segobin S, Lannuzel C, et al. Direct voxel-based comparisons between grey matter shrinkage and glucose hypometabolism in chronic alcoholism. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:1625–40.
37. Hammers A, Allom R, Koepp MJ, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* 2003;19:224–47.
38. Kelly RM, Strick PL. Cerebellar Loops with Motor Cortex and Prefrontal Cortex of a Nonhuman Primate. *J Neurosci* 2003;23:8432–44.
39. Zahr NM, Pfefferbaum A. Alcohol's Effects on the Brain: Neuroimaging Results in Humans and Animal Models. *Alcohol Res Curr Rev* 2017;38:183–206.
40. Nutt D, Hayes A, Fonville L, et al. Alcohol and the Brain. *Nutrients* 2021;13:3938.

41. Vollstädt-Klein S, Wichert S, Rabinstein J, et al. Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum: Striatal activation in compulsive drinking. *Addiction* 2010;105:1741–9.
42. Tomasi D, Volkow ND. Striatocortical pathway dysfunction in addiction and obesity: differences and similarities. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2013;48:1–19.
43. Everitt BJ, Robbins TW. From the ventral to the dorsal striatum: Devolving views of their roles in drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1946–54.
44. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:760–73.
45. Berlin GS, Hollander E. Compulsivity, impulsivity, and the DSM-5 process. *CNS Spectr* 2014;19:62–8.
46. Anton RF, Moak DH, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: A Self-Rated Instrument for the Quantification of Thoughts about Alcohol and Drinking Behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:92–9.
47. Sanchez-Roige S, Fontanillas P, Elson SL, et al. Genome-wide association studies of impulsive personality traits (BIS-11 and UPPSP) and drug experimentation in up to 22,861 adult research participants identify loci in the *CACNA1I* and *CADM2* genes. *J Neurosci* 2019;2662–18.
48. Dalley JW, Robbins TW. Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:158–71.
49. Chester DS, Lynam DR, Milich R, et al. Craving versus control: Negative urgency and neural correlates of alcohol cue reactivity. *Drug Alcohol Depend* 2016;163:S25–8.
50. Šimić G, Tkalčić M, Vukić V, et al. Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. *Biomolecules* 2021;11:823.
51. Li L, Yu H, Liu Y, et al. Lower regional grey matter in alcohol use disorders: evidence from a voxel-based meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2021;21:247.
52. Pan N, Wang S, Zhao Y, et al. Brain gray matter structures associated with trait impulsivity: A systematic review and voxel-based meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2021;42:2214–35.
53. Heinz A, Lober S, Georgi A, et al. Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol* 2003;38:35–9.
54. Roos CR, Bold KW, Witkiewitz K, et al. Reward drinking and naltrexone treatment response among young adult heavy drinkers. *Addiction* 2021;116:2360–71.
55. Grodin EN, Cortes CR, Spagnolo PA, et al. Structural deficits in salience network regions are associated with increased impulsivity and compulsivity in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2017;179:100–8.
56. Wang H, Wen B, Cheng J, et al. Brain Structural Differences between Normal and Obese Adults and their Links with Lack of Perseverance, Negative Urgency, and Sensation Seeking. *Sci Rep* 2017;7:40595.
57. Le Berre A-P, Sullivan EV. Anosognosia for Memory Impairment in Addiction: Insights from Neuroimaging and Neuropsychological Assessment of Metamemory. *Neuropsychol Rev* 2016;
58. Kozak K, Lucatch AM, Lowe DJE, et al. The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1451:71–91.
59. the IMAGEN Consortium, Whelan R, Watts R, et al. Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers. *Nature* 2014;512:185–9.

## TABLES

Table 1 - Demographical, clinical, and alcohol-related variables in sAUD patients and HC subjects

	<b>sAUD (N=22)</b>	<b>HC (N=17)</b>	<b>U</b>	<b>p</b>
<b>Age (years)</b>	47.64 (±9.74)	43.53 (±5.06)	134.0	0.136
<b>Education (years of schooling)</b>	11.55 (±2.18)	11.76 (±0.83)	113.5	0.120
<b>Sex (male/female)</b>	22/0	15/2	0.846	0.3577
<b>BDI</b>	13.41 (±9.84)	2.06 (±2.33)	<b>30.0</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>AUDIT</b>	28.55 (±5.02)	2.29 (±1.65)	<b>0.0</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Duration of alcohol misuse (number of years)</b>	25.01 (±11.20)	NA	-	-
<b>Mean daily alcohol consumption (units)</b>	19.00 (±8.28)	NA	-	-
<b>Number of previous detoxifications</b>	1.82 (±1.40)	NA	-	-

*mean (±SD); sAUD: severe alcohol use disorder patients; HC: healthy controls; BDI: Beck Depression Index; NA: not applicable; AUDIT: Alcohol Use Disorder Identification Test; 1 alcohol unit=10g of pure ethanol; Significance threshold set at  $p \leq 0.05$ . Data were analyzed using Mann-Whitney U-tests, except for sex for which we use a Yates corrected Chi2 test.*

Table 2 - Impulsivity measures in sAUD and HC

		sAUD (N=22)	HC (N=17)	U	p
<b>IMPULSIVITY</b>	<b>BIS-11 Total Score</b>	<b>61.55 (±8.54)</b>	<b>56.94 (±14.52)</b>	<b>133.0</b>	<b>0.129</b>
	Attentional	16.41 (±2.84)	16.06 (±3.65)	159.0	0.432
	Motor	19.45 (±3.58)	22.83 (±9.72)	159.0	0.435
	Non Planification	25.68 (±4.04)	22.06 (±6.29)	129.5	0.061
	<b>UPPS Total Score</b>	<b>43.50 (±7.99)</b>	<b>42.49 (±8.38)</b>	<b>163.5</b>	<b>0.514</b>
	Positive Urgency	10.41 (±2.02)	9.71 (±2.09)	157.5	0.405
	Negative Urgency	8.77 (±2.86)	8.35 (±3.22)	167.0	0.578
	Lack Of Premeditation	7.68 (±1.78)	7.59 (±1.70)	175.0	0.733
	Lack Of Perseverance	7.14 (±2.17)	7.18 (±2.72)	174.5	0.728
	Sensation Seeking	9.50 (±2.50)	9.76 (±2.08)	184.5	0.954

mean (±SD); sAUD severe alcohol use disorder patients; HC healthy controls; BIS 11 Barratt Impulsiveness Scale 11<sup>th</sup> version; UPPS short version of the UPPS-P Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation Seeking, Positive Urgency Impulsive Behavior Scale. For all analyses, Bonferroni corrections were applied in order to prevent type 1 error ( $p \leq 0.005$  for  $\alpha=0.05$  divided by 10 impulsivity scores). Data were analyzed using Mann-Whitney U-tests.

Table 3 - Comparison of GM volume in each ROI of the triadic model between sAUD and HC

	Regions of Interest		sAUD (N=22)	HC (N=17)	U	p
<b>Impulsive</b>	3, 4	Amygdala	846.47 (±51.55)	863.81 (±71.07)	149.0	0.292
	34, 35	Caudate nucleus	1704.65 (±234.12)	1939.80 (±182.76)	<b>82.0</b>	<b>0.002</b>
	36, 37	Nucleus accumbens	204.76 (±15.75)	206.39 (±20.01)	178.0	0.812
	38, 39	Putamen	1871.41 (±195.65)	1963.85 (±160.33)	132.0	0.124
<b>Reflective</b>	91-94	<i>Executive cerebellum</i>	9342.32 (±901.93)	10174.40 (±1392.26)	<b>77.0</b>	<b>0.001</b>
	24, 25	Anterior Cingulate gyrus	2470.76 (±295.51)	2661.42 (±310.72)	122.0	0.067
	28, 29, 50, 51, 58, 59	DLPC	23076.65 (±2675.02)	24859.14 (±2423.31)	126.0	0.087
	52, 53, 56, 57, 76, 77, 80, 81	VMPC	6501.08 (±717.27)	7052.19 (±604.98)	106.0	0.021
	54, 55, 68-73	OFC	8326.44 (±851.88)	8618.11 (±770.16)	159.0	0.440
<b>Regulatory</b>	20, 21	Insula	4094.64 (±435.51)	4444.41 (±394.39)	101.0	0.014

mean ( $\pm$ SD); sAUD severe alcohol use disorder patients; HC healthy controls. ROI volume is the sum of GM values of their voxels from the modulated GM maps. For all analyses, Bonferroni corrections were applied in order to prevent type 1 error ( $p \leq 0.005$  for  $\alpha=0.05$  divided by 10 ROIs). Data were analyzed using Mann-Whitney U-tests.

DLPC dorsolateral prefrontal cortex; VMPC ventromedial prefrontal cortex; OFC orbitofrontal cortex. AAL atlas was used to focus the executive part of the cerebellum.

Table 4 - Results of the regression analysis conducted between impulsivity measures and brain ROI from the triadic model

SAUD (N=22)		BIS 11					UPPS				
Regions of Interest		Total score	Motor	Attentional	Non Planification	Total score	Urgency (negative)	Urgency (positive)	Premeditation (lack of)	Perseverance (lack of)	Sensation Seeking
Regulatory	3, 4	rho=0.070 p=0.768	rho=-0.090 p=0.705	rho=0.361 p=0.118	rho=-0.135 p=0.570	rho=0.223 p=0.345	rho=0.273 p=0.244	rho=0.230 p=0.328	rho=0.305 p=0.191	rho=-0.152 p=0.522	rho=0.043 p=0.857
	34, 35	rho=-0.184 p=0.437	rho=-0.185 p=0.434	rho=0.176 p=0.459	rho=-0.310 p=0.184	rho=0.069 p=0.774	rho=0.102 p=0.669	rho=-0.079 p=0.741	rho=0.057 p=0.810	rho=0.038 p=0.873	rho=0.004 p=0.988
Impulsive	36, 37	rho=0.469 p=0.037	rho=0.292 p=0.212	<b>rho=0.604</b> p=0.005	rho=0.224 p=0.343	rho=0.515 p=0.020	rho=0.483 p=0.031	rho=0.491 p=0.028	<b>rho=0.655</b> p=0.002	rho=0.051 p=0.830	rho=0.178 p=0.453
	38, 39	rho=0.286 p=0.221	rho=-0.182 p=0.442	rho=0.481 p=0.032	rho=0.015 p=0.948	rho=0.310 p=0.183	rho=0.319 p=0.170	rho=0.213 p=0.368	rho=0.472 p=0.036	rho=0.081 p=0.736	rho=0.096 p=0.687
Reflective	AAL 91-94	rho=0.393 p=0.087	rho=0.327 p=0.160	rho=0.521 p=0.019	rho=0.061 p=0.799	rho=0.296 p=0.205	rho=0.112 p=0.637	rho=0.180 p=0.447	rho=0.393 p=0.086	rho=-0.005 p=0.984	rho=0.216 p=0.360
	24, 25	rho=0.056 p=0.815	rho=-0.075 p=0.753	rho=0.375 p=0.103	rho=-0.080 p=0.739	rho=0.282 p=0.228	rho=0.210 p=0.375	rho=0.181 p=0.444	rho=0.324 p=0.164	rho=0.008 p=0.972	rho=0.156 p=0.511
Regulatory	28, 29, 50, 51, 58, 59	rho=0.154 p=0.516	rho=-0.108 p=0.649	rho=0.359 p=0.120	rho=-0.049 p=0.838	rho=0.336 p=0.147	rho=0.252 p=0.284	rho=0.211 p=0.372	rho=0.421 p=0.064	rho=0.164 p=0.490	rho=0.179 p=0.452
	52, 53, 56, 57, 76, 77, 80, 81	rho=0.107 p=0.654	rho=-0.155 p=0.513	rho=0.353 p=0.127	rho=-0.183 p=0.440	rho=0.227 p=0.336	rho=0.110 p=0.645	rho=0.199 p=0.399	rho=0.272 p=0.247	rho=0.082 p=0.731	rho=0.184 p=0.438
Regulatory	54, 55, 68- 73	rho=0.252 p=0.285	rho=0.237 p=0.314	rho=0.366 p=0.112	rho=0.012 p=0.960	rho=0.359 p=0.120	rho=0.265 p=0.258	rho=0.304 p=0.192	rho=0.504 p=0.023	rho=0.179 p=0.450	rho=0.200 p=0.398
	20, 21	rho=0.087 p=0.716	rho=0.101 p=0.671	rho=0.326 p=0.161	rho=-0.211 p=0.373	rho=0.123 p=0.606	rho=0.139 p=0.560	rho=0.114 p=0.632	rho=0.218 p=0.355	rho=0.004 p=0.987	rho=0.083 p=0.728

*rho*= Spearman's *rho*; *sAUD* severe alcohol use disorder patients; *HC* healthy controls; *BIS 11* Barratt Impulsiveness Scale 11<sup>th</sup> version; *UPPS* short version of the *UPPS-P* Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation Seeking, Positive Urgency Impulsive Behavior Scale. For all analyses, Bonferroni corrections were applied in order to prevent type 1 error ( $p \leq 0.005$  for  $\alpha=0.05$  divided by 10 ROIs). Data were analyzed using Spearman's tests.

*DLPC* dorsolateral prefrontal cortex; *VMPC* ventromedial prefrontal cortex; *OFC* orbitofrontal cortex. *AAL* atlas was used to focus the executive part of the cerebellum.

## FIGURES

Figure 1 - Brain regions of interest (ROI) of the triadic model extracted from the GM atlas by Hammers (or AAL atlas for executive cerebellum)

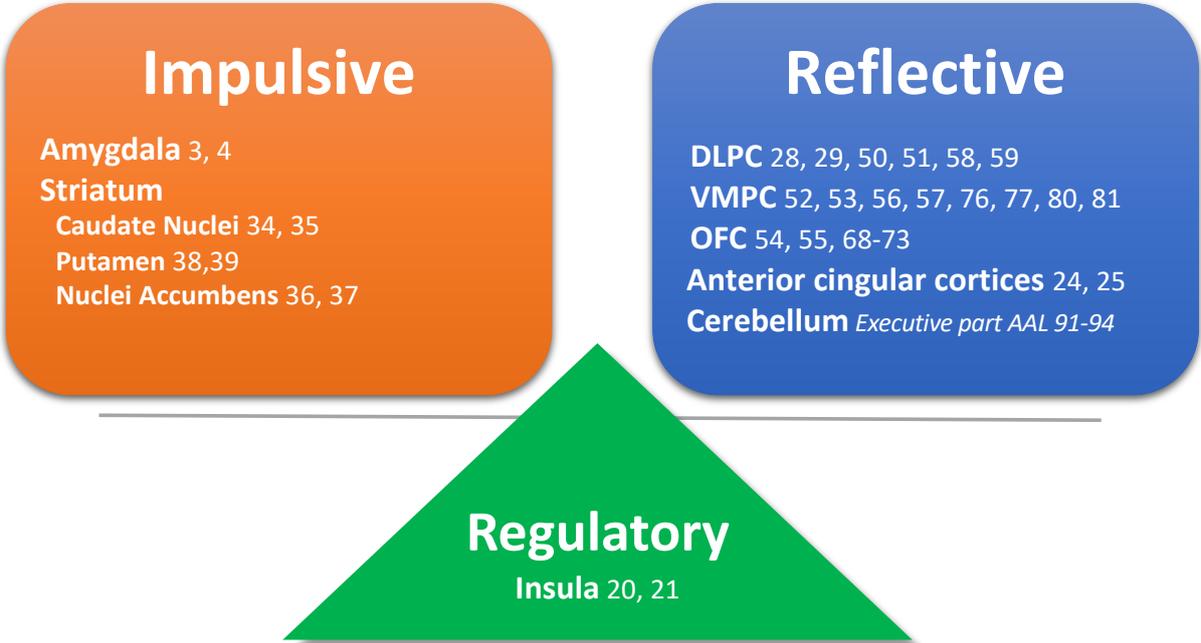
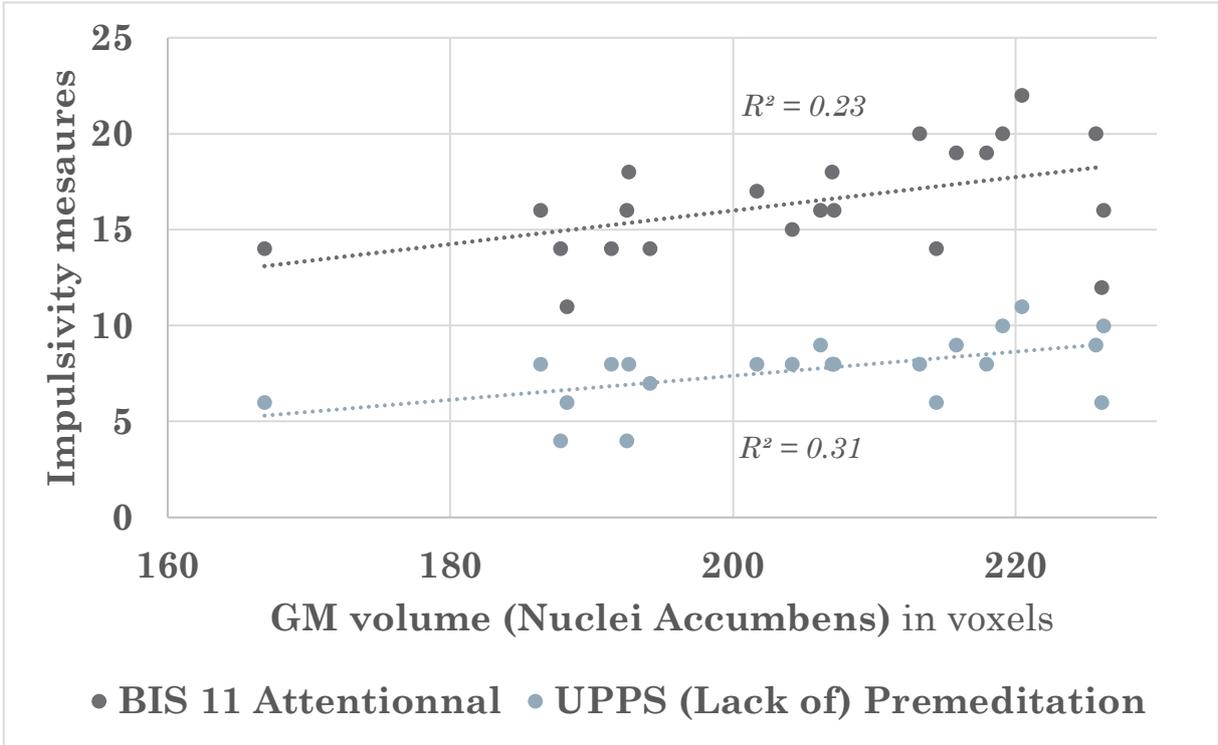


Figure 2 - Significant correlations between impulsivity measures and GM volume in sAUD patients



## FIGURE CAPTIONS

Figure 1 caption

*Hammers's atlas brain region for each ROI involved in the triadic model. Each subcomponent was evaluated as the sum of GM values of their concatenated ROIs and for each and for each of its constituent ROI. We added the right and left parts of each structure.*

*DLPC dorsolateral prefrontal cortex; VMPC ventromedial prefrontal cortex; OFC orbitofrontal cortex. AAL atlas was used to focus the executive part of the cerebellum.*

Figure 2 caption

*sAUD severe alcohol use disorder patients; BIS 11 Barratt Impulsiveness Scale 11<sup>th</sup> version; UPPS short version of the UPPS-P Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation Seeking, Positive Urgency Impulsive Behavior Scale. 1 voxel = 1.5x1.5x1.5 mm<sup>3</sup>*





### 3.2.3. ÉTUDE 3: SUPERVISED AND PERSONALIZED PHYSICAL ACTIVITY DURING ALCOHOL WITHDRAWAL IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH SEVERE ALCOHOL USE DISORDER

---

**ÉTAT DE L'ART.** Le trouble de l'usage d'alcool (TUAL) sévère est une pathologie fréquente, aux manifestations parfois graves, dans un continuum de sévérité. Le TUAL est marqué par un faible taux d'accès aux soins, une sédentarité élevée, de nombreuses complications, et un fort risque de rechute (American Psychiatric Association, 2013; S. E. Linke & Ussher, 2015; National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012; Probst et al., 2015; World Health Organization et al., 2018). Ainsi, le traitement du TUAL s'inscrit dans une approche biopsychosociale (Reynaud et al., 2016) : favoriser la motivation aux soins et au changement, être accessible et sûr, non stigmatisant et avec peu d'effets indésirables, améliorer les conséquences négatives de la consommation et les comorbidités des patients (appétit, sommeil, nutrition, condition physique, relations sociales et insertion), tout en ciblant les facteurs de risque et de gravité du TUAL. Un tel traitement aurait aussi pour objet d'accompagner un changement des fausses croyances et habitudes de vie pour favoriser le maintien d'une abstinence ou d'une consommation contrôlée, d'améliorer l'impulsivité et le fonctionnement cognitif des patients, et de réduire le craving. La finalité serait de prévenir les rechutes, et in fine d'améliorer l'estime de soi et la qualité de vie du patient, et l'activité physique représente une stratégie thérapeutique innovante et prometteuse (N. Cabé et al., 2021; Campbell et al., 2018; Hallgren et al., 2018). Elle a une action large qui pourrait cibler simultanément l'impulsivité, le fonctionnement cognitif et le

craving, tout en améliorant la santé physique et psychique des patients souffrant de TUAL, leur sentiment d'efficacité personnelle ainsi que leur qualité de vie (N. Cabé et al., 2021; Hallgren et al., 2017a). Toutefois, les programmes d'activité physique proposés aux patients TUAL sévères se heurtent souvent à un taux d'abandon important. La supervision et la personnalisation des sessions d'activité physiques proposées pourraient contribuer à réduire ce taux.

L'objectif de cette étude exploratoire était donc d'évaluer, chez des patients TUAL sévères hospitalisés pour un sevrage, l'effet de l'activité physique adaptée (APA) sur des variables impliquées dans les risques de rechute des consommations d'alcool et dans la pratique d'une activité physique : impulsivité, craving, symptômes anxieux et dépressifs, motivation à l'exercice, estime de soi, condition physique et qualité du sommeil.

**METHODOLOGIE.** Nous avons mené un essai exploratoire prospectif contrôlé à deux bras. L'activité physique adaptée (APA) a été définie comme des sessions d'activité physique supervisées et personnalisées basées sur des exercices aérobies d'intensité légère à modérée, tenant compte des attentes et des limitations physiques et psychologiques des patients TUAL sévères. Nous avons comparé l'intervention APA chez les patients sAUD, à un groupe de patients TUAL sévères hospitalisés qui bénéficiaient d'un accès libre et non supervisé à une salle d'activité physique (activité physique libre, FPA). Au total, 52 patients TUAL sévère ont été inclus dans le groupe APA et 35 dans le groupe FPA. Parmi eux 40 APA et 24 FPA ont finalement terminé le protocole et ont été intégrés à des analyses par ANOVA à mesures répétées.

**RESULTATS.** Les résultats ont confirmé la faisabilité et l'acceptabilité de l'APA comme traitement adjuvant dans cette population. Un effet positif non spécifique de l'intervention sur l'ensemble des variables étudiées a été observé, ainsi qu'un effet bénéfique significatif de l'APA sur l'impulsivité (urgence positive et absence de préméditation ;  $p=0.016$  et  $p=0.034$  respectivement), l'anxiété ( $p=0.008$ ), et la motivation intrinsèque et extrinsèque à pratiquer une activité physique ( $p=0.011$  et  $p=0.012$  respectivement), par rapport au groupe FPA.

**CONCLUSION.** L'APA semble spécifiquement bénéfique pour réduire l'anxiété et l'impulsivité chez les patients TUAL sévères hospitalisés. Ces deux facteurs contribuent largement au risque de rechute. L'APA semble aussi spécifiquement améliorer la motivation à pratiquer une activité physique. Cela renforce l'idée que l'activité physique proposée aux patients TUAL sévère doit être personnalisée, supervisée, auto-sélectionnée, et doit tenir compte des multiples barrières sociales, émotionnelles et structurelles. Donner un accès à une salle d'activité physique dans un service d'addictologie apparaît comme une option thérapeutique valide, qui doit s'accompagner du recrutement d'un personnel spécialisé dédié à la supervision des séances et au coaching motivationnel afin que les patients puissent progressivement s'approprier l'activité physique. C'est à ces conditions que l'activité physique peut constituer un traitement adjuvant simple, attractif et efficace dans le TUAL sévère.

**VALORISATION.** Cet article est actuellement soumis pour publication. Il a fait l'objet d'une communication grand public (dispositif Sport sur Ordonnance Ville de Caen).

SUPERVISED AND PERSONALIZED PHYSICAL ACTIVITY DURING ALCOHOL  
WITHDRAWAL IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH SEVERE ALCOHOL USE  
DISORDER

Nicolas CABE<sup>1,2</sup>, Julien CABE<sup>6,7</sup>, Louise TESSIOT<sup>2</sup>, Shailendra SEGOBIN<sup>1</sup>, Alice LANIEPCE<sup>1,5</sup>, Anne  
Lise PITEL<sup>1,3,4</sup>

(1) Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université de Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron,  
Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

(2) Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France

(3) Institut Universitaire de France (IUF)

(4) Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders",  
Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

(5) UNIROUEN, CRFDP (EA 7475), Normandie University, 76000 Rouen, France

(6) Service d'addictologie et pathologies duelles, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, 63000  
Clermont-Ferrand, France.

(7) Université Clermont Auvergne, Faculté de Médecine, CHU, CNRS, Clermont Auvergne INP, Institut Pascal,  
63000 Clermont-Ferrand, France.

**Corresponding author:**

Dr. Nicolas Cabé

nicolas.cabe@unicaen.fr

Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire Caen Normandie

Avenue Georges Clemenceau CS 30001

14033 CAEN Cedex 9

## ABSTRACT

**Objectives:** Physical activity is a promising adjunctive treatment of severe alcohol use disorder (sAUD) that could improve factors involved in alcohol relapse. Supervising and personalizing the physical activity proposed to patients could reduce dropout rate during physical activity programs. The present study assessed the effect of an early Adapted Physical Activity program (APA, i.e., supervised, and personalized physical activity considering the sAUD patients' expectations and physical and psychological limitations) during inpatient sAUD treatment.

**Methods:** We conducted an exploratory prospective two-arms controlled trial. We compared the APA group to a group of sAUD inpatients who benefited to free and unsupervised access to a physical activity room (free physical activity, FPA) on impulsivity, anxiety/depression, self-esteem, craving, motivation to practice physical activity, sleep, and physical condition. 52 were included in the APA group, 35 in the FPA group, of which 40 APA and 24 FPA completed the protocol and were integrated to ANOVA analyses.

**Results:** The results confirmed the feasibility and acceptability of APA as an adjunctive treatment in this population. A nonspecific positive effect of the intervention on all the variables investigated was observed, and a significant beneficial effect of APA on impulsivity (positive urgency and lack of premeditation,  $p=0.016$  and  $p=0.034$  respectively), anxiety ( $p=0.008$ ), and intrinsic and extrinsic motivation to practice physical activity ( $p=0.011$  and  $p=0.012$  respectively), compared to FPA only.

**Conclusion:** APA seems beneficial to reduce anxiety and impulsivity in sAUD inpatients, but also improve the motivation to practice physical activity as long as physical activity is personalized and supervised by specialized staff.

**KEYWORDS:** alcohol use disorder, physical activity, controlled trial, impulsivity, anxiety-depression, motivation

- Supervised physical activity is acceptable and feasible for severe alcohol use disorder inpatients
- Supervised physical activity improve impulsivity, anxiety, and motivation to practice physical activity in severe alcohol use disorder patients during alcohol treatment.
- Physical activity proposed to severe alcohol use disorder inpatients should be personalized, supervised, and self-selected
- Giving access to a physical activity room in an addiction medicine department is a relevant therapeutic option with a motivational coaching

## INTRODUCTION

Alcohol Use Disorder (AUD) is a complex disease marked by a loss of control over alcohol consumption despite negative consequences (American Psychiatric Association, 2013; Koob & Le Moal, 2008; Koob & Volkow, 2016). Severe AUD (sAUD, i.e., 6 or more DSM 5 symptoms among eleven (American Psychiatric Association, 2013)) sAUD involves social, psychological, behavioral, and biological dysfunction (Volkow & Boyle, 2018) and is associated with somatic, psychiatric, and addictive comorbidities (Linke & Ussher, 2015; World Health Organization et al., 2018).

Physical activity, defined as “planned, structured, and repetitive bodily movement done to improve or maintain one or more components of physical fitness” (Caspersen et al., 1985), appears promising in sAUD because it had few adverse effects and improve patients' comorbidities while promoting moderation or abstinence and preventing craving and relapse (Cabé et al., 2021; Hallgren, Vancampfort, et al., 2018). Physical activity has been related to a reduction in sedentary lifestyle, improvement of poor physical health and sAUD patients' comorbidities such as somatic issues or mental health problems (Abrantes et al., 2011; Giesen et al., 2015; Hallgren et al., 2017a). A systematic review published by Giesen et al. (2015) highlighted the beneficial effects of physical activity (aerobic exercise and strength training) on physical fitness, resting heart rate, physical activity level, and strength, with no adverse events reported (Giesen et al., 2015). Hallgren et al. performed a systematic review and meta-analysis of physical activity in sAUD patients that reported a significant reduction in depressive symptoms and a significant improvement in physical fitness (Hallgren et al., 2017a). Other benefits can be expected including an improvement in social abilities, appetite and sleep, quality of life, and self-efficacy (Giesen et al., 2015; Stoutenberg et al., 2016).

In Hallgren's meta-analysis, five studies reported data on the effect of physical activity on alcohol drinking outcomes (Hallgren et al., 2017a). There was no significant effect of physical activity in daily alcohol consumption or AUDIT total score. For the change in average weekly consumption a statistically significant difference was observed favoring exercise, but the difference was no longer significant after adjustment for publication bias (Hallgren et al., 2017a). More recent randomized controlled trials have reported better, albeit heterogeneous, drinking outcomes in physical activity groups compared to controls (Georgakouli et al., 2017; Jensen et al., 2018; Roessler et al., 2017).

A combined approach using physical activity as an adjunctive treatment, in addition to behavioral therapies and medications, appears pertinent for sAUD. Although 95% of sAUD patients reported a willingness to engage in a physical activity program specifically designed for AUD recovery (Abrantes et al., 2011), physical activity programs in AUD suffer from a high dropout rate, far higher than in other mental health patient populations (Hallgren et al., 2017a; Stubbs et al., 2018; Vancampfort et al., 2021). In programs lasting from 14 days to 4 months the participation rate varies from 66 to 74% (Giesen et al., 2015). In a meta-analysis the dropout rate was 40.3% in sAUD groups, compared to 33.6% for control groups (Hallgren et al., 2017a). It therefore seems essential to optimize the motivation to practice physical activity, while reducing the associated structural, social, and emotional barriers (Abrantes et al., 2011; Stoutenberg et al., 2015). Reduction of the dropout rate could be achieved by personalizing and supervising the physical activity proposed to each patient (Cabé et al., 2021; Hallgren, Vancampfort, et al., 2018; Williams, 2008). sAUD patients should be given motivational coaching, and psychosocial and cognitive support, with the goal of identifying a progressive and enjoyable physical activity. Hospitalization for alcohol withdrawal most often involves sAUD patients and is a critical period for learning new lifestyle habits (National

Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012). With the exception of patients with severe withdrawal syndrome (e.g., delirium tremens or seizure), light and supervised physical activity could be proposed from the very beginning of the residential treatment (Hallgren et al., 2017a; Wang et al., 2014).

The objective of this exploratory study, APAddicto, is thus to evaluate, in sAUD inpatients, hospitalized to receive alcohol withdrawal treatment, the effect of adapted physical activity (APA) on variables involved in physical activity practice and alcohol relapse risks: impulsivity, craving, anxiety and depression symptoms, motivation to exercise, self-esteem, physical condition and sleep quality. APA is defined as supervised and personalized physical activity sessions based on diversified range of light to moderate aerobic exercise, taking the sAUD patients' expectancies and physical and psychological limitations into account. To our knowledge, no study investigates the effect of an APA program in AUD patients at treatment entry. According to previous review and meta-analyses (Cabé et al., 2021; Hallgren et al., 2017a; Wang et al., 2014), we hypothesized that in sAUD patients early supervised and personalized physical activity sessions could generate a more significant improvement than free and unsupervised access to a physical activity room.

To this end, we conducted in sAUD inpatients, an exploratory prospective open two-arms controlled trial to compare the effects of early and gradual adapted physical activity sessions compared to free access to unsupervised physical activity, as an adjunctive treatment of AUD

## **MATERIALS AND METHODS**

### **POPULATION**

sAUD patients were included in the addictology department of Caen Normandy University Hospital. sAUD patients were recruited by clinicians while they were receiving alcohol withdrawal treatment as inpatients. Demographics (age, gender, education), weight and body mass index (BMI), and substance-use status (including tobacco) were collected. At inclusion, none of them presented injuries, nor medical constraints for engaging in exercise. Exclusion criteria were a foreseeable hospitalization period shorter than 3 weeks (duration of the APAddicto protocol), a body weight greater than 130 kg (exceeding weight limit of ergocycles) or severe behavioral or comprehension problems that could compromise physical activity sessions.

We conducted an exploratory prospective two-arms controlled trial. Adapted physical activity (APA) was defined as supervised and personalized physical activity sessions based on diversified range of light to moderate aerobic exercise, taking the sAUD patients' expectancies into account, delivered by physical activity teachers who were specially trained to coach individuals with physical or psychological limitations to physical activity. We compared APA intervention in sAUD patients, to a group of sAUD inpatients who benefited to free and unsupervised access to a physical activity room (free physical activity, FPA). 264 patients were hospitalized during the inclusion periods: April to May 2018, 2019, and 2021 for the APA arm; June to July 2019 and September 2019 to January 2020 for a FPA arm (FPA, i.e., free access physical activity, unsupervised). Randomization was not possible because the APA program required the presence of physical activity teachers who were specially trained to coach individuals with physical or psychological limitations to physical activity (Sciences et

Techniques des Activités Physiques et Sportives – spécialisation Activité Physique Adaptée et Santé, STAPS-APAS). The recruitment was therefore sequential, over equivalent total durations, in the same department, on the same criteria, and under the same conditions. Finally, 87 sAUD patients were included and 64 completed the APAddicto protocol (Figure 1): 40 sAUD patients in the APA group and 24 sAUD patients in the FPA group.

- INSERT FIGURE 1 HERE -

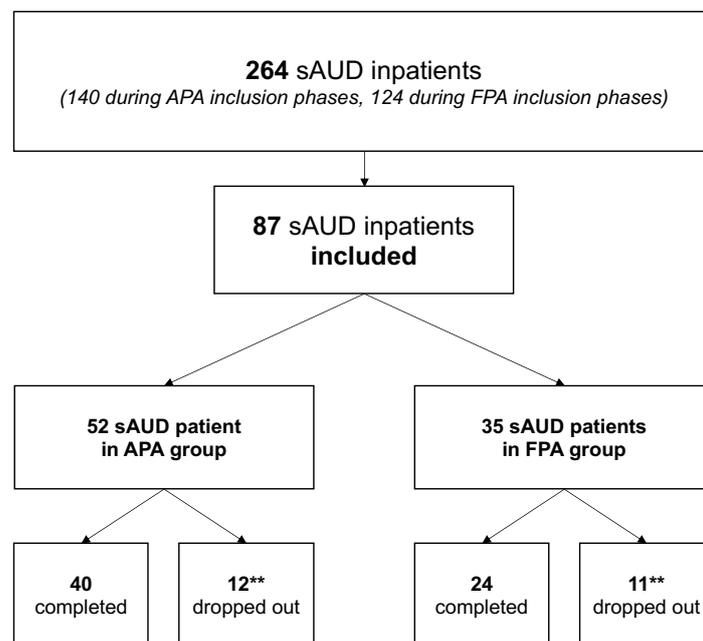


Figure 1 – Participant flowchart

*APA: Adapted Physical Activity, FPA: Free and 253unsupervised Physical Activity*

*\* Premature end of hospitalization, medical contraindication to physical activity discovered after inclusion*

## EXPERIMENTAL DESIGN

All sAUD patients were assessed for the inclusion criteria the day after their admission. A written informed consent was obtained for all sAUD patients. The usual short-term residential care program consisted to a 3-week hospital-based inpatient treatment that started with detoxification. Alcohol withdrawal was medically monitored, administering combinations of

behavioral therapies, and pharmacotherapy when necessary (benzodiazepines, depending on the severity of the alcohol withdrawal syndrome; Laniece et al., 2020 for details). Detoxification lasted an average of one week and was followed by individual and group therapies for 2 weeks. Motivational enhancement therapy was used during all the treatment.

APAddicto interventions have been embedded in the usual addiction cares.

The first week took place while sAUD patients were still in alcohol withdrawal. APA sAUD patients benefited from relaxation sessions. FPA sAUD patients only benefited from the usual addiction cares. No sAUD patients had access to the physical activity room during the first week.

The second and third weeks included supervised and personalized AP sessions for APA sAUD patients. FPA sAUD patients had free but unsupervised access to the physical activity room, as well as APA sAUD patients. At the beginning and at the end of the APAddicto interventions, all sAUD patients were encouraged to practice and continue physical activity by providing written documentation and verbal advice.

- INSERT FIGURE 2 HERE -

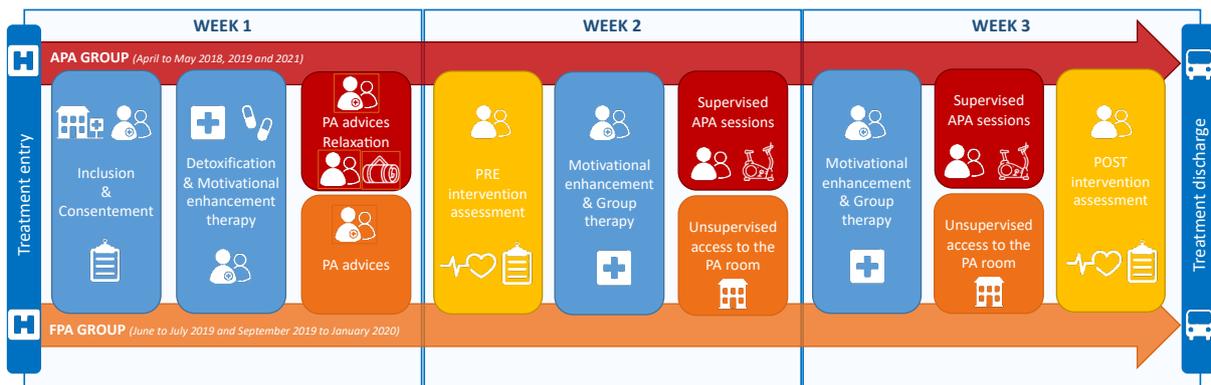


Figure 2 –Experimental design of the 3-week program

*APA = adapted physical activity*

*FPA = Free and unsupervised access to the physical activity room*

*Detoxification = medically manage alcohol withdrawal syndrome*

## **PRE/POST EVALUATION**

The pre-intervention assessment included a self-evaluation of the motivation to practice physical activities/exercise, a clinical examination based on questionnaires and a physical condition examination. This assessment took place the first day of the second week of hospitalization in order to attenuate evaluation biases related to the most intense withdrawal period, but before any aerobic physical activity. The post-intervention examination included most of the questionnaires from the baseline evaluation and the same physical condition evaluation. It was performed at the end of the third week of hospitalization, just before discharge. Patients were informed by the clinician in charge of the project of changes observed between the pre- and post-intervention assessments.

***Impulsivity.*** sAUD patients performed a French validated short version of the UPPS (Billieux et al., 2012). This scale explores 5 different impulsivity facets (4 items per subscale): negative urgency, positive urgency, lack of premeditation, lack of perseverance and sensation seeking. All items are rated on a 4-point Likert scale (from 1 = strongly agree to 4 = strongly disagree). For each subscale, a high score reflects a high level of impulsivity.

***Anxiety and Depression symptoms.*** The Hospital Anxiety Depression Scale (HAD) is a 14 item (scored on a scale of 0–3) questionnaire developed to measure anxiety and depression symptoms in hospitalized patients (Zigmond & Snaith, 1983). The scale has two subscales: HAD-A measures anxiety and HAD-D evaluates depressive symptoms. The higher was the score, the higher was the symptoms.

***Self-esteem.*** The Rosenberg Self-Esteem Scale is a 10-item self-report scale that addresses feelings of global self-worth, and thus, measures explicit self-esteem (Rosenberg, 1965). All responses are given on a scale ranging from 1 (strongly disagree) to 6 (strongly agree). A high score reflects a high level of self-esteem. This scale has been validated in French (Vallieres & Vallerand, 1990).

***Craving.*** The Obsessive-Compulsive Drinking Scale (OCDS) (Anton et al., 1995) is a 14-item instrument measuring perceived craving in the week prior to assessment. Subjects answer each item on a 5-point scale ranging from 0 to 4, representing increasing intensity. The OCDS was designed to assess two dimensions of craving: obsessive alcohol-related thoughts (7 items) and compulsive behaviors toward alcohol (7 items). For each score, the higher was the score, the higher was the intensity of craving.

***Motivation to exercise.*** The Sport Motivation scale (Pelletier et al., 1995) is a multidimensional measure of motivation and self-determination toward sport originally created in French (Brière et al., 1995). Subjects were asked "Why do you practice sport?" and items represent possible answers to that question, thus reflecting the different types of motivation: intrinsic motivation, extrinsic motivation and amotivation. Intrinsic motivation refers to engaging voluntarily, in the absence of external constraints, in an activity purely to obtain pleasure and satisfaction (Deci & Ryan, 1985). Extrinsic motivation refers to behaviors that are undertaken as a means to an end and not for their own benefit and represents an intermediate level of self-determination (Deci & Ryan, 1985). Amotivated patients do not perceive contingencies between their actions and the outcomes of their actions and experience feelings of incompetence and lack of control (Deci & Ryan, 1985). This scale proposes 28 items in total. All items are rated on a 7-point

Likert scale (from 1 = does not correspond at all, to 7 = corresponds exactly). For each sub-score, a high score reflects a high level of motivation (except for amotivation).

***Sleep.*** The Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI Buysse et al., 1989) is a 19-item self-assessment questionnaire that measures sleep quality and disturbances over the last month (Buysse et al., 1989). 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).

***Physical condition and aerobic capacity.*** The Six-Minute Walk Test (TM6 6MWT) (Enright & Sherrill, 1998) took place in an indoor corridor of the addiction medicine department. Two cones indicate the length of the walkway. Subjects are instructed to walk fast back and forth around the cones during 6 min, without running or jogging. Resting is allowed, if necessary, but walking has to be resumed as soon as the subject are able to do so. The total distance walked in 6 min was recorded. The TM6 score used was the mean value of two TM6 measurements, taken at least 20 minutes apart the same day.

***Physical activity profile.*** Usual physical activity level was evaluated before the intervention with the Ricci and Gagnon weekly physical activity level questionnaire (RG) (Laureyns & Séné, 2011). RG is an 8-items self-administered questionnaire recommended by the French health authorities measuring a score-based physical activity profile, the higher was the score, the greater was the level of physical activity: inactive (<18), active (18-35), or very active (>35) (Assurance Maladie, 2016; Laureyns & Séné, 2011).

## INTERVENTION

- ***APA***

The APA program was designed to be gradual in order to minimize failure and promote motivational engagement. Sessions were conducted in groups of 2 to 4 sAUD patients to encourage exchanges between patients and sharing of experiences. Each supervised session was delivered by physical activity teachers who were specially trained to coach individuals with physical or psychological limitations to physical activity. The physical activity sessions duration and frequency, and the types of physical activity used were similar to those in the sAUD literature, using different kinds of aerobic exercises, from low to moderate intensity (Hallgren et al., 2017b). They met clinical guidelines for patients with severe mental illness that propose that the “intervention consists of 2-3 sessions of supervised aerobic and/or aerobic and resistance training exercise a week of 45-60 minutes duration of moderate (to vigorous) intensity” (Stubbs et al., 2018 for a review). As recommended, we avoided high-intensity exercise, which has been associated with negative affective states and lower pleasure during exercise in impulsive and sedentary individuals, causing an increase in the dropout rate (Cabé et al., 2021; Costa et al., 2019). This kind of exercise could also mimic the brain effects of alcohol drinking on the reward circuit and increase vulnerability to substance abuse and excessive exercise (Hausenblas et al., 2017; Lynch et al., 2013).

During the first week of the residential program, APA sAUD patients benefited from very early sessions focused on body reappropriation and well-being: two relaxation sessions including 10 minutes of relaxation breathing and 30 minutes of progressive muscle relaxation (Louvardi et al., 2021) administered in the form of a digital soundtrack recorded by a trained relaxation physician. The purpose of these early sessions was to promote adherence to the APA program.

During the second week, APA sAUD patients received three supervised and personalized aerobic exercise sessions of gradual intensity. Each aerobic training sessions lasted one hour with a warm-up time and a cool-down and debriefing time (fifteen minutes each). Aerobic exercise focused on cardio, strength and balance including stationary cycling (cycle ergometer Bike 500 Domyos), body-circuit method exercises involving all muscle groups, and balance exercises for 30 minutes. Intensity was increased gradually at a patient-determined pace in order to maximize participation and involvement in the activity.

During the third week, APA sAUD patients performed a session of APA in autonomy. They could use a written practical guide allowing them to choose among ten different activities according to their capacities and desires. This session was proposed to promote empowerment in the practice of physical activity. Then two supervised and personalized aerobic exercise sessions of gradual intensity were performed.

APA sessions were always scheduled to fit in with existing clinical activities. APA sAUD patients were also granted a free but non-personalized and non-supervised access to the physical activity room only during the second and third week of the residential program, monitored using a logbook.

- ***FPA***

FPA sAUD patients did not benefit from supervised sessions but were encouraged by clinicians to practice regular physical activity delivered by physical activity teachers. FPA sAUD patients were granted a free but non-personalized and non-supervised access to the physical activity room only during the second and third week of the residential program, monitored using a logbook.

## **STATISTICAL ANALYSES**

Given the sample size and the fact that data were normally distributed according to Shapiro Wilk tests, we conducted parametric tests for all analyses. First, we described sAUD patients and compared APA *versus* FPA on baseline measures such as demographics, physical activity level, BMI and alcohol-related variables using Student's t-tests or Chi-square tests and Yates correction. Second, to examine the effect of intervention, we conducted repeated measures analyses of variance (ANOVAs) using impulsivity, anxiety/depression, self-esteem, craving, motivation to practice physical activity, sleep, and physical condition levels in pre-intervention and postintervention assessments as repeated variables. The intervention group (APA *versus* FPA) was used as between-subject factors. When an interaction effect between the repeated-measure and the group was significant, post-hoc tests (Tukey's tests) were conducted to assess changes (pre *versus* post changes) for each group and group difference (APA *versus* FPA) at each time point. Finally, we compared the total time spent to exercise and the number of exercise sessions in the two groups using Student's t-tests. Statistical analyses were performed using JAMOVI (R Core Team, 2019; The jamovi project, 2020). Significance threshold was set at  $p < 0.05$ .

## **RESULTS**

### **BASELINE MEASURES**

No effect of group (APA *versus* FPA) was observed for age, gender, and usual physical activity level (Table 1). Regarding usual physical practice level there was no effect of group (APA *versus* FPA) ( $\chi^2=2.815$ ,  $p=0.245$ ). 40% of APA patients and 30,4% of FPA patients were sedentary (inactive category), 52.5% of APA patients and 69.6% of FPA patients were in the

active category. Only 7.5% of the APA patients and no FPA patients were in the very active category.

- INSERT TABLE 1 HERE -

Table 1 – sAUD patients characteristics

	<b>APA (N=40)</b>	<b>FPA (N=24)</b>	<b>T</b>	<b>p</b>
<b>Age (years)</b>	47.00 (±10.33)	43.92 (±12.17)	1.08	0.284
<b>Sex (M/F)</b>	30/10	17/7	Chi2=0.005	0.942
<b>Education (years of schooling)</b>	12.00 (±3.10)	11.23 (±1.824)	1.07	0.289
<b>Usual physical activity level (RG)</b>	20.25 (±8.04)	21.09 (±8.42)	-0.39	0.697
<b>BMI</b>	24.21 (±4.04)	25.44 (±4.81)	-1.09	0.280
<b>Duration of AUD (number of years)</b>	19.8 (±9.86)	16.46 (±8.77)	1.32	0.193
<b>Mean daily alcohol consumption (units)</b>	19.23 (±8.45)	22.42 (±11.50)	-1.27	0.207
<b>Number of previous detoxifications</b>	2.63 (±1.66)	2.21 (±1.53)	1.00	0.321

mean (±SD); APA: Adapted Physical Activity; FPA: Free Physical Activity; RG: Ricci-Gagnon; BMI: Body Mass Index.

Significance threshold set at  $p \leq 0.05$ . Data were analyzed using independent 2-sample *t*-tests, except for sex for which a Yates corrected Chi2 test was used.

#### **DROPOUT RATE AND PHYSICAL ACTIVITY LEVEL DURING INTERVENTION**

The dropout rate in the APA group was 23.1%, compared to 31.4% in the FPA group. This distribution was not significantly different (Chi2=0.382,  $p=0.536$ ).

APA sAUD patients performed 303 minutes (±59,1) of physical activity on average during the protocol. This was significantly higher than FPA sAUD patients who performed 117 minutes

( $\pm 182.2$ ) of physical activity on average ( $T=5.98, p<0.001$ ). There was no significant difference between the number of AP sessions (APA  $5.05\pm 0.99$  versus FPA  $3.79 \pm 5.06$ ;  $T=1.53, p=0.130$ ) but the APA sessions were significantly longer (APA  $60.0\pm 0.00$  minutes versus FPA  $13.0 \pm 16.39$  minutes;  $T=18.26, p<0.001$ ).

## **EFFECT OF INTERVENTION**

### **Impulsivity**

For all the impulsivity facets (UPPS negative urgency, UPPS positive urgency, UPPS lack of premeditation, UPPS lack of perseverance, UPPS sensation seeking), the repeated measures ANOVA showed a significant effect of intervention, indicating a decrease in the impulsivity level (i.e., an improvement), but no significant group effect (Table 2). For UPPS positive urgency and UPPS lack of premeditation only, there was also a significant effect of interaction between the repeated measure and the group (Table 2). Post-hoc comparisons showed that UPPS positive urgency significantly decreased during the intervention in both groups ( $p=0.045$  and  $p<0.001$  respectively) (Figure 3). Post-hoc tests did not reveal any other significant difference.

### **Psychoaffective measures**

For the HAD anxiety and depression scales, and for the Rosenberg self-esteem questionnaire, the repeated measures ANOVA showed a significant effect of intervention indicating, an improvement of the psychoaffective status, but no significant group effect (Table 2). For the HAD anxiety scale only, there was also a significant effect of interaction (Table 3). Post-hoc

comparisons indicated that anxiety significantly decreased during the intervention in both groups ( $p < 0.001$  each) (Figure 3). Post-hoc tests did not reveal any other significant difference.

### **Craving**

Regarding the Obsessive craving and Compulsive craving, the repeated measures ANOVA showed a significant effect of intervention, indicating a reduction of the craving level (Table 2), but not a significant effect of group or interaction.

### **Motivation to practice physical activity**

The repeated measures ANOVA did not show any overall significant effect of intervention for the intrinsic motivation, extrinsic motivation and amotivation (Table 2). For intrinsic motivation, there was also a significant group effect. In addition, for the intrinsic and extrinsic motivation, there was a significant effect of interaction (Table 2). Post-hoc comparisons revealed that intrinsic motivation and extrinsic motivation was significantly higher in APA group compared to FPA group after the intervention ( $p < 0.001$  and  $p = 0.027$  respectively) (Figure 3). Post-hoc tests did not show any other significant difference.

### **Sleep quality**

The repeated measures ANOVA showed a significant effect of intervention on the PSQI total score (Table 2), indicating an improvement of sleep quality in both groups. There was neither a group effect nor an interaction effect on the PSQI total score.

### **Physical condition**

Regarding the distance walked by the sAUD patients in the 6MWT, the repeated measures ANOVA showed a significant effect of intervention, highlighting an improvement of the physical status (Table 2). There was neither a group effect nor an interaction effect. there were no adverse events directly related to the physical activity sessions.

- INSERT TABLE 2 HERE -

Table 2 – Results and performance of sAUD patients at the pre- and post-intervention assessments of the APAddicto program, and repeated measures analysis of variance with scores and performance in pre and post assessments as repeated measure, and the intervention (APA versus FPA) as group factor.

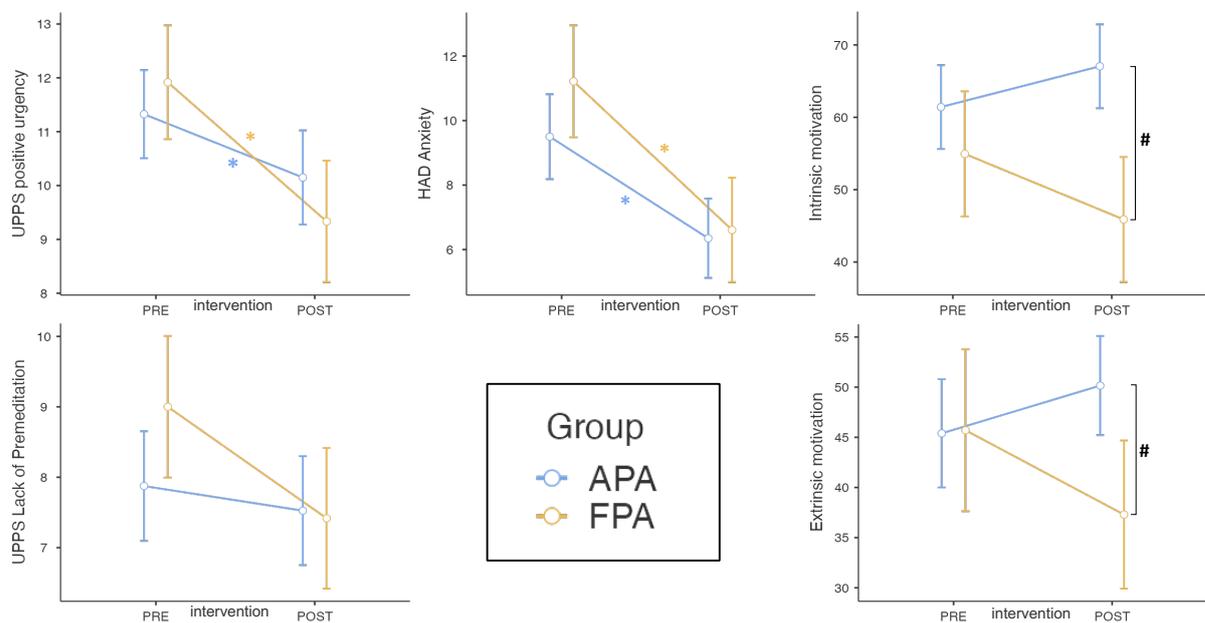
		PRE		POST		Repeated measure		Group		Repeated measure*Group	
		APA (N=40)	FPA (N=24)	APA (N=40)	FPA (N=24)	F	p	F	p	F	p
Impulsivity UPPS	Negative urgency	11.38 (±2.98)	12.63 (±3.20)	9.65 (±2.27)	10.58 (±3.27)	<b>23.356*</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.980	0.089	0.165	0.686
	Positive urgency	11.33 (±2.60)	11.92 (±2.59)	10.15 (±2.74)	9.33 (±2.81)	<b>27.620*</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.036	0.850	<b>2.880*</b>	<b>0.016</b>
	Lack of premeditatio	7.88 (±2.23)	9.00 (±2.81)	7.53 (±2.53)	7.42 (±2.30)	<b>11.550*</b>	<b>0.001</b>	0.804	0.373	<b>4.700*</b>	<b>0.034</b>
	Lack of perseverance	8.16 (±2.71)	7.71 (±2.61)	6.67 (±2.18)	6.54 (±2.11)	<b>17.147*</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.298	0.587	0.251	0.618
	Sensation seeking	10.40 (±3.08)	10.63 (±3.00)	10.10 (±2.96)	9.33 (±3.68)	<b>6.150*</b>	<b>0.016</b>	0.132	0.718	2.390	0.128
Psychoaffective	Anxiety	9.50 (±3.96)	11.22 (±4.51)	6.35 (±3.91)	6.58 (±3.76)	<b>57.380*</b>	<b>&lt;0.001</b>	1.150	0.288	<b>2.030*</b>	<b>0.008</b>
	Depression	8.33 (±4.23)	8.57 (±4.63)	4.10 (±2.74)	4.21 (±3.35)	<b>49.292*</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.054	0.817	0.010	0.920
	Self-esteem	26.73 (±5.73)	24.96 (±5.71)	31.02 (±5.23)	30.04 (±5.68)	<b>38.295*</b>	<b>&lt;0.001</b>	1.270	0.264	0.267	0.607
Craving	Obsessive	10.65 (±4.49)	10.58 (±4.66)	3.40 (±3.61)	3.25 (±2.85)	<b>117.812*</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.019	0.891	0.004	0.951
	Compulsive	13.08 (±3.79)	14.17 (±3.21)	4.20 (±4.97)	3.21 (±3.73)	<b>179.720*</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.005	0.941	1.980	0.164
Motivation	Intrinsic	61.42 (±17.23)	51.00 (±21.59)	66.20 (±16.23)	45.16 (±20.24)	0.377	0.542	<b>9.980*</b>	<b>0.003</b>	<b>6.936*</b>	<b>0.011</b>
	Extrinsic	45.40 (±18.10)	42.15 (±14.86)	49.50 (±15.91)	36.74 (±12.95)	0.519	0.474	2.610	0.112	<b>6.770*</b>	<b>0.012</b>
	Amotivation	9.42 (±5.62)	9.55 (±6.46)	6.97 (±3.36)	8.90 (±5.24)	3.240	0.078	0.193	0.662	1.660	0.204
Sleep	Sleep complaint	11.31 (±4.35)	12.81 (±4.47)	8.28 (±4.30)	8.23 (±4.76)	<b>36.360*</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.475	0.493	1.170	0.284
Physical	6MWT distance	593.02 (±94.97)	571.58 (±78.37)	660.09 (±84.06)	608.94 (±138.16)	<b>24.55*</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.20	0.143	2.44	0.124

mean ( $\pm$ SD); APA: Adapted Physical Activity; FPA: Free Physical Activity; Motivation=SMS, Depression=HAD-D, Anxiety=HAD-A, Craving obsessive and compulsive=OCDS, Sleep complaint=Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) total score

**\* and bold:** significance threshold set at  $p < 0.05$ . Data were analyzed using repeated measures ANOVAs with scores and performance in pre-intervention and post-intervention assessments as repeated variables, and the groups (APA versus FPA) as between-subject factors.

- INSERT FIGURE 3 HERE -

Figure 3 - Results for variables with a significant effect of interaction between the repeated measure and the group.



APA: Adapted Physical Activity; FPA: Free Physical Activity

# Significant difference between group in post-intervention assessment

\* Significant difference in APA group between pre- and post-intervention assessments

\* Significant difference in FPA group between pre- and post-intervention assessments

## DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first to evaluate the effect of a personalized and supervised physical activity program proposed to sAUD patients at treatment entry. This study confirms the feasibility and the acceptability of physical activity as an adjunctive treatment in this population, as early as the withdrawal phase. Moreover, a nonspecific positive effect of the

intervention on all the variables investigated was observed. Regarding adapted physical activity specifically, this program improved certain facet of impulsivity (positive urgency and lack of premeditation), anxiety, and motivation to engage in physical activity, compared to unsupervised physical activity.

### **Nonspecific effect of the intervention**

Both physical interventions contribute to an improvement of physical activity practice, psychopathological and alcohol-related variables. More precisely, we confirmed the effect of physical activity on physical condition (Hallgren et al., 2017b), depression (Ashdown-Franks et al., 2019; Hallgren et al., 2017b; Stubbs et al., 2018), impulsivity (Evren et al., 2012; Kozak et al., 2019), sleep quality (Giesen et al., 2015; Laniepce et al., 2020; Stoutenberg et al., 2016), self-esteem (Stoutenberg et al., 2016), and craving (Hallgren et al., 2021; Jamurtas et al., 2014; Ussher et al., 2004). This could be explained by the effect of short-term abstinence or behavioral and pharmacotherapy therapy. We cannot exclude an additional overall effect of physical activity, which would be common to the two interventions. However, it seems unlikely that the short time spent to exercise in the physical activity group would provide such results (117 min on average in 3 weeks). The clinical recommendations for patients with severe mental illness suggest at least 2 sessions of moderate intensity supervised aerobic and/or aerobic and resistance training exercise of at least 45 minutes duration every week (Cabé et al., 2021; Stubbs et al., 2018 for reviews). Concerning craving, the temporality of the assessment should be taken into consideration. Most of the studies assessed craving within 15 minutes after exercise (Hallgren et al., 2021; Jamurtas et al., 2014; Taylor et al., 2013; Ussher et al., 2004). Only one program was similar to ours but it lasted 12 weeks (Brown et al., 2016).

## **Feasibility and acceptability**

Our findings highlight the safety, feasibility and acceptability of an adapted and personalized physical activity program proposed very early after alcohol drinking cessation to sAUD inpatients. The dropout rate was lower in the APA and FPA groups compared to 40.3% in AUD groups in a recent meta-analysis (Hallgren et al., 2017a). This greater adherence in our study may be explained by hospital setting. Second, this excellent dropout rate points to the specific value of adaptation and supervision of physical activity (Hallgren et al., 2017b). No protocol abandonment was made at the patient's request. They were due to early discharge from hospital or to constraints that appeared during the program. This confirms the interest of physical activity in the treatment of sAUD inpatients.

## **Beneficial effect of APA compared to FPA**

### *Impulsivity and anxiety*

As hypothesized, we found a beneficial effect of the APA intervention on impulsivity, especially for the positive urgency and lack of premeditation, compared with FPA. Impulsivity is known to be high in sAUD patients and increases the risk for initial use, development of dependence, and relapse (Evren et al., 2012; Lejuez et al., 2010; Shin et al., 2012). Regular physical activity has been successfully used in attention deficit hyperactivity disorder characterized by a high impulsivity (Abramovitch et al., 2013; Christiansen et al., 2019).

We also observed a beneficial effect of the APA intervention on anxiety compared with FPA. A recent review examined the efficacy of physical activity across numerous classes of mental disorders, including alcohol and substance use disorder (Ashdown-Franks et al., 2019). Physical activity had a significant positive effect on symptoms of anxiety and few side effects (Stubbs et al., 2018 for a review).

Interestingly, in our study, APA favored emotion regulation (anxiety and positive urgency) and reduced lack of premeditation. This suggests that they could be a relevant tool for relapse prevention. Indeed, these facets of impulsivity are associated with the risk of problematic alcohol use and the frequency of consumption, respectively (Berg et al., 2015; Kozak et al., 2019), while anxiety is known to be a risk factor for AUD relapse due to maladaptive coping strategies (Cottencin, 2009; Schuckit & Hesselbrock, 2004).

#### *Motivation to practice physical activity*

Hospitalization for alcohol withdrawal is a critical period for learning new lifestyle habits (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012) and removes some of the motivational barriers to physical activity (type of exercise, timing, transportation/equipment issues, cost), as well as social (need for accountability and unsupportive relations) and emotional barriers (fear, guilt, shame, negative affect, laziness) (Abrantes et al., 2011; Sari et al., 2017). In addition, supervision was found to be crucial in increasing patient engagement in physical activity sessions (Hallgren et al., 2017b). For these reasons, we assumed that an APA program proposed early during inpatient AUD treatment could improve patient motivation to practice physical activity as opposed to a free and unsupervised access to a physical activity room (i.e., FPA). Our results showed that while both FPA and APA groups had a similar pre-intervention level of motivation to practice physical activity, patients included in the APA group had higher level of motivation (intrinsic and extrinsic) than those in the FPA group after the intervention. It is particularly interesting clinically as it has been reported previously that these self-determined forms of motivation have been associated with enhanced psychological functioning (greater persistence, learning, performance), and increased positive consequences (Pelletier et al., 1995).

This higher level of intrinsic and extrinsic motivation in the APA group after the intervention may be related to the supervision of the APA sessions. Specialized physical activity teachers ensured at each session that the physical activity meets the patients' expectations (improve their health, to be an accomplishment, to make them feel stronger, be physically fit) (Abrantes et al., 2011; Stoutenberg et al., 2015). Supervision prevented patients from making mistakes in their physical activity sessions: inappropriate intensity or frequency, misuse of equipment, etc. The choice of adapted exercises in the APA sessions, taking into account the needs and desires of the patients, was able to promote motivation by increasing the perception of competence and self-determination (Pelletier et al., 1995). These are two important determinants of motivation, as are the interpersonal behaviors fostered by supervised group physical activity. Supervision has also made it possible to overcome certain obstacles to physical activity practice (self-esteem, anxiety/depression, impulsivity and, for some of the more severe patients, the possible presence of cognitive disorders (Cabé et al., 2021; Sari et al., 2017)). sAUD patients require specific supervision because feelings of fatigue, lack of perseverance and self-defeating thoughts demand alter motivation to exercise (Cabé et al., 2021; Costa et al., 2019; Hallgren et al., 2017b). The supervision offered in the APA group allowed for more and longer physical activity sessions. In a virtuous circle, this may have contributed to increased motivation to be physically active. To sum up, APA patients were able to benefit from supervision and physical activity personalization, specific social support, and a positive effect of the group of patients. This can't be achieved with unsupervised access to a physical activity room. sAUD patients in the FPA group were probably not able to overcome social and emotional barriers to practice physical activity, as well as some of the structural barriers which did not allow their motivation to increase significantly (Abrantes et al., 2011; Sari et al., 2017)(Hallgren et al., 2017b; Williams, 2008).

## **Methodological considerations**

Conducting the sessions during an inpatient treatment allowed us to maintain high comparability between the two groups (Stoutenberg et al., 2015, 2016). A residential physical activity program addresses a number of barriers to physical activity (Cabé et al., 2021 for a review).

## **Strengths, limits, and perspectives**

The APA program was only offered to severe AUD patients, so our results could not be generalizable to all AUD patients (Lynch et al., 2013). We expected that the proportion of sedentary patients would be higher, our exclusion criteria may have led us to recruit the least sedentary sAUD patients. Furthermore, we could not examine the effect of gender in our study because the number of women was too small for a subgroup analysis. (Lynch et al., 2017).

Further studies are required to differentiate the effects of withdrawal from the effects of PA, and to conduct a longitudinal experiment including an extension of the protocol to outpatients in order to examine the continuation (and modality) of physical activity in real-world conditions and its effect on the relapse rate (Brown et al., 2016; Hallgren, Andersson, et al., 2018; National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012).

## **CONCLUSION**

APAddicto is a protocol that aimed at using APA as an adjunctive treatment of sAUD, proposed early after detoxification during a residential alcohol withdrawal treatment. In this context, APA seems beneficial to reduce anxiety and impulsivity, which are major factors contributing to alcohol relapse, and to increase the motivation to practice physical activity. Thus, physical activity offered to sAUD patients should be personalized, supervised, self-selected, and should take account of multiple social, emotional, and structural barriers. Giving free access to a

physical activity room in an addiction medicine department is a relevant therapeutic option that must be accompanied by the recruitment of a specialized staff dedicated to the supervision of the sessions and to motivational coaching so that patients can gradually appropriate physical activity. It is under these conditions that physical activity can be a simple, attractive, and effective adjuvant treatment in sAUD

## AUTHORS STATEMENTS

### **Contributorship**

N.C. developed the study concept.

N.C. J.C. and A.L.P. contributed to the study design.

Testing and data collection were performed by N.C., L.T.

N.C. performed the data analysis and interpretation under the supervision of A.L.P and S.S.

N.C. drafted the paper, and A.L.P., J.C., A.L. and S.S. provided critical revisions.

All authors had full access to all of the study data and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data.

All authors approved the final version of the paper for submission.

The lead author affirms that this manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

### **Competing interest and funding**

All authors declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

This study was funded by the Institut Universitaire de France (IUF). The views and opinions expressed therein are those of the authors and do not necessarily reflect those of the IUF. The funder played no role in the study design, in the collection, analysis or interpretation of the data,

in the writing of the paper or in the decision to submit the article for publication. All authors were independent from the funders.

### **Data sharing**

Reasonable requests for patient level data should be made to the corresponding author and will be considered by the authors. Consent for data sharing was not obtained but the presented data are anonymized, and risk of identification is low.

### **Ethical approval**

A favorable ethical decision was obtained from the Local Ethical Committee for Health Research (CLERS) of the University Hospital of Caen on March 21, 2019 (Protocol number CLERS CHU CAEN N°99). All sAUD patients provided written informed consent to participate in the trial.

### **Patient and Public involvement**

Patient and members of the public were involved in the design of the trial. We received input from patients who suffered from AUD and sAUD concerning the modalities of AP proposed, their location, their precocity. We benefit from a partnership with the City of Caen through the "Sport sur ordonnance" (i.e., physical activity on medical prescription) program, which began before the protocol was developed. We carefully assessed the burden of the trial interventions on patients. We intend to disseminate the main results to trial participants and will seek patient and public involvement in the development of an appropriate method of dissemination. The

protocol's methodology has already been presented at public conferences organized for the beneficiaries of "Sport sur ordonnance".

### **Acknowledgement**

We thank the patients of the addiction medicine department in the Caen Normandy University Hospital for their valuable contribution to this study, whether it was the patients whose input helped shape the protocol, those who agreed to participate in "Sport sur ordonnance", or those who participated in the protocol itself. We thank the people and institutions involved in the "Sport sur ordonnance" program in Caen.

We also thank Clément Doguet, Quentin Jardin, Lisa Flaquerho, Lisa Destres, Aude Barreau et Camille Mongodin for their valuable contribution to the management of the study and insightful advice throughout the trial; Pascale Leconte for having made it possible to create this bridge between the UFR STAPS and the Addiction medicine department, Antoine Desvergée for his insightful advice regarding the evaluation of physical condition and limitations.

## REFERENCES

- Abramovitch, A., Goldzweig, G., & Schweiger, A. (2013). Correlates of physical activity with intrusive thoughts, worry and impulsivity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A cross-sectional pilot study. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, *50*(1), 47–54.
- Abrantes, A. M., Battle, C. L., Strong, D. R., Ing, E., Dubreuil, M. E., Gordon, A., & Brown, R. A. (2011). Exercise preferences of patients in substance abuse treatment. *Mental Health and Physical Activity*, *4*(2), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2011.08.002>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders: DSM 5* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Anton, R. F., Moak, D. H., & Latham, P. (1995). The Obsessive Compulsive Drinking Scale: A Self-Rated Instrument for the Quantification of Thoughts about Alcohol and Drinking Behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *19*(1), 92–99. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01475.x>
- Ashdown-Franks, G., Firth, J., Carney, R., Carvalho, A. F., Hallgren, M., Koyanagi, A., Rosenbaum, S., Schuch, F. B., Smith, L., & Solmi, M. (2019). Exercise as Medicine for Mental and Substance Use Disorders: A Meta-review of the Benefits for Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes. *Sports Medicine*, 1–20.
- Assurance Maladie. (2016). *Questionnaire ricci & gagnon, test d'auto-évaluation de l'activité*. [https://www.ameli.fr/sites/default/files/questionnaire-activite-physique\\_cpam-haute-savoie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/questionnaire-activite-physique_cpam-haute-savoie.pdf)
- Berg, J. M., Latzman, R. D., Bliwise, N. G., & Lilienfeld, S. O. (2015). Parsing the heterogeneity of impulsivity: A meta-analytic review of the behavioral implications of the UPPS for psychopathology. *Psychological Assessment*, *27*(4), 1129–1146. <https://doi.org/10.1037/pas0000111>
- Billieux, J., Rochat, L., Ceschi, G., Carré, A., Offerlin-Meyer, I., Defeldre, A.-C., Khazaal, Y., Besche-Richard, C., & Van der Linden, M. (2012). Validation of a short French version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Comprehensive Psychiatry*, *53*(5), 609–615.
- Brière, N. M., Vallerand, R. J., Blais, M. R., & Pelletier, L. G. (1995). Development and validation of a scale on intrinsic and extrinsic motivation and lack of motivation in sports: The Scale on Motivation in Sports. *International Journal of Sport Psychology*, 465–489.
- Brown, R. A., Prince, M. A., Minami, H., & Abrantes, A. M. (2016). An exploratory analysis of changes in mood, anxiety and craving from pre- to post-single sessions of exercise, over 12 weeks, among patients with alcohol dependence. *Mental Health and Physical Activity*, *11*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2016.04.002>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193–213.
- Cabé, N., Lanièce, A., & Pitel, A. L. (2021). Physical activity: A promising adjunctive treatment for severe alcohol use disorder. *Addictive Behaviors*, *113*, 106667. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106667>
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports (Washington, D.C.: 1974)*, *100*(2), 126–131.
- Christiansen, L., Beck, M. M., Bilenberg, N., Wienecke, J., Astrup, A., & Lundbye-Jensen, J. (2019). Effects of Exercise on Cognitive Performance in Children and Adolescents with ADHD: Potential Mechanisms and Evidence-based Recommendations. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(6), 841. <https://doi.org/10.3390/jcm8060841>
- Costa, K. G., Cabral, D. A., Hohl, R., & Fontes, E. B. (2019). Rewiring the Addicted Brain

- Through a Psychobiological Model of Physical Exercise. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 600. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00600>
- Cottencin, O. (2009). Dépressions sévères et addictions. *L'Encéphale*, 35, S264–S268. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(09\)73483-9](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(09)73483-9)
- Deci, E. L., & Ryan, R. M. (1985). *Intrinsic motivation and self-determination in human behavior*. Plenum.
- Enright, P. L., & Sherrill, D. L. (1998). Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 158, 1384–1387.
- Evren, C., Durkaya, M., Evren, B., Dalbudak, E., & Cetin, R. (2012). Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug and Alcohol Review*, 31(1), 81–90. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2011.00303.x>
- Georgakouli, K., Manthou, E., Georgoulas, P., Ziaka, A., Fatouros, I. G., Mastorakos, G., Koutedakis, Y., Theodorakis, Y., & Jamurtas, A. Z. (2017). Exercise training reduces alcohol consumption but does not affect HPA-axis activity in heavy drinkers. *Physiology & Behavior*, 179, 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.07.003>
- Giesen, E. S., Deimel, H., & Bloch, W. (2015). Clinical Exercise Interventions in Alcohol Use Disorders: A Systematic Review. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 52, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.12.001>
- Hallgren, M., Andersson, V., Ekblom, Ö., & Andréasson, S. (2018). Physical activity as treatment for alcohol use disorders (FitForChange): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2435-0>
- Hallgren, M., Herring, M. P., Vancampfort, D., Hoang, M. T., Andersson, V., Andreasson, S., & Abrantes, A. M. (2021). Changes in craving following acute aerobic exercise in adults with alcohol use disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 142, 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.08.007>
- Hallgren, M., Vancampfort, D., Giesen, E. S., Lundin, A., & Stubbs, B. (2017a). Exercise as treatment for alcohol use disorders: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 51(14), 1058–1064. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096814>
- Hallgren, M., Vancampfort, D., Giesen, E. S., Lundin, A., & Stubbs, B. (2017b). Exercise as treatment for alcohol use disorders: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 51(14), 1058–1064. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096814>
- Hallgren, M., Vancampfort, D., Lundin, A., Andersson, V., & Andréasson, S. (2018). New steps for treating alcohol use disorder: The emerging importance of physical exercise. *Psychopharmacology*, 235(9), 2771–2773. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5002-9>
- Hausenblas, H. A., Schreiber, K., & Smoliga, J. M. (2017). Addiction to exercise. *BMJ*, j1745. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1745>
- Jamurtas, A. Z., Zourbanos, N., Georgakouli, K., Georgoulas, P., & Manthou, E. (2014). Beta Endorphin and Alcohol Urge Responses in Alcoholic Patients Following an Acute Bout of Exercise. *Journal of Addiction Research & Therapy*, 05(03). <https://doi.org/10.4172/2155-6105.1000194>
- Jensen, K., Nielsen, C., Ekstrøm, C. T., & Roessler, K. K. (2018). Physical exercise in the treatment of alcohol use disorder (AUD) patients affects their drinking habits: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Public Health*, 1403494818759842.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, 59, 29–53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis.

- The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773.
- Kozak, K., Lucatch, A. M., Lowe, D. J. E., Balodis, I. M., MacKillop, J., & George, T. P. (2019). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: Implications for treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 71–91. <https://doi.org/10.1111/nyas.13977>
- Laniepce, A., Cabé, N., André, C., Bertran, F., Boudehent, C., Lahbairi, N., Maillard, A., Mary, A., Segobin, S., Vabret, F., Rauchs, G., & Pitel, A.-L. (2020). The effect of alcohol withdrawal syndrome severity on sleep, brain and cognition. *Brain Communications*, 2(2), fcaa123. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa123>
- Laureyns, F., & Séné, J. M. (2011). *Test d'autoévaluation. D'après Ricci J. et Gagnon L.* Cliniprospport. [https://www.ameli.fr/sites/default/files/questionnaire-activite-physique\\_cpam-haute-savoie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/questionnaire-activite-physique_cpam-haute-savoie.pdf)
- Lejuez, C. W., Magidson, J. F., Mitchell, S. H., Sinha, R., Stevens, M. C., & de Wit, H. (2010). Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34(8), 1334–1345. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01217.x>
- Linke, S. E., & Ussher, M. (2015). Exercise-based treatments for substance use disorders: Evidence, theory, and practicality. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 41(1), 7–15. <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.976708>
- Louvardi, M., Chrousos, G., No author, N. author, & Darviri, C. (2021). The Effect of Stress Management Techniques on Persons with Addictive Behaviors: A Systematic Review. *Materia Socio Medica*, 33(3), 213. <https://doi.org/10.5455/msm.2021.33.213-218>
- Lynch, W. J., Peterson, A. B., Sanchez, V., Abel, J., & Smith, M. A. (2013). Exercise as a novel treatment for drug addiction: A neurobiological and stage-dependent hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1622–1644. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.011>
- Lynch, W. J., Robinson, A. M., Abel, J., & Smith, M. A. (2017). Exercise as a Prevention for Substance Use Disorder: A Review of Sex Differences and Neurobiological Mechanisms. *Current Addiction Reports*, 4(4), 455–466. <https://doi.org/10.1007/s40429-017-0178-3>
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2012). *Principles of drug addiction treatment: A research-based guide (third edition)*.
- Pelletier, L. G., Tuson, K. M., Fortier, M. S., Vallerand, R. J., Brière, N. M., & Blais, M. R. (1995). Toward a New Measure of Intrinsic Motivation, Extrinsic Motivation, and Amotivation in Sports: The Sport Motivation Scale (SMS). *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 17(1), 35–53. <https://doi.org/10.1123/jsep.17.1.35>
- Roessler, K. K., Bilberg, R., Nielsen, A. S., Jensen, K., Ekstrøm, C. T., & Sari, S. (2017). Exercise as adjunctive treatment for alcohol use disorder: A randomized controlled trial. *PLoS One*, 12(10), e0186076.
- Rosenberg, M. (1965). *Society and the adolescent self-image* (NJ: Princeton University Press).
- Sari, S., Muller, A. E., & Roessler, K. K. (2017). Exercising alcohol patients don't lack motivation but struggle with structures, emotions and social context—A qualitative dropout study. *BMC Family Practice*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0606-4>
- Schuckit, M. A., & Hesselbrock, V. (2004). Alcohol Dependence and Anxiety Disorders: What Is the Relationship? *FOCUS*, 2(3), 440–453. <https://doi.org/10.1176/foc.2.3.440>
- Shin, S. H., Hong, H. G., & Jeon, S.-M. (2012). Personality and alcohol use: The role of impulsivity. *Addictive Behaviors*, 37(1), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.09.006>

- Stoutenberg, M., Rethorst, C. D., Lawson, O., & Read, J. P. (2016). Exercise training – A beneficial intervention in the treatment of alcohol use disorders? *Drug and Alcohol Dependence*, *160*, 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.019>
- Stoutenberg, M., Warne, J., Vidot, D., Jimenez, E., & Read, J. P. (2015). Attitudes and preferences towards exercise training in individuals with alcohol use disorders in a residential treatment setting. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *49*, 43–49.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Hallgren, M., Firth, J., Veronese, N., Solmi, M., Brand, S., Cordes, J., Malchow, B., Gerber, M., Schmitt, A., Correll, C. U., De Hert, M., Gaughran, F., Schneider, F., Kinnafick, F., Falkai, P., Möller, H.-J., & Kahl, K. G. (2018). EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: A meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *54*, 124–144. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.004>
- Taylor, A. H., Oh, H., & Cullen, S. (2013). Acute effect of exercise on alcohol urges and attentional bias towards alcohol related images in high alcohol consumers. *Mental Health and Physical Activity*, *6*(3), 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2013.09.004>
- Ussher, M., Sampuran, A. K., Doshi, R., West, R., & Drummond, D. C. (2004). Acute effect of a brief bout of exercise on alcohol urges. *Addiction*, *99*(12), 1542–1547. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00919.x>
- Vallieres, E. F., & Vallerand, R. J. (1990). Traduction et validation Canadienne-Française de l'échelle de l'estime de soi de Rosenberg. *International Journal of Psychology*, *305*–316.
- Vancampfort, D., Sánchez, C. P. R., Hallgren, M., Schuch, F., Firth, J., Rosenbaum, S., Van Damme, T., & Stubbs, B. (2021). Dropout from exercise randomized controlled trials among people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*, *282*, 996–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.003>
- Volkow, N. D., & Boyle, M. (2018). Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *American Journal of Psychiatry*, *175*(8), 729–740. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101174>
- Wang, D., Wang, Y., Wang, Y., Li, R., & Zhou, C. (2014). Impact of physical exercise on substance use disorders: A meta-analysis. *PloS One*, *9*(10), e110728.
- Williams, D. M. (2008). Exercise, affect, and adherence: An integrated model and a case for self-paced exercise. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, *30*(5), 471–496.
- World Health Organization, Management of Substance Abuse Team, & World Health Organization. (2018). *Global status report on alcohol and health 2018*. [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>





## 4. DISCUSSION GENERALE

---



## 4.1. SYNTHÈSE DES RESULTATS

L'impulsivité s'appréhende encore difficilement dans la prise en soins addictologique, dans ses dimensions neurocognitives et psychoaffectives, mais aussi concernant ses liens avec le craving et la compulsivité qui sont relativement spécifiques des addictions. Mieux comprendre les substrats psychologiques, neuropsychologiques et cérébraux de l'impulsivité dans le TUAL, dans le cadre théorique du modèle triadique des addictions, est crucial tant sur le plan fondamental que diagnostique, pronostique, et thérapeutique. L'activité physique adaptée apparaît comme un outil thérapeutique prometteur qui pourrait cibler les dimensions de l'impulsivité dans le TUAL tout en réduisant les dommages liés à l'alcool.

Ce travail a tout d'abord permis (**étude 1**) de montrer que, dans le TUAL sévère, l'impulsivité évaluée par questionnaires est liée à l'état psychoaffectif des patients plutôt qu'à leur fonctionnement exécutif, de manière cohérente avec le modèle triadique des addictions. Il a aussi souligné la pertinence du modèle allostatique de l'addiction et la nécessité de considérer les relations impulsivité-compulsivité dans le TUAL sévère. Puis, dans le cadre théorique du modèle triadique, nous avons identifié (**étude 2**) chez des patients TUAL sévère des anomalies structurelles limitées à des régions sous-tendant les systèmes impulsif (noyau caudé) et réflexif (cervelet exécutif). L'impulsivité évaluée par questionnaires était spécifiquement liée l'intégrité structurelle du système impulsif (volume du striatum ventral), en cohérence, là encore, avec le modèle allostatique de l'addiction. Enfin, l'étude exploratoire APAddicto (**étude 3**) a confirmé la faisabilité et l'acceptabilité de l'APA comme traitement adjuvant chez des patients TUAL sévère hospitalisés. L'APA a montré des effets bénéfiques

spécifiques pour réduire l'anxiété et l'impulsivité des patients. Les autres effets identifiés n'étaient pas spécifiques mais semblaient refléter un effet bénéfique plus général du sevrage et de l'abstinence, et peut-être aussi de l'activité physique (même si cela reste à démontrer avec un groupe contrôle sans aucune activité physique). L'APA améliorerait aussi spécifiquement la motivation à pratiquer une activité physique, ce qui renforce l'idée que l'activité physique proposée aux patients TUAL sévère doit être personnalisée, supervisée, auto-sélectionnée, et doit tenir compte des multiples barrières à la pratique. Ces résultats (Figure 36) sont discutés à travers quatre parties qui détailleront les implications théoriques de cette thèse en proposant une modélisation de l'impulsivité dans le TUAL, puis d'identifier les enjeux méthodologiques propres à ce travail et aux outils utilisés, et enfin de préciser les implications cliniques de ce travail, et les perspectives de recherche immédiates qui restent ouvertes.

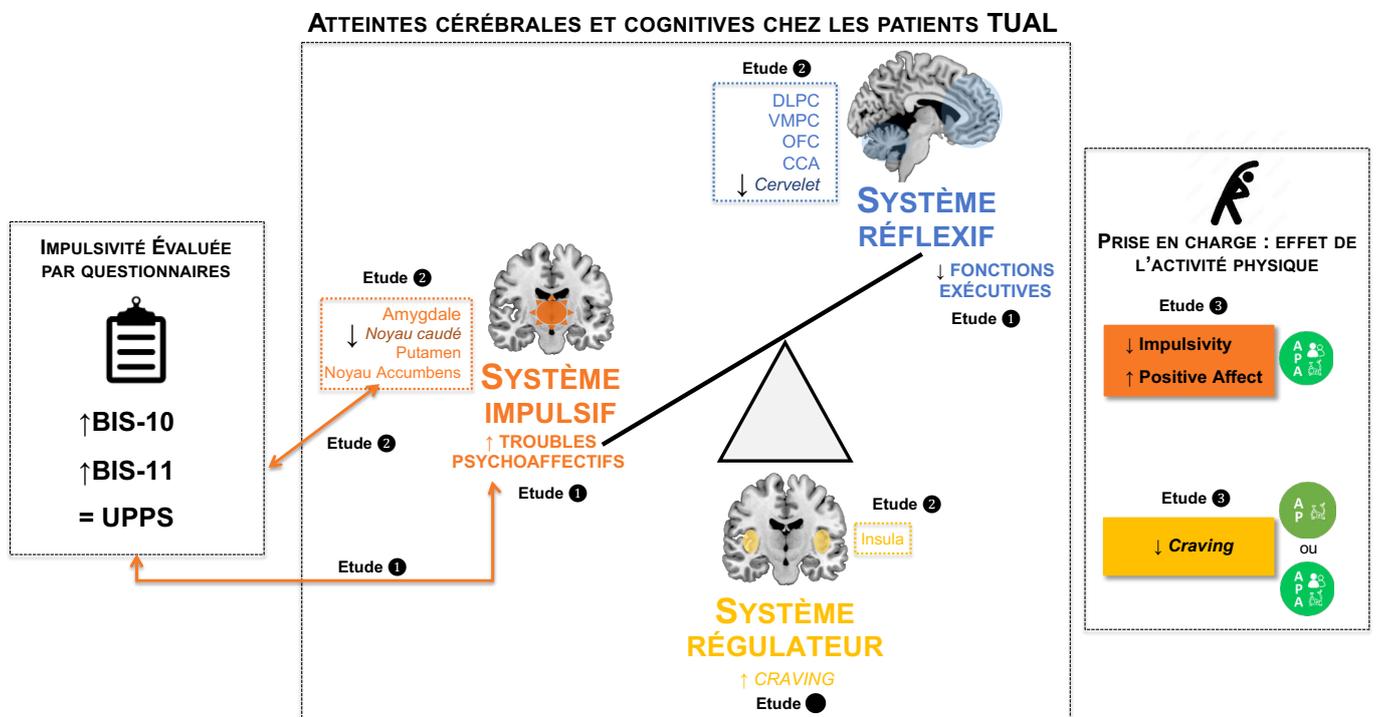


Figure 36 Synthèse des principaux résultats du travail de thèse

## 4.2. TUAL SEVERES ET IMPULSIVITE : APPORTS THEORIQUES

Le lien entre TUAL et impulsivité est largement documenté. Pourtant, en nous appuyant sur une approche multi-méthode d'évaluation de l'impulsivité, l'association entre TUAL et impulsivité n'a été que partiellement retrouvée dans les travaux de cette thèse chez des patients souffrant de TUAL sévère, sevrés en hospitalisation (**étude 1 et 2**). Les résultats soulignent toutefois une cohérence avec le modèle neurocognitif triadique des addictions (Noël et al., 2013b) : impulsivité des patients TUAL liée à leur état psychoaffectif et au volume de leur striatum ventral, et non à leur fonctionnement exécutif, et présence d'anomalies structurelles dans des régions des systèmes impulsifs et réflexifs (noyaux caudés et cervelet exécutif) tandis que l'insula et les autres régions des systèmes impulsif et réflexif étaient relativement préservées. L'**étude 3** a aussi permis d'identifier la possibilité d'une variation rapide de l'impulsivité subjective dans le contexte du sevrage d'alcool chez les patients TUAL. Dans l'ensemble, ces données invitent aussi à s'appuyer sur le modèle neurobiologique allostatique des addictions et à considérer le concept de compulsivité et ses liens avec l'impulsivité (Everitt & Robbins, 2013; Koob & Le Moal, 2008; Vollstädt-Klein et al., 2010). Une clé de lecture supplémentaire du phénomène impulsif dans le TUAL serait de rapprocher ces modèles d'impulsivité dans les addictions du modèle de la sensibilisation dans les addictions (Berridge et al., 2009; Everitt & Robbins, 2013; Koob & Le Moal, 2008; Vollstädt-Klein et al., 2010), tout en étudiant leurs influences réciproques au cours de la trajectoire du TUAL (Argyriou et al., 2018; Crews &

Boettiger, 2009; Perry & Carroll, 2008). C'est dans cette perspective intégrative que se situe la suite de cette discussion sur les apports théoriques de ce travail de thèse.

#### **4.2.1. L'IMPULSIVITE ET LE TUAL COMME UNE PATHOLOGIE DUELLE ?**

---

Dans le modèle de la sensibilisation (Berridge et al., 2009), le signal plaisir diminue lors de la progression du TUAL, et laisse place à une dysphorie lorsque les consommations s'interrompent (Koob & Volkow, 2016). À cela s'ajoute la tolérance à l'alcool et les signes de sevrage qui incitent à ritualiser des stratégies de coping (Lazarus & Folkman, 1984) par la consommation compulsive d'alcool (Everitt & Robbins, 2013; Vollstädt-Klein et al., 2010).

L'impulsivité est, elle aussi, sujette à des fluctuations au cours de la vie d'un individu, même en population générale, en fonction de son âge, qu'elle soit évaluée avec l'UPPS (Argyriou et al., 2020) ou des tâches exécutives (Bernhardt et al., 2017, 2019). Ces fluctuations pourraient contribuer à l'usage d'alcool et au TUAL (Argyriou et al., 2018). L'impulsivité paraît pouvoir intervenir dans toutes les étapes du TUAL (Crews & Boettiger, 2009; Lejuez et al., 2010; Perry & Carroll, 2008; Winstanley et al., 2010) et apparaît tout à la fois comme un déterminant, une vulnérabilité prémorbide du TUAL et comme sa conséquence (H. de Wit, 2009). Ainsi, le niveau d'impulsivité dans des modèles animaux est corrélé positivement au risque de consommation tout en étant lui-même augmenté par une consommation aigue (Winstanley et al., 2010).

Les liens complexes entre impulsivité et TUAL peuvent être explorés par le prisme de la pathologie duelle (*dual disorder*). Une pathologie duelle correspond à la co-occurrence d'un trouble psychique (trouble de la personnalité, trouble psychiatrique, troubles cognitifs) et d'un trouble addictif chez un même patient, à l'origine de processus synergiques qui amènent à une modification et une aggravation réciproques des symptômes, une diminution de l'efficacité des traitements et à l'aggravation et chronicisation de leurs évolutions (Benyamina, 2014; Maremmani et al., 2006; R. E. Meyer, 1986; Mueser et al., 1998; Stohler & Rössler, 2005). Le modèle de la pathologie duelle consisterait, ici, à considérer l'association entre un trouble de l'usage de substance (ici, le TUAL) et un trouble psychiatrique (ici, par extension, l'impulsivité). Cette approche permettrait d'ouvrir des perspectives tant sur le plan théorique que méthodologique et clinique. Il faut distinguer l'utilisation du mot *dual* en anglais dans *dual disorder* (modèle de la pathologie duelle) et *dual process* (modèle des processus doubles). La pathologie duelle peut aussi être nommée par une multiplicité d'autres termes, marquant le désir d'intégrer et d'unifier les champs pathologiques psychiatriques et addictologiques : diagnostic duel, double diagnostic, comorbidité, ou co-occurrence. Mais ces termes soulignent plus la coexistence de deux pathologies qu'une vraie interaction (Maremmani et al., 2006), comme celle que nous avons commencé à décrire dans ce travail entre l'impulsivité et le TUAL, avec une association et une forte proximité comportementale, psychologique et neurobiologique. Nous utiliserons donc préférentiellement dans le reste du manuscrit le terme de pathologie duelle.

#### **4.2.1.1. Relations causales entre impulsivité et TUAL**

Les résultats de ce travail de thèse sont en grande partie issus d'études transversales (**étude 1 et 2**). Il ne nous est donc pas possible de conclure formellement sur les relations de causalité. Toutefois, les résultats sont plutôt en faveur d'une impulsivité comme facteur de vulnérabilité que comme conséquence du TUAL du fait de l'absence de lien avec l'histoire d'alcoolisation, avec le fonctionnement exécutif, ou avec l'atrophie cérébrale, mais plutôt avec des facteurs psychoaffectifs considérés comme des traits et avec un volume plus important du noyau accumbens, possiblement prémorbide. Mais l'impulsivité aurait la capacité à fluctuer au cours de la vie de l'individu, notamment en contexte de sevrage (**étude 3**).

Si l'on considère l'association entre impulsivité et TUAL selon le modèle de la pathologie duelle, plusieurs hypothèses peuvent régir leurs relations causales et sont détaillées et discutées dans les parties suivantes (Mueser et al., 1998) (Figure 37).

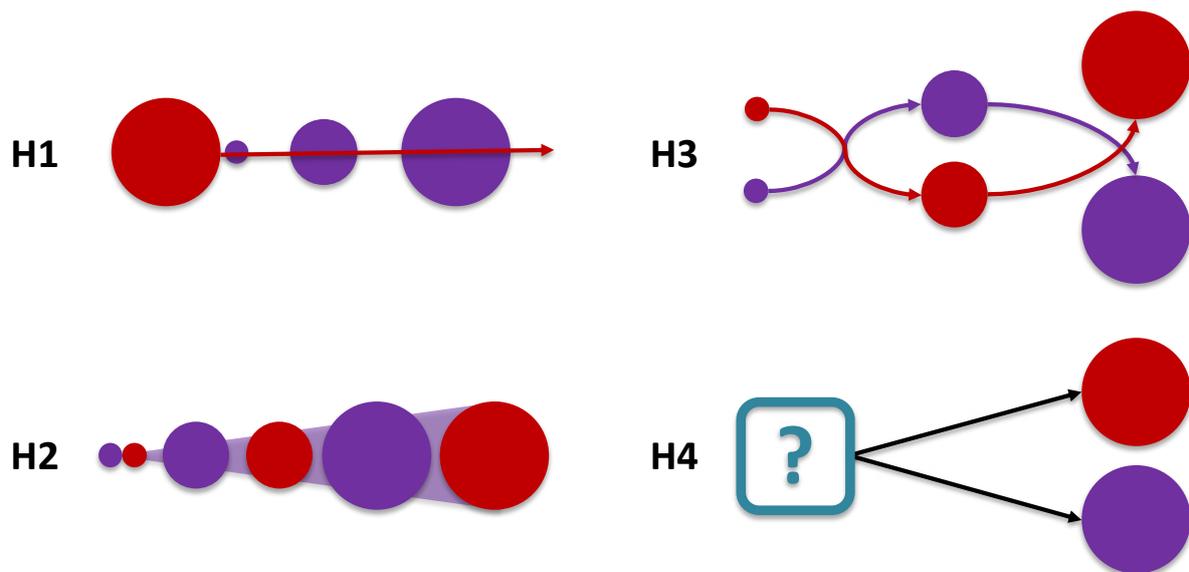


Figure 37 Hypothèses causales dans la pathologie duelle

En rouge, l'impulsivité. En violet, la consommation d'alcool dans le TUAL

H1 - L'impulsivité élevée favorise l'installation et l'aggravation du TUAL

H2 - Le TUAL et son effet psychotoxique augmentent l'impulsivité

H3 - L'impulsivité et le TUAL ont des étiopathogénies différentes et s'influencent de manière bidirectionnelle

H4 - L'impulsivité et le TUAL partagent des vulnérabilités communes

### **H1 - Une impulsivité élevée favorise le TUAL**

L'existence d'une "personnalité addictive" est aujourd'hui largement rejetée. Toutefois, des traits de personnalités font partie des facteurs de vulnérabilité aux addictions, comme l'impulsivité et la recherche de sensation. L'impulsivité agirait donc comme un facilitateur des premières consommations et du développement du TUAL (H. de Wit, 2009; Kaiser et al., 2016, 2018; Lejuez et al., 2010).

L'impulsivité sous ses différentes formes pourrait donc constituer un authentique endophénotype du TUAL (Gottesman & Gould, 2003). L'impulsivité subjective et objective auraient une part héritable, donc prémorbide. Chez de jeunes adultes, les facettes de l'UPPS recherche de sensation et manque de persévérance étaient

associées à un usage problématique d'alcool (Rømer Thomsen et al., 2018). L'UPPS initiale a été validée chez de jeunes adultes mais aussi chez des enfants et adolescents (Tomko et al., 2016). Une méta-analyse de 87 études examinant l'impulsivité et l'usage d'alcool d'enfants et d'adolescents, âgés de 10 à 19,9 ans, a pu identifier que la recherche de sensation et l'urgence positive étaient corrélées aux consommations d'alcool et que les urgences positive et négatives étaient corrélées aux problèmes en lien avec l'alcool à la fin de l'adolescence (Stautz & Cooper, 2013). La recherche de sensation et le manque de préméditation étaient associés à une plus grande fréquence de binge drinking (Coskunpinar & Cyders, 2013; Stautz & Cooper, 2013). La relation entre recherche de sensation et consommation d'alcool était retrouvée de manière similaire dans les différentes populations incluses dans les études analysées, témoignant d'une certaine stabilité temporelle (Hittner & Swickert, 2006).

Gierski et al. (2013) ont étudié des apparentés sains, non TUAL, de parents TUAL, en dehors de toute exposition fœtale à l'alcool (Gierski et al., 2013). Ces apparentés étaient à la fois plus impulsifs, et moins performants d'un point de vue exécutif tout en restant toutefois dans les limites de la normale. Les deux paramètres étaient indépendants. Plusieurs études ont aussi identifié un lien entre impulsivité décisionnelle et âge de premières consommation problématiques d'alcool (Perry & Carroll, 2008). Des études longitudinales menées chez des adolescents consommateurs d'alcool ont pu identifier que ceux qui devenaient buveurs excessifs étaient ceux qui présentaient le plus faible niveau d'activation BOLD dans les régions frontales (Chambers et al., 2003; Perry et al., 2005), et ce avant toute possibilité d'effet toxique d'une consommation chronique, confirmant le rôle de l'impulsivité d'action,

c'est à dire des capacités de contrôle cognitif, comme facteur de risque d'addiction. La recherche de sensation est vraisemblablement « canalisée » par le fonctionnement exécutif et permet à la plupart des individus de garder le contrôle sur leurs consommations (Stautz & Cooper, 2013), conformément au modèle triadique (R. W. Wiers et al., 2013). Ainsi, les différences interindividuelles en fonctionnement exécutif pourraient aussi représenter un endophénotype impulsif du TUAL.

Une autre manière de considérer l'hypothèse de l'impulsivité comme cause du TUAL est d'étudier les addictions comportementales, qui ne sont, par définition, pas sujettes aux effets d'une prise chronique de substance toxique. Le jeu pathologique est un modèle particulièrement intéressant. L'urgence est corrélée dans cette population avec des comportements problématiques d'achats compulsifs et d'usage excessif d'internet, et permet de différencier les joueurs pathologiques et non pathologiques (Billieux et al., 2010; MacLaren et al., 2011). Une récente méta-analyse portant sur l'impulsivité dans le jeu pathologique a permis de montrer que chez des joueurs pathologiques ou à risque de jeu pathologique, les différentes facettes de l'impulsivité étaient augmentées par rapport aux sujets sains (Ioannidis et al., 2019). Les difficultés de prise de décision des joueurs pathologiques sont corrélées avec une diminution du volume du cortex medial orbitofrontal (Freinhofer et al., 2020).

Plusieurs théories pourraient être proposées pour soutenir l'hypothèse d'une impulsivité comme facteur prédisposant du TUAL.

La **théorie de l'automédication** considère l'utilisation de substances psychoactives, comme l'alcool, comme une manière de contrer certains symptômes psychiques (Khantzian, 1985). Le choix de la substance se ferait alors en fonction de

ses effets, et de leur capacité à agir sur ces symptômes. Dans le cas de l'impulsivité, l'alcool pourrait être utilisé pour ses propriétés sédatives. Ces propriétés s'expriment plutôt à haute dose (les doses faibles à modérées produisant au contraire un effet stimulant) (INSERM Expertise collective, 2003, 2021), cela pourrait favoriser une escalade des consommations et le risque de perte de contrôle et de TUAL. Une autre manière de considérer la théorie de l'automédication serait de considérer l'impulsivité comme une dysfonction du système dopaminergique et sérotoninergique de la récompense. Ce dysfonctionnement, responsable d'une impulsivité élevée, et notamment une recherche accrue de renforcement positif, serait soulagé par une augmentation du tonus dopaminergique. C'est ce que laissent penser les propriétés thérapeutiques du méthylphénidate (Bordet et al., 2019; Pietras et al., 2003; Sostek et al., 1980; Stahl, 2015; Tannock et al., 1989; Trommer et al., 1991). Dans le cas présent, la consommation d'alcool permettrait cette augmentation temporaire du tonus dopaminergique et sérotoninergique. Cette hypothèse va dans le sens des conclusions de la méta-analyse de Stautz et Cooper (2013), une recherche de sensation et une urgence positive élevées amèneraient à rechercher le renforcement positif dans des consommations importantes d'alcool (Curcio & George, 2011). Des études menées en génétique psychiatrique vont aussi dans le sens de cette hypothèse. On peut citer, en 2003, le travail de Limosin et al. qui ont mis en évidence, en comparant des patients TUAL et des sujets sains, des liens entre une impulsivité (mesurée par la BIS) élevée et l'expression du gène DRD2 codant pour le récepteur dopaminergique D2 impliqué dans les phénomènes de dépendance (Limosin et al., 2003). De même, chez des patients souffrant de TUAL, le polymorphisme rs4532 du récepteur dopaminergique D1 était associé à l'impulsivité évaluée par l'UPPS (Park et al., 2021). Sur le plan

comportemental, cela pourrait expliquer la recherche de sensation accrue, qui vient notamment se résoudre par la consommation d'alcool.

**La théorie de l'atténuation de la dysphorie** avancerait, elle, que la consommation de d'alcool aurait vocation à réduire les symptômes dysphoriques liés à l'impulsivité préexistante. L'impulsivité est associée à des comportements mal conçus, exprimés de manière prématurée, inutilement risqués ou non appropriés à la situation. Son caractère invalidant et le retentissement sur la qualité de vie et l'estime de soi (Reichl et al., 2022; Wulfert et al., 2002) peuvent être source de dysphorie (Dickman, 1990; Evenden, 1999). Une moindre capacité cognitive pourrait aussi limiter les capacités des individus à inhiber et réguler les émotions négatives (Costa et al., 2019). La stimulation par l'alcool du système de la récompense permettrait, via son action sur les différents systèmes de neurotransmission, d'atténuer cette dysphorie, et de rétablir très transitoirement et artificiellement l'homéostasie.

## ***H2 - L'impulsivité est un effet psychotoxique du TUAL***

À l'inverse, on peut considérer que c'est l'effet de l'alcool qui va accentuer les comportements impulsifs inadaptés, soit par un effet direct à court terme, soit par des effets à long terme (cf. introduction). Dans la perspective du modèle triadique, la consommation d'alcool augmenterait l'impulsivité de par son effet délétère sur la régulation émotionnelle et sur les capacités exécutives (Jentsch et al., 2014; Perry & Carroll, 2008; R. W. Wiers et al., 2013). Le niveau d'impulsivité dans des modèles animaux est corrélé positivement au risque de consommation tout en étant lui-même augmenté par une consommation aigue (Winstanley et al., 2010). Par ailleurs, dans une autre étude, chez des étudiants, la consommation d'alcool initiale était prédictive

d'une plus grande impulsivité (urgence positive, négative, recherche de sensation et manque de préméditation) un an plus tard (Kaiser et al., 2016). Ces résultats ont été confirmés par une autre étude qui suivait des étudiants pendant trois ans (Kaiser et al., 2018). La consommation d'alcool au début de l'étude, à 1 an et à 2 ans, prédisait l'augmentation des scores UPPS d'urgence négative, de recherche de sensation, et de manque de préméditation dans les 12 mois qui suivaient (Kaiser et al., 2018).

Il existe aussi des variations des différentes formes d'impulsivité liées à la consommation aiguë et chronique d'alcool. À notre connaissance, l'effet d'une intoxication aiguë à l'alcool sur les échelles subjectives d'impulsivité n'a jamais été étudié. Elle est, par contre, associée à une modification des performances d'impulsivité décisionnelle (tâche de *delay discounting*) dans le sens d'une augmentation de l'impulsivité chez des *heavy drinkers* (Oberlin et al., 2021; Ortner et al., 2003). Toutefois, d'autres études menées chez des étudiants (Ortner et al., 2003) ou chez des consommateurs d'alcool non TUAL (Caswell et al., 2013; Dougherty et al., 2008) ont montré des résultats inverses. On note la même instabilité de l'impulsivité lors du sevrage réalisé chez des patients hospitalisés pour trouble de l'usage de substance psychoactive (Mulhauser et al., 2019). L'urgence négative et le manque de préméditation diminueraient pendant le sevrage, tout comme l'impulsivité décisionnelle évaluée par *delay discounting*. En cohérence avec le modèle triadique, cela pourrait s'expliquer par le fait que la consommation d'alcool détourne les ressources cognitives nécessaires au contrôle cognitif (Noël et al., 2013b) et favorise les comportements automatiques (Berridge et al., 2009), comme pourraient le faire le manque de sommeil ou le stress par exemple (Perry & Carroll, 2008; R. W. Wiers et al., 2013). Le contrôle cognitif des comportements impulsifs de consommation d'alcool

devient, dès lors, de plus en plus difficile à assurer au fur et à mesure de l'évolution du TUAL (H. de Wit, 2009; Everitt & Robbins, 2013; R. W. Wiers et al., 2013)

### ***H3 - Des étiopathogénies indépendantes***

Une autre hypothèse serait que l'impulsivité et le TUAL possèdent des étiopathogénies indépendantes. Leur association élevée serait alors liée à des effets d'interaction continus entre eux. Les sujets impulsifs ne deviennent pas nécessairement dépendants, et les patients TUAL ne sont pas nécessairement impulsifs (Szerman & Peris, 2018). Cette hypothèse est celle de la bidirectionnalité. Elle est soutenue par différents travaux. Le niveau d'impulsivité dans des modèles animaux est corrélé positivement au risque de consommation tout en étant lui-même augmenté par une consommation aiguë (Winstanley et al., 2010). Par ailleurs, dans une autre étude, l'impulsivité initiale prédisait la consommation un an plus tard chez des étudiants. Et la consommation d'alcool initiale était prédictive d'une plus grande impulsivité (urgence positive, négative, recherche de sensation et manque de préméditation) un an plus tard (Kaiser et al., 2016). Ces résultats ont été confirmés par une autre étude qui suivait des étudiants pendant trois ans et pu confirmer les liens bidirectionnels entre la consommation d'alcool et l'impulsivité évaluée par l'UPPS (Kaiser et al., 2018). L'impulsivité serait alors à considérer comme une dimension psychiatrique inscrite dans un continuum de sévérité clinique, d'une forme non pathologique (trait de personnalité) à un trouble caractérisé. On peut prendre l'exemple de la personnalité schizotypique qui est marquée par des anomalies semblables à la schizophrénie, mais en restant à la limite du pathologique (American Psychiatric Association, 2013), et qui pourrait représenter un facteur de risque de transition vers

la schizophrénie, dans un continuum clinique, et selon un modèle vulnérabilité/stress (J. Meyer & Shean, 2006; Waldeck & Miller, 2000).

#### ***H4 - Des vulnérabilités partagées***

Enfin, une dernière hypothèse explicative du lien entre impulsivité et TUAL serait que les patients présentent des facteurs de vulnérabilité communs, favorisant l'émergence parallèle des deux, ou agissant comme un 3<sup>e</sup> facteur qui fait une médiation entre impulsivité et TUAL. On peut ainsi citer les troubles cognitifs liés à une autre cause (Perry & Carroll, 2008), la précarité, l'isolement et les faibles compétences interpersonnelles, les traits de personnalité (comme le trait antisocial, la sensibilité à la récompense), le sexe et le statut hormonal (Cyders, 2013; Navas et al., 2019; Perry & Carroll, 2008), l'âge (Argyriou et al., 2018), les expériences de vie précoce négatives (abus, violence, exposition prénatale à l'alcool, etc.) (Levitt et al., 2021; V. L. Morris et al., 2020; Perry & Carroll, 2008), les vulnérabilités génétiques (Park et al., 2021), et la réactivité à la récompense (Perry & Carroll, 2008).

#### **4.2.1.2. Trajectoires de l'impulsivité dans le TUAL**

Ces différentes hypothèses ne sont pas exclusives, et ne peuvent prétendre expliquer à elles-seules l'ensemble du phénomène de l'impulsivité dans le TUAL (Benyamina, 2014). Elles peuvent co-exister tout au long de la maladie addictive, et au regard de leurs fluctuations respectives. Les hypothèses **H3** et **H4** peuvent jouer un rôle au cours de l'ensemble des phases du TUAL. Il apparaît utile d'analyser le rôle potentiel des hypothèses **H1** et **H2** aux différentes étapes de l'évolution du TUAL : l'initiation des consommations, l'escalade dans les consommations et la perte de

contrôle qui constitue la phase d'état du TUAL, le traitement, et la rechute potentielle. Il s'agit de coupler une approche diachronique (étudier les événements dans leur succession temporelle et historique) à une approche synchronique (étudier l'ensemble des événements à un moment donné sans intégrer les aspects dynamiques). Il est possible de faire un parallèle avec le jeu de tarot et celui d'échecs. Dans le premier, le joueur doit avoir connaissance de l'ensemble des événements qui se sont déroulés, avoir donc une vision diachronique du jeu, pour savoir quoi jouer. Aux échecs, peu importe le chemin qui a mené les pièces dans la position où elles se trouvent, c'est leur position présente, la vision synchronique, qui va déterminer les coups à jouer.

En ce qui concerne l'impulsivité dans le TUAL, la multiplicité des relations causales possibles entre eux impose d'avoir cette double approche : diachronique (quel est le parcours du sujet, quelles sont les origines, les facteurs de vulnérabilités qui l'ont mené ici ?) et synchronique (comment est le sujet au moment où il est examiné ?). La progression dans les différentes phases du TUAL est associée à des modifications cérébrales, cognitives et de l'impulsivité (Crews & Boettiger, 2009). L'expression de ces traits impulsifs varie au cours de la vie (Spear, 2000) et de multiples facteurs génétiques et environnementaux peuvent impacter le TUAL et l'impulsivité, complexifiant encore un peu plus leurs liens (Crews & Boettiger, 2009; Kozak et al., 2019). Il est probable que les différentes hypothèses évoquées plus haut jouent un rôle variable au cours du TUAL, non exclusif et parfois complémentaire (Perry & Carroll, 2008). Dans cette perspective, l'impulsivité a, à ce jour, plutôt été explorée du côté de l'impulsivité évaluée par des tâches comportementales que par des questionnaires (Crews & Boettiger, 2009; J. E. Grant & Chamberlain, 2014b; Perry & Carroll, 2008; Verdejo-García et al., 2008). Au regard de l'importance, soulignée par

ce travail de thèse, de la dimension subjective de l'impulsivité, des émotions, du craving, de la compulsivité et de la motivation, ils seront ajoutés à la description. Cela impose d'élargir les populations d'études, dans les différents lieux de prise en soin (de la prévention aux soins) pour explorer chaque étape du TUAL car seulement 10% des patients TUAL ont des soins spécialisés (Kohn et al., 2004; Probst et al., 2015), et seuls 25% ont un TUAL sévère (B. F. Grant et al., 2015). En s'appuyant sur le modèle de la sensibilisation et sur le modèle allostatique (Berridge et al., 2009; Koob & Le Moal, 2008; Koob & Volkow, 2016), il est possible de circonscrire plusieurs phases dans le TUAL pour examiner le rôle potentiel de chaque hypothèse (Figure 38).

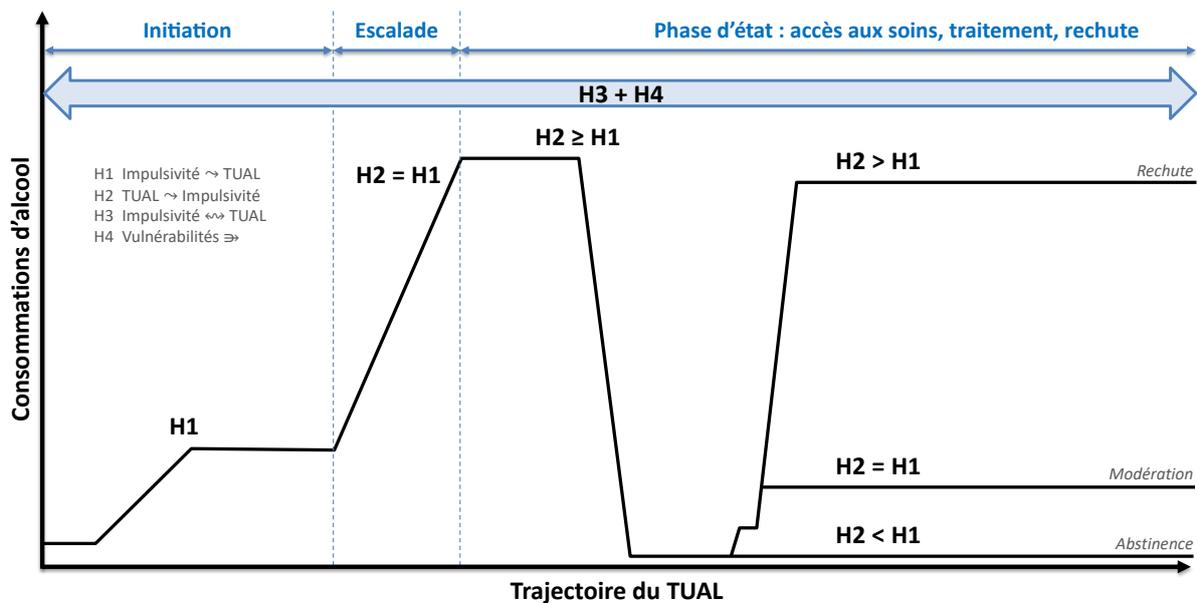


Figure 38 Trajectoire du TUAL et rôle respectif des 4 hypothèses principales de la pathologie duelle

### ***Phase d'initiation des premières consommations***

Dans la phase d'initiation, l'hypothèse **H1** (impulsivité prémorbide) est la plus à même d'expliquer le lien entre impulsivité et TUAL, que ce soit par la recherche de sensation, le désir de réguler un mal-être ou la difficulté à résister à la pression de pairs. L'alcool n'a pas encore pu produire d'effet délétère (**H2**). L'impulsivité est alors vraisemblablement liée à la différence de maturation cérébrale, chez les jeunes adultes, entre les structures en charge du contrôle cognitif et celles en charge de la régulation émotionnelle (Argyriou et al., 2018; Blakemore & Robbins, 2012; Crone & Dahl, 2012). Ces changements neurodéveloppementaux augmentent la sensibilité à la récompense (interaction avec les pairs, sensations fortes, consommations de substances,...) (Stautz & Cooper, 2013; Steinberg, 2008). D'autres théories postulent que c'est l'influence de facteurs sociaux et affectifs sur un contrôle cognitif encore flexible qui fait émerger des comportements impulsifs (par exemple quand il s'agit d'un objectif motivationnel important pour l'adolescent, ou d'obtenir l'approbation de ses pairs) (Crone & Dahl, 2012).

Il n'est donc pas étonnant que cette population d'adolescents et de jeunes adultes, particulièrement à risque, ait été particulièrement ciblée par les études qui portent sur les liens entre comportement impulsif et TUAL. La plupart de ces individus va ensuite arrêter les comportements de consommations problématiques en passant à l'âge adulte, tandis que l'impulsivité, évaluée par exemple par l'UPPS et les dimensions recherche de sensation et urgence positive et négative, se stabilise après avoir fortement augmenté au début de l'adolescence (Littlefield et al., 2009, 2016). Cette augmentation pourrait être médiée, d'après les auteurs, par des processus neurodéveloppementaux, et des facteurs génétiques et environnementaux.

### ***Phase d'escalade des consommations, et de perte de contrôle***

Les hypothèses H1 et H2 sont toutes deux impliquées dans cette phase. Avec l'âge l'impulsivité globale devrait diminuer, en particulier dans la 3<sup>e</sup> décennie de vie, grâce à la stabilisation de l'impulsivité évaluée par questionnaire et à l'augmentation des performances exécutives. Ces changements sont à la fois le fait de la maturation cérébrale, frontale notamment (Blakemore & Robbins, 2012; Crone & Dahl, 2012), et des modifications d'autres traits de personnalité (diminution du neuroticisme par exemple) et de l'environnement (adoption du rôle d'adulte) (Littlefield et al., 2009, 2016). Cette diminution globale de l'impulsivité est associée à la diminution de l'usage problématique d'alcool (Littlefield et al., 2009). Cette « maturation » est marquée par des certain nombre de jeunes adultes (Vergés et al., 2012) qui maintiennent des usages problématiques d'alcool favorisant le TUAL.

L'impulsivité est majorée par les effets psychotoxiques aigus d'une consommation massive d'alcool (Oberlin et al., 2021; Ortner et al., 2003). Le binge drinking semble un comportement particulièrement à risque dans cette optique, de par les effets qu'il produit en termes de retentissement sur la régulation émotionnelle et le fonctionnement cognitif (Carbia et al., 2018; Lannoy et al., 2019; Maurage et al., 2020). Progressivement, le contrôle est perdu sur les consommations d'alcool, tant en termes de quantité que de fréquence, et cette perte de contrôle s'aggrave avec l'apparition de perturbations cognitives (impulsivité décisionnelle et d'action). Les phénomènes de neuroadaptation conduisent à une perte du renforcement positif et à la mise en place d'un renforcement négatif puissant. Ce déséquilibre entre contrôle cognitif, régulation émotionnelle, et automatismes de consommation impulsifs favorise le maintien du comportement de binge drinking à l'âge adulte (Carbia et al., 2018). Les motivations à

consommer l'alcool jouent aussi un rôle déterminant dans la présence et le maintien de comportement de binge (Lannoy et al., 2017).

### ***Phase d'état du TUAL : accès aux soins, traitement, rechute***

Une fois le contrôle perdu sur les consommations, le sujet est pris dans un cercle vicieux qui voit converger le désir nostalgique d'un renforcement positif, presque disparu, et le besoin d'éviter la dysphorie de manque, liée au renforcement négatif. Lors de cette phase, se mettent en place les automatismes de consommation, véritable *procéduralisation* qui va renforcer les phénomènes de craving face à des stimuli liés directement ou indirectement à l'alcool (Everitt & Robbins, 2013; Koob & Le Moal, 2008). C'est la phase qui a été principalement étudiée dans le cadre de ce travail de thèse (**étude 1, 2 et 3**). Un avantage d'étudier des patients hospitalisés pour un TUAL était que cela ciblait une tranche d'âge peu étudiée jusque-là. La plupart des études portant sur l'évolution de l'impulsivité chez l'humain ont un âge moyen ne dépassant pas 40 ans (Argyriou et al., 2018). Il s'agit pourtant des individus les plus à risque de présenter un TUAL sévère chronique, avec les complications associées, nécessitant des soins spécialisés. La principale difficulté à étudier transversalement cette population est qu'il est difficile de faire la part des choses entre les hypothèses **H1** et **H2**. On peut estimer que **H2** joue un rôle prédominant, mais que **H1** reste importante exposant les sujets à une impulsivité élevée, à la fois cause et conséquence du TUAL.

L'impulsivité relativement modérée des patients, pourtant sévères en termes de TUAL, inclus dans les 3 études de cette thèse apparaît, dans ce contexte, surprenante. Elle pourrait s'expliquer par la bascule que propose le modèle allostatique entre

impulsivité et compulsivité, et qui accompagne la mise en place des automatismes de consommation (Koob & Le Moal, 2008), chez des patients présentant une longue durée d'évolution de leur maladie addictive. Lubman et al. proposent que la transition entre l'expérimentation impulsive mais contrôlée de substances psychoactives, et une consommation compulsive et impérieuse soit le résultat d'une dysfonction du système de contrôle inhibiteur (Lubman et al., 2004), ce qui est en faveur du rôle de l'hypothèse H2. Cette bascule se fait aussi sous le contrôle des différentes parties du striatum (Balleine et al., 2007; Everitt & Robbins, 2013; Vollstädt-Klein et al., 2010; Yager et al., 2015). Yager et al. (2015) ont exploré le fonctionnement striatal au niveau cellulaire (Yager et al., 2015). Les neurones GABAergiques du striatum dorsal sont organisés en deux réseaux en fonction de leurs patterns de projections : un réseau direct et un réseau indirect. Une activation du réseau direct pourrait causer une activation nette du thalamus résultant en une boucle de rétrocontrôle cortical positive favorisant l'initiation d'une action. A l'inverse, une activation du système indirect participerait à l'inhibition de l'action. Un déséquilibre entre ces deux réseaux pourrait favoriser la transition vers l'addiction (Yager et al., 2015), c'est à dire le passage d'un comportement, plus ou moins impulsif, piloté par le plaisir, à un comportement totalement automatisé (Czapla et al., 2015). La consommation se maintient même sans plaisir, ou même déplaisir, par habitude. La compulsivité diffère en effet de l'impulsivité en ce qu'elle cherche avant tout à obtenir un renforcement négatif, et non positif, et qu'elle peut perdurer même lorsque tout renforcement est éteint (Koob & Le Moal, 2008). Certains proposent même de placer impulsivité et compulsivité aux deux extrémités d'un continuum, où la compulsivité « remplace » partiellement et progressivement

l'impulsivité une fois que l'escalade des consommations a débuté (Everitt et al., 2008; Koob & Le Moal, 2008; Le Moal & Koob, 2007).

Néanmoins, l'hypothèse **H1** garde une place certaine. L'impulsivité initiale serait aggravée par l'accumulation de troubles cognitifs et émotionnels liés à la consommation chronique d'alcool (cf. 2.2). Il a pu être montré qu'une impulsivité élevée favorisait la bascule vers la compulsivité chez des consommateurs de cocaïne (Belin et al., 2008). Différents travaux ont tenté de distinguer l'impulsivité de la compulsivité et soulignent l'intérêt de ces deux concepts dans les addictions (Chamberlain et al., 2019; Heather, 2017).

Une fois le traitement engagé, le patient est face au projet de maintenir une modération ou une abstinence de consommation d'alcool. Ce projet va fortement mobiliser ses ressources cognitives, mais permettre une meilleure régulation émotionnelle, une récupération cognitive, et in fine une diminution du craving. Une impulsivité qui serait restée élevée, tout comme un fonctionnement cognitif altérés sont des facteurs de risque de rechute importants (Czapla et al., 2015; Evren et al., 2012; Perry & Carroll, 2008). Le maintien de l'abstinence permet une récupération spontanée qui amoindrie l'impact psychotoxique de l'alcool. La rechute aggrave cet impact.

Le vieillissement normal s'accompagne d'un déclin structurel progressif du cortex préfrontal de temporalité très hétérogène selon les individus. Ces modifications ont une influence le fonctionnement cognitif, affectif, et motivationnel qui influent sur les capacités de prise de décision (Samanez-Larkin & Knutson, 2015). Les sujets âgés sont alors mis en difficulté pour réaliser des choix dans les situations risquées, comme peuvent l'être les épisodes de consommation d'alcool.

## 4.2.2. PROPOSITION DE MODELISATION DE L'IMPULSIVITE DANS LE TUAL

---

Dans l'ensemble, l'impulsivité est un concept central dans le TUAL, mais un construit difficile à définir et évaluer, dont les substrats restent encore à préciser. De nombreux modèles ont été proposés pour lui offrir un cadre conceptuel (Lindgren et al., 2019; R. W. Wiers et al., 2013). A la différence d'autres comportements impulsifs, le TUAL est à la fois une conséquence et une cause de l'impulsivité, par des mécanismes qui font intervenir le fonctionnement cognitif et cérébral, sous l'influence de l'environnement. Il est proposé ici de tenter d'intégrer ces différents modèles.

L'environnement de l'individu est le témoin de ses vulnérabilités au TUAL mais aussi de son exposition à l'alcool. Selon les théories d'économie comportementale, la forte disponibilité du produit, la présence ou l'absence d'alternatives à la consommation, et la valeur accordée à la consommation et aux alternatives (notamment en ce qui concerne la valeur d'une récompense différée) vont augmenter la motivation à consommer, et le risque d'une décision impulsive de consommation d'alcool (Bickel et al., 2014; Murphy et al., 2007; Murphy & Dennhardt, 2016). Dans une approche bottom-up, la perception dans l'environnement, ou l'exposition en imagination, mobilise l'intéroception qui peut faire naître une envie de consommer ou au contraire générer un signal aversif (Paulus & Stewart, 2014). Ce mécanisme pourrait être sous la dépendance de l'insula, du thalamus et de l'amygdale, et du réseau du mode par défaut (Stoica & Depue, 2020; Sutherland et al., 2012; W. Wu et al., 2014; Zhang & Volkow, 2019). Avec l'installation du TUAL, cette envie prend progressivement la forme du craving, d'abord de récompense, puis de soulagement (Glöckner-Rist et al.,

2013; Heinz et al., 2003). Certains auteurs proposent d'aller plus loin dans la définition du craving dans la perspective du modèle triadique. Le craving serait la résultante de l'interaction de trois dimensions sous le contrôle de la métacognition : cognitive (pensées obsédantes), automatique (biais attentionnels), et physiologique (craving de soulagement en lien avec l'intéroception) (Flaudias et al., 2019). Ces différentes perceptions et sensations sont traitées et évaluées par des processus (W. A. Cunningham et al., 2007; Gladwin et al., 2011; Lindgren et al., 2019; R. W. Wiers et al., 2013) qui interagissent au sein d'un même système fonctionnel, à des vitesses différentes. Le stimulus alcool (proposition, publicité, envie et pensée, etc.) engage une procédure d'évaluation des actions possibles (C. Cunningham et al., 2017). Le premier processus, affectif et automatique, produit une évaluation rapide, peu élaborée, basée sur les automatismes et associations déjà appris et les affects et la sensibilité à la récompense. Il produit des indices aversifs ou appétitifs. Il implique la mémoire associative, les régions limbiques et sous corticales. Le second processus, réflexif, est lent, plus analytique. Il favorise le contrôle cognitif et une évaluation riche et élaborée de la situation. Ce processus met en balance la valeur de la récompense attendue avec son coût. Plus les cycles d'évaluation, fruit de l'interaction de ces deux processus et d'un coût attentionnel important (H. de Wit, 2009), sont nombreux et plus la décision finale sera réfléchie, plutôt qu'automatique et impulsive (Gladwin et al., 2011).

Dans le TUAL, les renforcements positifs et négatifs vont avoir un impact direct sur ces processus. Le renforcement positif favorise le processus rapide. Le renforcement négatif module le processus lent, en donnant un caractère pseudo-fonctionnel, de survie, à la décision de consommation sur le moyen terme, au dépend du long-terme

(R. W. Wiers et al., 2013). Le réseau du mode par défaut qui supporte l'intéroception serait en interaction dynamique avec le réseau de la saillance, en charge du processus automatique/affectif, et le réseau du contrôle cognitif en charge du processus réflexif (Sutherland et al., 2012). Cette séquence fait émerger une motivation à consommer ou au contraire à contrôler l'envie de consommation (Kopetz et al., 2013; Lindgren et al., 2019; R. W. Wiers et al., 2013). Le processus de prise de décision confronte cette motivation aux alternatives comportementales et détermine le coût/bénéfice de la décision, au regard du bilan élaboré par un nombre variable de cycles d'évaluation (Lindgren et al., 2019). La prise de décision intervient donc plus ou moins rapidement, selon le nombre de cycle d'évaluation, et produit une action impulsive/compulsive ou une action réfléchie. Cette modélisation permet aussi d'éclairer la vulnérabilité des jeunes adultes, avec un développement plus rapide des processus automatiques/affectifs par rapport aux processus réflexifs, favorisant des réponses impulsives (Gladwin et al., 2011). Plus le TUAL évolue et plus la bascule s'opère du renforcement positif vers le renforcement négatif, du craving de récompense vers le craving de soulagement, de l'impulsivité vers la compulsivité. Le réseau du mode par défaut et le réseau du contrôle cognitif s'altèrent progressivement tandis que celui de la saillance reste performant (Correas et al., 2016). Le processus automatique/affectif est de plus en plus prioritaire, avec un stress et une dysphorie de plus en plus marqués, des automatismes de plus en plus ancrés (coping dysfonctionnel), et un craving de plus en plus important, face à un processus réflexif qui s'affaiblit. L'altération de l'environnement lié au TUAL et la fixation sur l'alcool réduisent les alternatives comportementales ainsi que leur valeur récompensante et amoindrissent la motivation

à contrôler du fait des pertes répétées (Koob & Le Moal, 2008; Murphy & Dennhardt, 2016).

## **4.3. ENJEUX METHODOLOGIQUES**

Ce travail de thèse avait pour objectif d'affiner la description de l'impulsivité des patients souffrant de TUAL sévère pour mieux la cibler sur le plan thérapeutique, en précisant les liens entre l'impulsivité perçue par les patients et leur fonctionnement cognitif, cérébral et psychoaffectif. Un des enjeux majeurs de ce travail concernait les modalités d'évaluation et la population à étudier pour répondre à ces questions. La très grande hétérogénéité des patients TUAL est en effet à la hauteur de la diversité des manières de conceptualiser et donc d'évaluer l'impulsivité. La recherche translationnelle a pu apporter des réponses concernant les outils objectifs d'évaluation de l'impulsivité, chez l'animal et chez l'humain, mais elle reste très limitée concernant les outils subjectifs qui ne sont pas exploitables pour des modèles animaux (Argyriou et al., 2018; H. de Wit, 2009).

### **4.3.1. ÉVALUER LES PATIENTS TUAL**

---

#### **4.3.1.1. Validité interne**

Dans les 3 études de ce travail de thèse, les patients TUAL ont été évalués lors d'une hospitalisation, à l'issue du sevrage d'alcool, c'est à dire en dehors de toute consommation récente d'alcool, et à 48h au moins de l'arrêt des benzodiazépines

prescrites dans le cadre du sevrage. Certains pourraient estimer que le cadre de l'hospitalisation est éloigné de la vie réelle des patients mais cela a permis d'obtenir des évaluations tant cognitives que psychoaffectives d'une grande fiabilité, en limitant les biais liés à l'intoxication aiguë, au sevrage, et aux médicaments psychotropes, tout en restant dans le contexte usuel des soins. La complétion des auto-questionnaires a, de plus, pu être scrupuleusement accompagnée pour limiter les éventuels biais de compréhension, dans les trois études de cette thèse.

L'anamnèse des patients TUAL, notamment les plus sévères, est souvent complexe. Les données recueillies sont le plus souvent déclaratives et rétrospectives, ce qui représente un biais potentiellement important dans cette population qui peut souffrir de troubles cognitifs. Par ailleurs, les réponses aux questions pourraient être influencées par un biais de désirabilité sociale ou médicale et par la crainte d'une stigmatisation (Latkin et al., 2017; Schomerus et al., 2011). Certains patients peuvent aussi présenter des difficultés à s'autoévaluer du fait de troubles métacognitifs, comme cela a déjà été montré pour les déficits de métamémoire (Le Berre et al., 2010). Les addictions comportementales pourraient aussi représenter un modèle d'étude particulièrement pertinent de l'impulsivité et du modèle des processus double/triadique (Noël et al., 2013b). Cette dissociation entre les capacités effectives des patients TUAL et l'évaluation qu'ils en font pourrait contribuer à des prises de décisions inadaptées qui pourrait mimer un comportement impulsif (Noël et al., 2013b).

Un autre facteur a pu perturber les capacités d'autoévaluation des patients TUAL sévère de ce travail de thèse. Ils présentaient un score moyen à la BDI équivalent à une dépression légère, sans toutefois atteindre les critères diagnostiques de

dépression caractérisée. L'association entre dépression et TUAL est connue (Boden & Fergusson, 2011; Carton, Pignon, et al., 2018). Plusieurs hypothèses explicatives ont été avancées. Le TUAL augmenterait le risque de dépression par ses conséquences sociales et son impact sur l'état de santé physique. Les deux pathologies seraient liées à des facteurs génétiques communs. Le TUAL pourrait augmenter le risque de dépression par des modifications du métabolisme. Le TUAL serait une stratégie de coping et de stimulation face à la dépression. Enfin, les stigmates du TUAL aggraverait des pathologies psychiatriques, dont la dépression (Baggio et al., 2015). La symptomatologie dépressive pourrait constituer un facteur de confusion dans la relation entre la consommation d'alcool et sa mesure subjective, par un biais de perception négative et de pensée négative chez les sujets déprimés (Baggio et al., 2015). Afin de limiter ces biais il pourrait être utile de s'appuyer sur une hétéro-évaluation par les proches du patient, de décaler les évaluations dans le temps pour réduire l'impact de la symptomatologie dépressive induite par les consommations d'alcool, et d'utiliser des outils plus écologiques permettant au patient de s'évaluer en vie quotidienne. Toutefois, les tâches objectives d'impulsivité sont aussi sujettes à des biais : fatigabilité du sujet, évaluation déconnectée de la réalité du sujet, facteurs de stress.

#### **4.3.1.2. Validité externe**

Dans une optique de recherche fondamentale, les critères d'inclusion et d'exclusion des protocoles ALCOBRAIN et ALCOSLEEP étaient volontairement restrictifs (Tableau 2). Il s'agissait d'être au plus proche des effets spécifiques de l'alcool, et notamment du TUAL. A cet effet, les pathologies pouvant susciter des altérations

cognitives et cérébrales ont été écartées. Toutefois cela a pu produire une diminution de variabilité dans l'échantillon inclus, que ce soit pour l'impulsivité elle-même, pour le fonctionnement cognitif et l'anatomie cérébrale, ou pour les variables psychoaffectives. Même si les populations des études présentaient des caractéristiques sociodémographiques et cliniques cohérentes avec les données de la littérature sur le TUAL sévère, cela pourrait expliquer que nos populations d'études ne présentent que des troubles exécutifs relativement modérés, et une impulsivité pas systématiquement plus élevée que celle des HC. Le tableau psychoaffectif était, lui, systématiquement marqué par des niveaux élevés d'anxiété et de dépression.

Ce recrutement était représentatif des patients TUAL sévères dont l'évolution de la maladie addictive était longue et justifiait une hospitalisation, le plus souvent réservée aux patients TUAL les plus graves. Les patients TUAL recrutés présentaient une moyenne d'âge plus élevée que celle de l'ensemble des personnes souffrant de TUAL, et une durée d'évolution de la maladie addictive longue. Les résultats obtenus sont donc principalement généralisables aux patients TUAL sévères, bénéficiant de soins spécifiques addictologiques (suivi ou hospitalisation). Il serait intéressant, en s'appuyant sur une population plus large de patients souffrant de TUAL de différentes intensités, suivis ou non en addictologie, de comparer les patients les plus impulsifs au moins impulsifs (il n'existe en effet pas de seuil limite d'impulsivité). Il pourrait en être de même pour le syndrome dysexécutif. Cela permettrait aussi des analyses de cluster (Marín-Navarrete et al., 2018) et idéalement l'identification d'endophénotypes : impulsif et dysexécutif, impulsif et non dysexécutif, non impulsif et dysexécutif, non impulsif et non dysexécutif.

Par ailleurs le recrutement de patients TUAL sévère en milieu hospitalier a conduit à un recrutement majoritairement masculin ce qui pourrait s'expliquer par la stigmatisation plus importante des femmes TUAL et le renoncement aux soins associé. Un recrutement plus féminin permettrait d'explicitier les différences liées au genre dans l'expression et les mécanismes de l'impulsivité dans le TUAL. Des différences potentielles ont d'ailleurs déjà été identifiées dans la littérature (Demirakca et al., 2011; Lynch et al., 2017). Il serait aussi intéressant de répliquer ces résultats dans d'autres populations cliniques souffrant d'addiction afin d'identifier s'il existe des spécificités liées à l'alcool ou s'ils sont le reflet de mécanismes communs aux addictions. Les addictions comportementales seraient de très bons modèles (Minhas et al., 2021).

Les modalités de consommations nécessitent elles aussi une analyse particulière. La polyconsommation est aujourd'hui très largement répandue, et la complexité de ses conséquences mériterait une analyse spécifique (Taylor et al., 2016). Le trouble de l'usage de tabac est notamment très présent chez les patients TUAL et peut à la fois modifier leur fonctionnement cognitif, affectif et leur impulsivité (Bos et al., 2019; Kale et al., 2018). Il concernait plus de 90% des patients inclus dans les études de cette thèse. Dans des populations plus jeunes, il est vraisemblable que le TUAL aurait été moins sévère et d'évolution moins longue. Les modalités de consommation auraient aussi très vraisemblablement été différentes de celles de nos échantillons, avec une place particulière au binge drinking (Maurage et al., 2020). Les conduites de binge drinking et la consommation précoce d'alcool sont elles aussi associées à des anomalies cérébrales et cognitives. Les résultats d'études menées chez l'adolescent suggèrent en effet que le binge drinking et la consommation excessive d'alcool sont associés à des anomalies cérébrales et à un fonctionnement cognitif moins efficient

dans un large éventail d'évaluations neuropsychologiques et comportementales, notamment l'apprentissage, la mémoire, le fonctionnement visuospatial, la vitesse psychomotrice, l'attention, le fonctionnement exécutif et l'impulsivité (Lannoy et al., 2019; Lees et al., 2020).

La temporalité de l'évaluation joue aussi un rôle majeur au regard de la stabilité des questionnaires d'impulsivité comme l'UPPS pendant le sevrage hospitalier en alcool (**étude 3**) (Mulhauser et al., 2019).

## **4.3.2. ÉVALUER L'IMPULSIVITE DANS LE TUAL**

---

### **4.3.2.1. Forces et failles de l'évaluation subjective**

#### **Pertinence de l'évaluation par questionnaires**

La BIS et l'UPPS s'attachent toutes deux à évaluer l'impulsivité subjectivement. Elles sont largement utilisées en pratique clinique pour évaluer l'impulsivité des patients dans de nombreuses pathologies dont le TUAL. En tant qu'auto-questionnaires, elles sont sensibles aux différents biais évoqués plus haut, auxquels nous avons été particulièrement attentifs en veillant à ce que tous les questionnaires soient parfaitement compris par chaque participant. Les échelles subjectives sont des outils primordiaux. Elles évaluent le sujet au plus près de son identité et de son fonctionnement par des questions ciblées sur son quotidien. Par ailleurs, elles permettent d'obtenir un aperçu de la réalité du vécu du patient qui, tout subjectif qu'il puisse être, est une source capitale d'information.

Le caractère multidimensionnel de l'impulsivité, et donc le fait que différents processus psychologiques pourraient conduire à des comportements impulsifs, peut conduire à des discordances entre ces deux échelles. Les différents aspects de la BIS-11 sont repris dans l'UPPS, qui ajoute d'autres dimensions, comme les émotions (urgence positive et négative), le manque de persévérance, et la recherche de sensation (Billieux et al., 2014; Gay, 2009). Mais l'analyse factorielle menée par Whiteside et Lynam a montré que le recouvrement entre les dimensions de la BIS et les facettes de l'UPPS n'était que partiel (Whiteside & Lynam, 2001). Toutefois les mesures de BIS-11 et d'UPPS étaient corrélées dans les deux premières études ce qui suggère que ces mesures subjectives sont fiables dans le TUAL sévère, et en présence de troubles cognitifs modérés.

## **Des liens inconstants avec le TUAL**

Les questionnaires BIS et UPPS ont été utilisés dans de nombreuses populations de patients (Billieux et al., 2014; Gay, 2009; Stanford et al., 2009). Leur utilisation clinique et en recherche dans le TUAL peut s'expliquer parce qu'ils s'appuient sur des éléments de la vie quotidienne des patients. Ils sont donc à la fois un moyen de faire s'interroger le patient sur son fonctionnement, notamment en ce qui concerne les comportements facilitant la consommation d'alcool, et les conséquences des consommations d'alcool sur le comportement. Les résultats de ces questionnaires sont faciles à restituer aux patients, ils peuvent servir à la fois d'outil d'évaluation et de suivi, et d'outil motivationnel. Ils peuvent aussi contribuer à expliquer d'éventuels absences ou refus de demandes de soins, ou rendre compte de la qualité de vie des patients.

L'association entre le TUAL et une impulsivité évaluée par questionnaires élevée est bien illustrée dans la littérature (Berg et al., 2015; Evren et al., 2012; Kozak et al., 2019; Lejuez et al., 2010; Perry & Carroll, 2008; Shin et al., 2012). Dans les travaux de cette thèse, l'impulsivité des patients TUAL sévère n'était pas systématiquement significativement supérieure à celle des HC, notamment concernant l'UPPS et ses différentes dimensions. Au-delà du possible manque de puissance statistique, l'inconstance de ce lien entre impulsivité et TUAL dans nos échantillons pourrait refléter l'hétérogénéité des patients TUAL en termes de niveau d'impulsivité, mais aussi celui des HC. En effet, l'impulsivité est un caractère largement répandu dans la population générale, où elle peut se révéler dysfonctionnelle comme pertinente (adaptation à l'urgence et au risque) (Dickman, 1990; Winstanley et al., 2010). L'absence de seuil d'impulsivité pathologique pour la BIS comme pour l'UPPS en est une bonne illustration (Berg et al., 2015; Stanford et al., 2009). L'utilisation de moyennes a permis des comparaisons entre groupes mais il serait intéressant d'explorer cette hétérogénéité en identifiant des profils de sujets plus ou moins impulsifs, et d'exploiter plus précisément les sous-dimensions des échelles.

La temporalité de l'évaluation pourrait aussi jouer un rôle. En effet, les données de l'**étude 3** semblent montrer que la période de sevrage est propice à des modifications significatives de la manière dont les patients perçoivent leur impulsivité, en seulement 15 jours. Cela contredit la stabilité supposée de l'impulsivité évaluée par questionnaire, qui est le plus souvent considérée comme un construit lié à des traits relativement stables (Cyders et al., 2009; Cyders & Smith, 2008). De plus, les évaluations rétrospectives, comme les questionnaires, évaluent en général difficilement les fluctuations comportementales rapides et récentes (Shiffman et al., 2008). Ce manque

de stabilité pourrait être une des spécificités des troubles de l'usage de substance (de Win et al., 2006; Verdejo-García et al., 2008). De nombreux facteurs pourraient expliquer ce manque de stabilité comme l'effet de l'intoxication aiguë ou chronique, ou du sevrage. En parallèle, la consommation d'alcool vient moduler à la fois la structure de personnalité, les stratégies d'approches motivationnelles, et les capacités émotionnelles et cognitives (Kopetz et al., 2013). La durée d'évolution de la maladie des patients TUAL sévères inclus dans ce travail de thèse (16,4 ans et 25,1 ans dans **l'étude 1** ; 25,01 dans **étude 2** ; 19,8 et 16,46 dans **étude 3**) incite à faire référence au modèle allostatique des addictions. L'exposition prolongée à l'alcool fait basculer le comportement addictif d'une dimension majoritairement impulsive (recherche de récompense immédiate en dépit des conséquences), à une dimension compulsive (recherche de soulagement en dépit des conséquences). La coexistence de l'impulsivité et de la compulsivité en proportion variable contribue à l'hétérogénéité des patients TUAL. Dans les formes sévères du TUAL avec une longue durée de la maladie, la compulsivité pourrait prédominer et « remplacer » progressivement l'impulsivité (Loeber et al., 2009), ce qui pourrait également expliquer l'impulsivité relativement faible des patients dans nos deux expériences. Il serait intéressant d'étudier des patients TUAL plus précocement dans leur parcours de maladie, et notamment de jeunes patients pratiquant le binge drinking.

Enfin, la difficulté à caractériser l'impulsivité élevée des patients TUAL sévères pourrait être liée aux limites méthodologiques des questionnaires utilisés.

## **Limites des questionnaires d'impulsivité**

## **BIS 11**

Dans l'**étude 1**, seuls les scores totaux d'impulsivité présentaient des liens avec les autres variables comportementales. A l'inverse, l'**étude 2** soulignait, elle, l'intérêt des sous-scores de la BIS-11 dans l'analyse des substrats cérébraux potentiels de l'impulsivité, au regard de la complexité de ce concept. Il est donc essentiel de questionner la pertinence et la validité du score total et des sous-scores proposés par Barratt. Les études portant sur l'impulsivité évaluée par la BIS-11 se sont tour à tour appuyées sur le seul score total, sur une structure factorielle à 3 facteurs de second ordre, ou à 6 facteurs de premier ordre, ou à 1 ou 2 facteurs (Reise et al., 2013). Des analyses exploratoires et confirmatoires de la BIS-11 ont été menées, dont une sur près de 700 sujets en population générale (Reise et al., 2013). Cette analyse a permis d'identifier qu'il n'existait que peu voire pas de corrélations entre certains items, qu'un nombre important d'entre eux étaient par ailleurs redondants, ou que certains items couvraient plusieurs des dimensions testées. Les auteurs avaient alors confirmé le caractère multidimensionnel de l'impulsivité. 61% de la variance du score total de la BIS-11 était expliqué par une première dimension, et 19% par une seconde, ce qui leur permettait de conclure que l'interprétation du score total est valide mais difficile. Certaines échelles courtes de la BIS ont d'ailleurs été développées sur une construction unidimensionnelle (Spinella, 2007; Steinberg et al., 2013) parfois validée en français (Rousselle & Vigneau, 2016). Reise et al. retenaient un modèle à 2 facteurs. Le premier facteur reflétait une forme cognitive d'impulsivité, en lien avec la difficulté à différer la récompense, et contenait en majorité les items formulés sous forme d'une contrainte (ex : « je ne fais pas attention »). Le second facteur renvoyait à une forme comportementale d'impulsivité, marqué par des réponses

comportementales rapides, et construite sur des items formulés comme des comportements impulsifs. Ces résultats confortaient d'autres données similaires (Haden & Shiva, 2009; Steinberg et al., 2013; Swann et al., 2002). On pourrait imaginer que le premier facteur soit plutôt en lien avec la dimension plaisir dans le TUAL et les capacités de décision (i.e. récompense, renforcement positif) et donc plutôt orienté vers l'impulsivité, et que le second soit lui en lien avec le fonctionnement cognitif, notamment exécutif, dans des contextes de renforcement négatifs, et donc plutôt orientés vers la compulsivité.

Une autre limite de la BIS est l'absence de prise en compte des dimensions émotionnelles, pourtant cruciales dans de nombreuses pathologies dont le TUAL. Durant le développement de la BIS, Barratt a progressivement éliminé tous les items qu'il estimait liés à l'anxiété, ou à la recherche de sensation, en posant l'hypothèse que ces trois construits relevaient de processus distincts (Patton et al., 1995; Stanford et al., 2009). Pourtant, les résultats de ce travail semblent confirmer (**étude 1**) qu'il existe un lien entre impulsivité et anxiété, ce qui va dans le sens d'autres travaux (Moustafa et al., 2017). De même, la recherche de sensation est fréquemment associée à l'impulsivité dans d'autres modèles d'impulsivité, et joue un rôle important dans le TUAL (Eysenck et al., 1996; Whiteside & Lynam, 2001).

### **UPPS**

L'UPPS semble particulièrement adaptée dans le TUAL car elle permet d'aborder les multiples facettes de l'impulsivité, et notamment l'urgence et la recherche de sensation (Whiteside & Lynam, 2001). Le score total n'est utilisable qu'à titre de comparaison avec la BIS, mais n'a pas d'interprétation à proprement parlé. Il n'existe

pas de seuil d'impulsivité pathologique avec cette échelle. La structure factorielle de l'UPPS semble robuste même si le choix des items reste discuté. Une étude factorielle exploratoire et confirmatoire récente a permis d'identifier que le modèle le plus adapté était un modèle à 4 facteurs inter-corrélés (urgence négative, manque de préméditation, manque de persévérance, et recherche de sensation) (Fournier, 2021). Dans ce travail l'urgence positive était analysée à part pour des raisons méthodologiques. Certaines études soulignent l'intérêt de séparer l'urgence positive et l'urgence négative (Cyders & Smith, 2007; Teese et al., 2021). D'autres études ont identifié, dans des populations cliniques et non cliniques, que l'urgence positive et l'urgence négative pouvaient être réunies dans un même construit nommé urgence générale, correspondant à la tendance à agir de manière irréfléchie dans des contextes émotionnels intenses (Billieux et al., 2021; Sperry et al., 2018). Ces résultats remettent en question l'intérêt de séparer ces deux construits qui semblent s'appuyer sur des processus communs tant psychologiques que biologiques (Cyders & Smith, 2007; RoCHAT et al., 2017).

Comme nous l'avons vu précédemment, l'UPPS a été développée dans une population de jeunes adultes (Whiteside & Lynam, 2001), puis validée dans une population d'enfants et d'adolescents (Tomko et al., 2016), et peu d'études concernent la population étudiée dans ce travail de thèse, c'est à dire âgée en moyenne de plus de 40 ans (Argyriou et al., 2018), ni d'ailleurs pour des sujets plus âgés encore (Samanez-Larkin & Knutson, 2015).

### **4.3.2.2. Impulsivité subjective versus impulsivité objective**

Après avoir cherché à isoler l'impulsivité, Barratt finit par la considérer comme un processus (Barratt, 1993) et propose de s'appuyer non seulement sur des échelles psychométriques pour l'évaluer, mais aussi sur des données biologiques, cognitives, comportementales et environnementales, jusqu'à envisager l'impulsivité dans une approche biopsychosociale (Moeller et al., 2001), ancrée dans le monde « réel ». Une même démarche a été menée avec l'UPPS (Rochat et al., 2010, 2017). Au plan cognitif, le comportement impulsif est considéré comme l'incapacité à arrêter un comportement ou des pensées, la tendance à choisir une récompense immédiate plutôt que différée, en dépit des conséquences négatives, à adopter des comportements à risque, à rechercher la nouveauté, à se comporter de manière irréfléchie ou avec impatience, avec une faible capacité d'attention et la propension à persévérer dans l'action (Evenden, 1999; Perry & Carroll, 2008). Il a été proposé d'évaluer l'impulsivité processus par processus, à l'aide de tâches comportementales (Verdejo-García et al., 2008). Ces tâches ont l'avantage d'éviter le biais d'auto-évaluation et peuvent être plus sensibles aux variations de l'impulsivité dans le temps (Perry & Carroll, 2008). Cependant, la plupart de ces tâches n'ont pas été spécifiquement construites pour la mesure de l'impulsivité et l'interprétation des données demeure complexe car elles sont multi-déterminées et impliquent souvent plusieurs fonctions cognitives, dont différentes fonctions exécutives (inhibition, prise de décision) (Dougherty et al., 2004). De plus, elles sont le plus souvent réalisées dans des environnements de laboratoire, neutres et éloignés du fonctionnement réel des sujets. Ces tâches ne fournissent pas non plus d'informations sur la réalité des

perceptions du sujet sur son propre fonctionnement contrairement aux auto-questionnaires. Elles ont des difficultés à être « pures » et évaluent souvent plusieurs fonctions cognitives simultanément, parfois en intégrant aussi des éléments non cognitifs (émotions, capacités physiques, etc.), qui ont tous tendance à se modifier ou décliner avec l'âge (Argyriou et al., 2020).

C'est d'ailleurs ce que les résultats de ce travail de thèse indiquent l'absence de lien entre les scores d'impulsivité aux questionnaires et les scores obtenus aux tâches cognitives d'impulsivité d'action (tâches d'inhibition par exemple) comme d'impulsivité décisionnelle (tâche de delay discounting par exemple) (**étude 1**) d'une part, et les régions cérébrales sous-tendant les fonctions exécutives (**étude 2**) (Martinez, 2019). Nos résultats sont cohérents avec la littérature qui souligne que les mesures subjectives et objectives d'impulsivité ne sont qu'inconstamment corrélées (Enticott et al., 2006; Gay, 2009; Kozak et al., 2019; Lawrence et al., 2009; Lijffijt et al., 2004). De même, les différentes mesures objectives d'impulsivité ne sont pas systématiquement corrélées entre elles (Perry & Carroll, 2008). Cette inconsistance pourrait s'expliquer par le fait que ces différents outils de mesure (subjectifs et objectifs) ne capturent pas les mêmes facettes de l'impulsivité (trait stable versus état fluctuant) (Bari & Robbins, 2013), ou la même fenêtre de temps, certains étant plutôt des photographies instantanées quand d'autres renseignent sur les dernières semaines (Cyders & Coskunpinar, 2011; Perry & Carroll, 2008; Sharma et al., 2014).

Cela pourrait aussi s'expliquer par la structure factorielle des échelles d'impulsivité. Les deux dimensions proposées par Reise et al. (2013) pourraient se rapprocher pour la première de l'impulsivité décisionnelle, et pour la seconde de l'impulsivité d'action

(Reise et al., 2013). Cela conforte le caractère complémentaire des évaluations objectives et subjectives de l'impulsivité. Cette évaluation multimodale est largement recommandée (Perry & Carroll, 2008; Taylor et al., 2016; R. W. Wiers et al., 2013).

Pour identifier les facteurs biologiques ou sociologiques qui contribuent à l'impulsivité, il est nécessaire d'identifier les différences entre chaque outil qui veut mesurer le même concept d'impulsivité (Reise et al., 2013). Il pourrait être intéressant de développer de nouvelles tâches intégratives qui mesureraient objectivement l'impulsivité (Moeller et al., 2001; R. W. Wiers et al., 2013). Mais utiliser une tâche purement exécutive pour évaluer objectivement l'impulsivité aboutirait à un raisonnement circulaire si l'objectif est de faire la part entre l'impulsivité elle-même et les fonctions exécutives. Sur la base des données actuelles et des résultats de ce travail de thèse (**étude 1 et étude 2**), de telles tâches objectives d'impulsivité ne devraient donc, idéalement, pas impliquer les fonctions exécutives et devraient être liées aux échelles d'impulsivité et aux évaluations psychoaffectives.

Une autre manière de procéder pourrait être de s'appuyer sur l'Ecological Momentary Assessment (EMA) qui implique un échantillonnage répété des comportements et des expériences des sujets en temps réel, dans leur environnement naturel (Shiffman et al., 2008; Tomko et al., 2014). L'EMA vise à minimiser les biais de rappel, à maximiser la validité écologique et à permettre l'étude des comportements dans des contextes réels. Les études EMA évaluent des événements particuliers de la vie ou à intervalles réguliers aléatoires ou non. L'EMA s'appuie sur une large gamme de technologies, du carnet de notes manuscrites à l'analyse de capteurs physiologiques, de données issues du téléphone portable ou de journées

électroniques (Shiffman et al., 2008). L'EMA pourrait évaluer des marqueurs d'impulsivité en vie quotidienne (Billieux et al., 2021) tels que "J'ai dit des choses sans réfléchir", "J'ai dépensé plus d'argent que je ne le voulais", "Je me suis senti impatient" ou "J'ai pris une décision sous l'impulsion du moment" (Tomko et al., 2014). Ainsi, le questionnaire d'impulsivité pourrait à la fois évaluer l'impulsivité comme un facteur trait (évaluation ponctuelle sur une large période de vie) et comme un facteur état (mesures répétées à courts intervalles) (Wonderlich et al., 2022).

### **4.3.3. OPERATIONNALISATION DE L'IMPULSIVITE DANS LE TUAL**

---

Au regard de la proposition de modélisation de l'impulsivité dans le TUAL et des enjeux méthodologiques évoqués ici, il semble nécessaire de faire évoluer l'opérationnalisation de l'impulsivité dans le TUAL. Dans la perspective du modèle triadique et du modèle allostatique, une évaluation multimodale des patients TUAL sévères intégrant une évaluation subjective et objective de l'impulsivité, tant dans sa dimension état que trait, une évaluation du craving et de la compulsivité, et des examens d'imagerie cérébrale multimodale apparaissent indispensables. L'objectif serait de mieux comprendre l'impulsivité et la compulsivité des patients, et de permettre l'identification d'endophénotypes du TUAL sévère, de ses mécanismes et de sa prise en soin (Kozak et al., 2019; the IMAGEN Consortium et al., 2014).

Les dimensions à explorer pourraient être les suivantes :

- Facteurs de vulnérabilités et conséquences de l'impulsivité

- Histoire familiale (généogramme) voire analyses génétiques (Enoch, 2006; Gierski et al., 2013)
- Sensibilité à la récompense (Carver & White, 1994; Torrubia et al., 2001)
- Motivation à boire (Anthenien et al., 2017; Curcio & George, 2011; Grant et al., 2007) et typologie du craving (Heinz et al., 2003)
- Evaluation en économie comportementale des alternatives et du ratio coût/bénéfice de la consommation
- Comportement impulsif et compulsif
  - Impulsivité subjective et objective

Le modèle UPPS semble le plus abouti dans l'évaluation de l'impulsivité par les sujets eux-mêmes. Il pourrait être intéressant de faire évoluer l'outil au regard des limites évoquées plus haut. Pour l'UPPS comme pour la BIS, l'enjeu était de créer un outil d'évaluation transdiagnostique de l'impulsivité, afin de pouvoir comparer entre elles des populations cliniques et non cliniques (Billieux et al., 2012; Stanford et al., 2009). Toutefois, une autre manière d'aller plus loin dans l'opérationnalisation de l'impulsivité dans le TUAL serait d'adapter les échelles d'impulsivité à cette pathologie. Il est possible que l'impact, très lourd, du TUAL sur l'environnement des patients et sur leur comportement nécessite d'adapter ces échelles à l'addiction. Un item comme le 20<sup>e</sup> de l'UPPS 20 items « Quand je suis très heureux/heureuse, j'ai l'impression qu'il est normal de céder à ses envies ou de se laisser aller à des excès » ne sera vraisemblablement pas connoté de la même manière chez un patient souffrant de TUAL (surtout s'il est entré dans les soins) ou dans la population générale. De même, les items de la BIS 11 « Je mets de l'argent de côté raisonnablement » ou « Je fais

des projets pour l'avenir » peuvent se révéler difficile à coter pour un patient souffrant de TUAL sévère avec une centration mono-idéique sur le produit et un désinvestissement majeur des autres sphères de sa vie. Pour se rapprocher de la réalité clinique, il pourrait être intéressant d'utiliser des méthodologies qualitatives comme pour le développement de l'échelle de qualité de vie AqOLS (Luquiens et al., 2016), ou par consensus comme avec la méthode DELPHI (Dalkey & Helmer, 1963) en réunissant soignants, patients et familles. Il pourrait aussi être pertinent, sur le modèle de l'échelle DIVA 2.0 (Kooij, 2012) utilisée dans le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité, de développer un composante hétéro-évaluative à l'UPPS, basée sur le recueil d'information auprès des proches. L'impulsivité objective peut aussi être évaluée dans sa composante décisionnelle et d'action (Argyriou et al., 2018; Blakemore & Robbins, 2012; Perry & Carroll, 2008; Samanez-Larkin & Knutson, 2015) en s'appuyant sur des tâches exécutives, ou des mesures des biais cognitifs (R. W. Wiers et al., 2013).

La dimension trait de l'impulsivité est évaluable par des temps d'évaluation ponctuels, chez des sujets qui sont en dehors des conséquences des consommations d'alcool (sujets jeunes, TUAL débutant, patient sevré, hospitalisé, etc.). Il est possible que cette dimension d'impulsivité-trait soit trop subtile pour être évaluable précisément chez des patients présentant un TUAL avancé, marqué par des conséquences sévères tant affectives que cognitives.

La dimension état de l'impulsivité peut être évaluée par des mesures plus instantanées, utilisables en vie quotidienne ou tout du moins répétées. Une manière d'aborder la mesure de l'impulsivité-état dans le TUAL pourrait être de s'appuyer

sur des mesures biologiques, par exemple en mesurant le taux sérique d'Acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA, métabolite de la sérotonine et reflet du métabolisme sérotoninergique) ou le taux de cholestérol sérique (Dougherty et al., 2004), mais cela pourrait exposer à un biais chez les patients TUAL sévères du fait de l'effet délétère de la consommation d'alcool sur ces deux systèmes métaboliques. On pourrait aussi envisager des mesures d'EEG pour identifier les corrélats électrophysiologiques de l'impulsivité avec une résolution temporelle très fine (Aviyente et al., 2017). Une autre manière serait d'utiliser l'EMA (Johnson et al., 2022; Stamates et al., 2022; A. K. Stevens et al., 2020). Par exemple, dans une étude d'EMA, des étudiants consommateurs excessifs d'alcool (*heavy drinkers*) complétaient tous les matins pendant 14 jours la Momentary Impulsivity Scale, questionnaire en 4 questions (« I said things without thinking », je dis des choses sans les penser ; « I spent more money than I meant to », Je dépense plus d'argent que je ne devrais ; « I have felt impatient », je me sens impatient ; « I made a "spur of the moment" decision », j'agis selon l'inspiration du moment) cotées sur une échelle de Likert en 5 points (de pas du tout/très peu à extrêmement). En parallèle, ils évaluaient leurs consommations d'alcool (Stamates & Lau-Barraco, 2020). Cette méthode pourrait cibler les items évalués par les questionnaires d'impulsivité (Griffin & Trull, 2021; Tomko et al., 2014; Wonderlich et al., 2022; K. D. Wu & Clark, 2003), ou des tâches comportementales très simples et rapides d'exécution évaluant l'impulsivité décisionnelle ou d'action (Kane et al., 2007). Elle pourrait aussi évaluer des paramètres renseignés par les proches en vie quotidienne (Gay, 2009), ou enfin d'autres marqueurs de comportement impulsif comme, dans les domaines du sport et de l'activité scolaire ou professionnelle, des informations sur l'assiduité, les résultats, la capacité à se maintenir dans un projet sur

le long terme, le nombre de fautes réalisées, par le biais d'un carnet (K. D. Wu & Clark, 2003) ou d'un smartphone (Kane et al., 2007; Shiffman et al., 2008). La réalité virtuelle (Ghiță & Gutiérrez-Maldonado, 2018; D.-Y. Kim & Lee, 2015; Parsons, 2015) est aussi un outil puissant pour améliorer les mesures traditionnelles et leur permettre de se rapprocher de l'impulsivité-état.

- Compulsivité

Il n'existe pas encore d'outil psychométrique qui permette de distinguer l'impulsivité de la compulsivité (Koob & Le Moal, 2008; Um et al., 2018). Les deux construits sont en tout cas liés, possiblement consécutifs l'un à l'autre, et en lien à la fois avec la sphère affective et cognitive.

La richesse du concept d'impulsivité et son intrication avec de nombreux autres processus imposent une évaluation large, qui peut se révéler difficile à implémenter en pratique clinique. Aucun outil n'est suffisant en lui-même, mais une batterie exhaustive contiendrait un nombre vraisemblablement trop important d'outils : questionnaires, tâches comportementales, mesures biologiques sanguines et génétiques, EEG, imagerie cérébrales,... (Lindgren et al., 2019). Des travaux de recherche visant à intégrer ces différentes mesures pour proposer un outil composite d'évaluation de l'impulsivité seraient pertinents, en l'adaptant au TUAL, tout en préservant les capacités de l'outil à comparer la population TUAL à des populations contrôles (autre addiction dont les addictions comportementales, sujets sains), et dans différentes tranches d'âges. Il est aussi essentiel d'intégrer le fait que les mesures objectives comme subjectives de l'impulsivité contiennent à la fois des éléments

relatifs à l'impulsivité-état et à l'impulsivité-trait, et de ne pas résumer l'impulsivité à un trait de personnalité, ou à un syndrome dysexécutif.

## 4.4. IMPLICATIONS CLINIQUES

Dans l'ensemble, les travaux de cette thèse confirment la nécessité de considérer l'impulsivité de manière multimodale et de ne pas résumer l'impulsivité des patients à un trait de personnalité d'une part, ou à des troubles cognitifs liés à la consommation chronique d'alcool d'autre part (**étude 1 et 2**). Une évaluation fine de l'impulsivité peut permettre de mieux cibler l'utilisation des nombreux outils thérapeutiques disponibles. Il semble aussi indispensable 1) de tenir compte des phases de la maladie addictive pour personnaliser les soins proposés, et 2) de cibler les différentes dimensions de l'impulsivité comme du TUAL (**étude 3**). La prise en compte de l'impulsivité dans la prise en soin du TUAL est d'autant plus cruciale que celle-ci retentit à la fois sur la qualité de vie des patients (Reichl et al., 2022), et sur les chances de réussite du traitement (L. Stevens et al., 2014).

Cette prise en compte doit intervenir très tôt, dès la prévention primaire, afin de mieux identifier les sujets jeunes les plus à risque, leurs motivations à consommer, leurs pratiques de consommation, et calibrer les messages de prévention. C'est par exemple la démarche portée par le CJC (Consultations Jeunes Consommateurs) qui décline des messages de prévention pour la population 15-25 ans. Il pourrait en être

de même pour cibler préventivement l'impulsivité de sujets plus âgés, et prévenir le risque addictif, qu'il concerne le TUAL ou une autre addiction.

La prise en soin du TUAL est complexe, marquée par un accès aux soins difficile, de la stigmatisation, et des taux de rechute au même niveau que d'autres pathologies chroniques mais aux conséquences très sévères sur l'individu et son entourage. Toutefois, cela ne doit pas inspirer de désespoir. Il existe des outils thérapeutiques, nombreux. Le principal défi est de les organiser dans une approche de médecine personnalisée. La prise en compte de l'impulsivité, mais aussi de la compulsivité, de la régulation émotionnelle, et du craving par exemple, sont autant de marqueurs de cette personnalisation. L'approche en pathologie duelle de l'association entre impulsivité et TUAL permet de s'en approprier certains principes de traitement : une proposition de soin intégrée, sur le temps long, avec des modalités d'accès rapide, et un accompagnement individualisé et pluridisciplinaire impliquant l'entourage.

Globalement, aucune approche thérapeutique n'a montré seule une efficacité suffisante. Le traitement est donc nécessairement multimodal. Le traitement se doit aussi d'être bio-psycho-social, tant dans la prise en compte des facteurs de vulnérabilité communs et spécifiques de l'impulsivité et du TUAL, que de leurs mécanismes d'action (neurobiologiques, neurodéveloppementaux, socio-affectif, etc.), que de leurs conséquences (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012; Reynaud et al., 2016; Société Française d'Alcoologie, 2015). La prise en charge idéale d'une pathologie duelle est dite intégrée. Il s'agit de proposer des soins tant addictologiques, que psychiatriques et psychologiques, par la collaboration rapprochée d'équipes complémentaires, ou l'intégration ou le détachement de soignants psychiatriques en

addictologie, et inversement. Cette intégration permet de réaliser les soins en simultané, et non plus en parallèle ou en séquentiel, selon les attentes et besoins du patient (McGovern et al., 2006), sans faire peser sur lui la lourdeur organisationnelle des services de soin (Mueser et al., 1998). Cela semble d'autant plus crucial dans le contexte d'une impulsivité élevée, chez des patients souffrant de TUAL. Les différentes dimensions de l'impulsivité, que ce soient les dimensions de l'UPPS, ou les différents processus impulsifs évalués par des tâches comportementales, vont influencer le choix mais aussi la réussite des stratégies thérapeutiques (Hershberger et al., 2017; Kozak et al., 2019; Um et al., 2018).

#### **4.4.1. APPROCHE BIOMEDICALE**

---

L'approche biomédicale implique une évaluation précise de l'impulsivité comme du TUAL, tels que décrits (Cadre théorique) ou proposés (Enjeux méthodologiques) plus haut. Cette évaluation concerne aussi les facteurs de vulnérabilité à l'impulsivité et au TUAL, et les complications et comorbidités associées. Un dépistage de l'impulsivité et des consommations problématiques d'alcool pourraient être proposés en population générale, en ciblant les populations à risque pour déployer des outils de prévention primaire et secondaire adaptés le plus précocement possible. La prévention secondaire et tertiaire passe aussi par les stratégies de psychoéducation qui visent à donner aux individus des informations précises sur leur fonctionnement et leurs consommations. L'APA permet de lutter contre la sédentarité des patients TUAL, et d'améliorer leur condition physique et psychique (N. Cabé et al., 2021; Giesen et al., 2015; Hallgren et al., 2017b).

L'approche biomédicale s'appuie aussi sur la pharmacothérapie et d'autres stratégies thérapeutiques qui visent à agir sur le fonctionnement psychique et cérébral. Ces traitements ne ciblent souvent qu'un seul système de neurotransmission, système hormonal ou structure cérébrale. Dans le TUAL, de multiples molécules ont déjà une indication, ou sont pressenties pour l'aide au maintien de l'abstinence ou à la modération des consommations d'alcool (Figure). Le chevauchement des systèmes de neurotransmission impliqués dans le TUAL et l'impulsivité pourrait faire de certaines de ces molécules qui traitent l'un, des candidates pour le traitement de l'autre. C'est le cas du topiramate utilisé dans l'impulsivité et qui est une piste thérapeutique pour l'alcool (Rubio et al., 2009), tout comme l'aripiprazole (Libarino-Santos et al., 2020), ou le modafinil (Joos et al., 2013). L'acamprosate utilisé dans le TUAL aurait également un certain potentiel dans le traitement de l'impulsivité (Hu et al., 2015). Il est vraisemblable que ces approches médicamenteuses touchent plutôt la dimension affective-automatique que la dimension cognitive mais cela reste à démontrer. Plusieurs essais ont été menés pour explorer l'utilisation de traitements pharmacologiques pour réduire l'impulsivité et ainsi limiter l'escalade dans les consommations d'alcool (Kozak et al., 2019) (Figure 39).

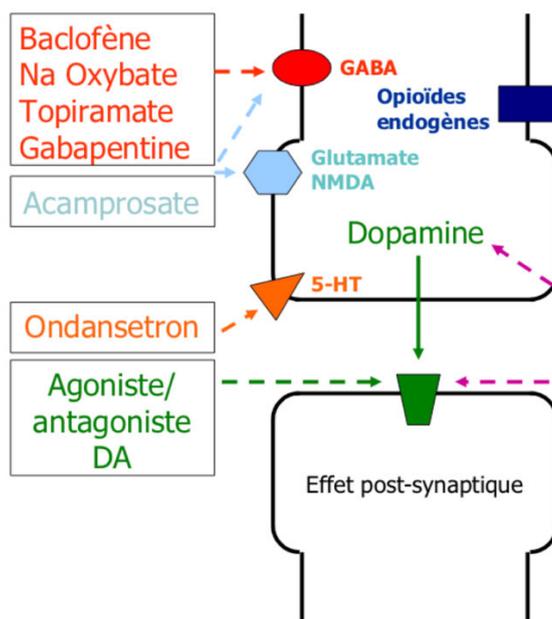


Figure 39 Molécule utilisées ou envisagées dans le traitement du TUAL, et mécanismes d'action (Bordet et al., 2019)

Ces systèmes de neurotransmissions peuvent aussi être la cible de stratégies de stimulation cérébrale non invasive pourraient avoir une certaine efficacité dans la diminution de certaines formes d'impulsivité en ciblant le cortex préfrontal (Kozak et al., 2019).

Enfin, les traitements pharmacologiques peuvent aussi être utilisés dans le traitement des comorbidités psychiatriques parfois associées à l'impulsivité et souvent associées au TUAL (thymorégulateur, antidépresseur, antipsychotique, anxiolytique, etc.) et addictologique (substitution nicotinique ou opiacée) (Moeller et al., 2001).

Le dispositif de soin biomédical peut aussi s'adapter aux particularités des patients impulsifs et souffrant de TUAL, en proposant par exemple des modalités de consultation sans rendez-vous qui évitent de devoir planifier un rendez-vous, ou en ciblant des populations à risque comme les adolescents et jeunes adultes (dispositif

CJC consultations jeunes consommations, disposant de supports en ligne, d'une ligne d'appel, et de consultations dédiées partout en France avec un annuaire en ligne).

#### **4.4.2. APPROCHE PSYCHOCOMPORTEMENTALE**

---

Différentes stratégies psychothérapeutiques et comportementales peuvent être mobilisées dans la prise en charge du TUAL, avec une efficacité sur l'impulsivité, qu'elle soit dans sa dimension trait comme état.

Concernant la dimension trait de l'impulsivité, tant affective et automatique que cognitive, l'enjeu n'est pas tant de modifier fondamentalement ce qui relèverait de la personnalité et du constitutionnel, mais plutôt de favoriser la connaissance de soi pour le patient, et de mettre en place des stratégies d'adaptation comme la méditation pleine conscience (Vinci et al., 2014). Cela permet aussi d'anticiper l'impact délétère de l'impulsivité sur les outils de prise en charge usuels comme l'entretien motivationnel (Feldstein Ewing et al., 2009). Des outils psychothérapeutiques centrés sur l'impulsivité et la régulation des émotions, du même type que ceux proposés dans d'autres pathologies comme le trouble de personnalité état-limite ou le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité pourraient être proposés. On peut citer l'exemple du Module « 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 (Young et al., 2012). 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. De la même manière, des outils ont été développés pour la population de patients souffrant d'un trouble de personnalité état-limite afin d'améliorer leurs capacités de régulation des émotions. On peut citer l'exemple de la thérapie comportementale dialectique de Linham qui s'appuie à la fois sur les thérapies cognitivo-comportementales classiques et sur les principes de la pleine conscience (Linehan et al., 1993, 2015).

Différentes interventions ont été évaluées pour améliorer les capacités d'autorégulation et ainsi atténuer les traits impulsifs, allant de programmes d'activité physique, d'aide à la gestion du budget, à des ateliers neuropsychologiques (Baumeister et al., 2006).

Concernant la dimension état de l'impulsivité, certains outils comme la thérapie cognitivo-comportementale (dans le trouble anxieux) ou la méditation de pleine conscience (chez des buveurs excessifs) ont montré une certaine efficacité sur la régulation émotionnelle et la diminution des automatismes d'association (R. W. Wiers et al., 2013). Des thérapies plus comportementales, comme la relaxation respiratoire ont montré leur efficacité dans la réduction des comportements impulsifs dans une population d'étudiants (Ghahremani, 2013). L'activité physique est aussi un stratégie prometteuse (N. Cabé et al., 2021). D'autres études portant sur l'intervention brève ou la thérapie brève n'ont pas montré de telle efficacité (R. W. Wiers et al., 2013).

La remédiation cognitive pourrait aussi avoir des effets positifs directs en améliorant les fonctions cognitives altérées par la consommation chronique d'alcool (Rupp et al., 2012). Le dépistage et la prise en charge de ces troubles cognitifs permet de donner aux patients les moyens de bénéficier pleinement de outils psychothérapeutiques (motivation, capacités d'apprentissage et d'attention, fonctions exécutives, etc.) (N. Cabé et al., 2016). Des thérapies ciblées sur l'inhibition ont été développées dans l'alcoolodépendance. Elles ont montré une efficacité pour favoriser des comportements d'évitement de la consommation (Houben et al., 2011, 2012). Dans ces études, les patients 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 (verre d'eau, etc.) 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 (Houben et al., 2011, 2012).

Les biais attentionnels et les automatismes acquis, en faveur de l'alcool, sont aussi accessibles à des interventions psychocomportementales (Gladwin et al., 2017; R. W. Wiers et al., 2013). Cela pourrait permettre de réduire les tendances impulsives ou augmenter le contrôle des impulsions vis à vis de l'alcool (C. E. Wiers et al., 2016; R. W. Wiers et al., 2013). Il peut s'agir de méditation de pleine conscience (Ostafin et al., 2012), comme d'interventions ciblant directement les biais et automatismes (biais d'association, biais attentionnel, biais d'approche) (R. W. Wiers et al., 2013). L'activité physique semble réduire les biais attentionnels en faveur du tabagisme (Van Rensburg et al., 2009).

### 4.4.3. APPROCHE SOCIO-ENVIRONNEMENTALE

---

La prise en compte de la dimension sociale et environnementale est, enfin, indispensable. Elle permet de considérer à la fois les éléments de l'environnement qui participent à la vulnérabilité à l'impulsivité et au TUAL, mais aussi d'appréhender les conséquences cumulées de l'impulsivité et du TUAL et leur retentissement sur la réhabilitation psychosociale. Cela passe par un accompagnement dans les démarches d'accès aux dispositifs de droit commun (logement, emploi, soins), administratives, judiciaires, financières, etc. Le case management (ou système de référent) est un dispositif particulièrement prometteur. Il permet d'accompagner en santé mentale des patients par un système de référent qui coordonne les soins pluridisciplinaires et la réhabilitation psychosociale, au plus proche de la vie des patients. Les entretiens peuvent ainsi se dérouler au domicile, dans un café... . Les échanges entre le patient et le référent peuvent prendre des formes variées qui favorisent la rapidité et la fluidité. L'**étude 3** a permis de souligner l'intérêt des mesures d'accompagnement renforcées chez les patients TUAL. La prise en compte de la personnalité dans la prise en charge globale du TUAL permet d'identifier des stratégies originales. Ainsi, l'aide à l'orientation scolaire et professionnelle pourrait favoriser une diminution du neuroticisme (Littlefield et al., 2009; Scollon & Diener, 2006).

Les recherches en économie comportementale soulignent l'intérêt de remplacer, chez les patients TUAL, les temps consacrés à la consommation d'alcool par des activités non liées à l'alcool. Toutefois, les patients TUAL, et en particulier les patients impulsifs, peuvent rencontrer des difficultés à évoquer, planifier, et mettre en œuvre de telles activités en inhibant le craving d'alcool et les actions automatiques. Il semble

donc nécessaire que de telles activités alternatives soient associées à des récompenses tangibles, individualisées selon les envies des patients. Cela peut passer par du management des contingences (C. Cunningham et al., 2017; S. Linke et al., 2021; Rash et al., 2017) ou par des activités de bien-être (Garland et al., 2017). L'activité physique apparaît particulièrement pertinente dans cette approche, tant au plan hédonique qu'occupationnel (N. Cabé et al., 2021). Ce type d'approche semble aussi prometteuse chez le jeune adulte impulsif, à risque de développer une addiction, avant même l'émergence d'un TUAL (Murphy et al., 2007; Murphy & Dennhardt, 2016). Mais il est alors important de travailler en parallèle sur la valeur accordée à la récompense différée (bons d'achats, gains de santé) par rapport à la récompense immédiate attendue ou espérée liée à l'usage d'alcool (Adams et al., 2017; Bickel, 2015; Loewenstein & Prelec, 1993; Odum et al., 2002).

## 4.5. LIMITES ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Certaines limites inhérentes à notre travail, qui méritent d'être soulevées, pourront être levées en poursuivant les analyses des données déjà recueillies. Tout d'abord, les données d'imagerie de ce travail ne comprennent à ce stade que des données structurales de substance grise. L'analyse des données de substance blanche, de DTI, de TEP FDG et d'IRMf (**étude 2**) va permettre de préciser les substrats cérébraux des différentes formes d'impulsivité dans le TUAL et d'affiner sa modélisation. Des données biologiques (prélèvements sanguins) déjà acquises vont aussi être exploitées (**étude 1 et 2**). Par ailleurs, la dimension transversale des travaux de cette thèse pourrait être complétée par des données de suivi à 1 an (**étude 1 et 2**) ou à 9 mois (**étude 3**).

Concernant le protocole APAddicto (**étude 3**), une analyse de variables cognitives acquises pour les patients du bras APA est prévue. Ces données n'ont malheureusement pas pu être collectées dans le bras FPA.

Le protocole ALCOSTIM, récemment déployé, vise à recruter 70 patients présentant des troubles cognitifs liés à l'alcool, et à leur faire bénéficier d'un programme résidentiel intensif de 6 semaines incluant des soins psychosociaux classiques, ou de la remédiation cognitive. Une évaluation itérative de l'impulsivité par UPPS, des dimensions psychoaffectives, et du fonctionnement cognitif permettra

d'aller plus loin dans l'étude de la cinétique de l'impulsivité sous ses différentes formes dans le TUAL sévère.

La réalité virtuelle, déjà en place dans le service d'Addictologie, pourrait permettre de renforcer le caractère écologique de l'évaluation de l'impulsivité grâce à des expositions en réalité virtuelle de haute-fidélité, mais aussi de l'évaluation du craving.

## 4.6. CONCLUSION

L'impulsivité est au cœur de la problématique addictologique comme le suggère les nombreux modèles théoriques l'impliquant dans le processus addictif et le TUAL. Son caractère multidéterminé s'illustre dans la multitude d'outils proposés pour l'évaluer. Elle représente à la fois un facteur de vulnérabilité et une conséquence du TUAL et représente ainsi une cible thérapeutique essentielle. Les travaux de cette thèse ont permis de préciser les substrats comportementaux et cérébraux de l'impulsivité des patients hospitalisés souffrant d'un TUAL sévère. Dans le TUAL sévère, l'impulsivité évaluée par questionnaires était liée à l'état psychoaffectif des patients plutôt qu'à leur fonctionnement exécutif (**étude 1**). L'impulsivité évaluée par questionnaires était spécifiquement liée l'intégrité structurelle du système impulsif (**étude 2**). Dans l'ensemble ces résultats semblaient conforter le modèle triadique et la nécessité d'évaluer l'impulsivité et le fonctionnement cognitif en parallèle, tout en évaluant le fonctionnement émotionnel. Ces résultats soulignaient aussi la pertinence d'autres modèles comme le modèle allostatique de l'addiction et la nécessité de considérer les relations impulsivité-compulsivité dans le TUAL sévère. La confrontation de ces résultats à la littérature a permis de faire émerger des pistes et les limites d'une nouvelle modélisation de l'impulsivité et d'une opérationnalisation originale de son évaluation chez les patients TUAL. L'étude exploratoire APAddicto (**étude 3**) a confirmé la faisabilité et l'acceptabilité de l'APA comme traitement adjuvant chez des patients TUAL sévère hospitalisés, avec une efficacité spécifique sur la réduction de l'anxiété et de l'impulsivité des patients, et un effet bénéfique plus général de l'activité

physique en contexte de sevrage et d'abstinence. L'activité physique apparaît comme prometteuse pour agir de manière favorable sur les déterminants du TUAL, en particulier l'impulsivité et le craving, à condition, toutefois, d'un accompagnement de la pratique pour les patients pour favoriser la motivation à la pratique de l'activité physique.





## 5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---



- Adams, S., Attwood, A. S., & Munafò, M. R. (2017). Drinking status but not acute alcohol consumption influences delay discounting. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 32(5), e2617. <https://doi.org/10.1002/hup.2617>
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *The Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 425-444; discussion 444-489.
- Aggleton, J. P., Pralus, A., Nelson, A. J. D., & 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: A Journal of Neurology*, 139(Pt 7), 1877-1890. <https://doi.org/10.1093/brain/aww083>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders : DSM 5* (5th éd.). American Psychiatric Publishing.
- Anderson, B. A., Kuwabara, H., Wong, D. F., & Courtney, S. M. (2017). Density of available striatal dopamine receptors predicts trait impulsiveness during performance of an attention-demanding task. *Journal of Neurophysiology*, 118(1), 64-68. <https://doi.org/10.1152/jn.00125.2017>
- Andler, R., Quatremère, G., Gautier, A., Soullier, N., Lahaie, E., Richard, J. B., & Nguyen-Thanh, V. (2021). Dépassement des repères de consommation d'alcool à moindre risque en 2020 : Résultats du Baromètre santé de Santé publique France. *Bull Epidemiol Hebd*, 304-312.
- Anton, R. F., Moak, D. H., & Latham, P. (1995). The Obsessive Compulsive Drinking Scale : A Self-Rated Instrument for the Quantification of Thoughts about Alcohol and Drinking Behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19(1), 92-99. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01475.x>
- Anton, R. F., Schacht, J. P., Voronin, K. E., & Randall, P. K. (2017). Aripiprazole Suppression of Drinking in a Clinical Laboratory Paradigm : Influence of Impulsivity and Self-Control. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(7), 1370-1380. <https://doi.org/10.1111/acer.13417>
- Argyriou, E., Um, M., Carron, C., & Cyders, M. A. (2018). Age and impulsive behavior in drug addiction : A review of past research and future directions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 164, 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.013>
- Argyriou, E., Um, M., Wu, W., & Cyders, M. A. (2020). Measurement Invariance of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale Across Age and Sex Across the Adult Life Span. *Assessment*, 27(3), 432-453. <https://doi.org/10.1177/1073191119832660>
- Aron, A. R. (2007). The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *The Neuroscientist*,

13(3), 214-228. <https://doi.org/10.1177/1073858407299288>

- Arts, N., Walvoort, S., & Kessels, R. (2017). Korsakoff syndrome : A critical review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 13*, 2875-2890. <https://doi.org/10.2147/NDT.S130078>
- Asensio, S., Morales, J. L., Senabre, I., Romero, M. J., Beltran, M. A., Flores-Bellver, M., Barcia, J. M., & Romero, F. J. (2015). Magnetic resonance imaging structural alterations in brain of alcohol abusers and its association with impulsivity. *Addiction Biology*. <https://doi.org/10.1111/adb.12257>
- Assous, M., & Tepper, J. M. (2019). Excitatory extrinsic afferents to striatal interneurons and interactions with striatal microcircuitry. *The European Journal of Neuroscience*, 49(5), 593-603. <https://doi.org/10.1111/ejn.13881>
- Auriacombe, M., Fuschia, S., & Fatseas, M. (2016). Le craving : Marqueur diagnostique et pronostique des addictions ? In *Traité d'addictologie* (2e éd., p. 78-83). Lavoisier.
- Aviyente, S., Tootell, A., & Bernat, E. M. (2017). Time-frequency phase-synchrony approaches with ERPs. *International Journal of Psychophysiology*, 111, 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.11.006>
- Baggio, S., Iglesias, K., Studer, J., Dupuis, M., Daeppen, J.-B., & Gmel, G. (2015). Is the relationship between major depressive disorder and self-reported alcohol use disorder an artificial one? *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 50(2), 195-199. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agu103>
- Baker, T. B., Piper, M. E., McCarthy, D. E., Majeskie, M. R., & Fiore, M. C. (2004). Addiction Motivation Reformulated: An Affective Processing Model of Negative Reinforcement. *Psychological Review*, 111(1), 33-51. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.111.1.33>
- Balleine, B. W., Delgado, M. R., & Hikosaka, O. (2007). The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making. *Journal of Neuroscience*, 27(31), 8161-8165. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1554-07.2007>
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity : Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44-79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Barratt, E. S. (1993). Impulsivity : Integrating cognitive, behavioral, biological, and environmental data. In W. G. McCown, J. L. Johnson, & M. B. Shure (Éds.), *The impulsive client : Theory, research, and treatment*. (p. 39-56). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/10500-003>

- Bartoli, F., Carrà, G., Crocamo, C., & Clerici, M. (2015). From DSM-IV to DSM-5 alcohol use disorder : An overview of epidemiological data. *Addictive Behaviors, 41*, 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.09.029>
- Baumeister, R. F., Gailliot, M., DeWall, C. N., & Oaten, M. (2006). Self-Regulation and Personality : How Interventions Increase Regulatory Success, and How Depletion Moderates the Effects of Traits on Behavior. *Journal of Personality, 74*(6), 1773-1802. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2006.00428.x>
- Baylé, F. J., Bourdel, M. C., Caci, H., Gorwood, P., Chignon, J. M., Adés, J., & Léo, H. (2000). [Factor analysis of french translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10)]. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie, 45*(2), 156-165.
- Beaunieux, H., Ritz, L., Segobin, S., Le Berre, A. P., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., & Pitel, A. L. (2013). Troubles neuropsychologiques dans l'alcoolodépendance : L'origine de la rechute ? *Revue de neuropsychologie, 5*(3), 159-165.
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs : A neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience, 8*(11), 1458-1463. <https://doi.org/10.1038/nn1584>
- 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. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)
- Begleiter, H., & Porjesz, B. (1999). What Is Inherited in the Predisposition Toward Alcoholism? A Proposed Model. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 23*(7), 1125-1135. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1999.tb04269.x>
- Belin, D., Mar, A. C., Dalley, J. W., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2008). High Impulsivity Predicts the Switch to Compulsive Cocaine-Taking. *Science, 320*(5881), 1352-1355. <https://doi.org/10.1126/science.1158136>
- Belleville, J., & Cristini, P. (2000). Alcool et neuromédiateurs cérébraux. *Le courrier des addictions, 56-66*.
- Benyamina, A. (2014). *Addictions et comorbidités*. Dunod.
- Berg, J. M., Latzman, R. D., Bliwise, N. G., & Lilienfeld, S. O. (2015). Parsing the heterogeneity of impulsivity : A meta-analytic review of the behavioral implications of the UPPS for psychopathology. *Psychological Assessment, 27*(4), 1129-1146. <https://doi.org/10.1037/pas0000111>
- Bernhardt, N., Nebe, S., Pooseh, S., Sebold, M., Sommer, C., Birkenstock, J., Zimmermann, U. S., Heinz, A., & Smolka, M. N. (2017). Impulsive Decision Making in Young Adult

Social Drinkers and Detoxified Alcohol-Dependent Patients : A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41(10), 1794-1807. <https://doi.org/10.1111/acer.13481>

- Bernhardt, N., Obst, E., Nebe, S., Pooseh, S., Wurst, F. M., Weinmann, W., Smolka, M. N., & Zimmermann, U. S. (2019). Acute alcohol effects on impulsive choice in adolescents. *Journal of Psychopharmacology*, 33(3), 316-325. <https://doi.org/10.1177/0269881118822063>
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward : 'Liking', 'wanting', and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>
- Bersani, F. S., Corazza, O., Albano, G., Bruschi, S., Minichino, A., Vicinanza, R., Bersani, G., Martinotti, G., & Schifano, F. (2015). The « Eyeballing » technique : An emerging and alerting trend of alcohol misuse. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(12), 2311-2317.
- Besson, M., Belin, D., McNamara, R., Theobald, D. E., Castel, A., Beckett, V. L., Crittenden, B. M., Newman, A. H., Everitt, B. J., Robbins, T. W., & Dalley, J. W. (2010). Dissociable Control of Impulsivity in Rats by Dopamine D2/3 Receptors in the Core and Shell Subregions of the Nucleus Accumbens. *Neuropsychopharmacology*, 35(2), 560-569. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.162>
- Bickel, W. K. (2015). Discounting of Delayed Rewards as an Endophenotype. *Biological Psychiatry*, 77(10), 846-847. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.003>
- Bickel, W. K., Johnson, M. W., Koffarnus, M. N., MacKillop, J., & Murphy, J. G. (2014). The Behavioral Economics of Substance Use Disorders : Reinforcement Pathologies and Their Repair. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10(1), 641-677. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153724>
- Billieux, J., Gay, P., Rochat, L., & Van der Linden, M. (2010). The role of urgency and its underlying psychological mechanisms in problematic behaviours. *Behaviour Research and Therapy*, 48(11), 1085-1096. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2010.07.008>
- Billieux, J., Heeren, A., Rochat, L., Maurage, P., Bayard, S., Bet, R., Besche-Richard, C., Challet-Bouju, G., Carré, A., Devos, G., Flayelle, M., Gierski, F., Grall-Bronnec, M., Kern, L., Khazaal, Y., Lançon, C., Lannoy, S., Michael, G. A., Raffard, S., ... Baggio, S. (2021). Positive and negative urgency as a single coherent construct : Evidence from a large-scale network analysis in clinical and non-clinical samples. *Journal of Personality*, 89(6), 1252-1262. <https://doi.org/10.1111/jopy.12655>
- Billieux, J., Rochat, L., Ceschi, G., Carré, A., Offerlin-Meyer, I., Defeldre, A.-C., Khazaal, Y., Besche-Richard, C., & Van der Linden, M. (2012). Validation of a short French

version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Comprehensive Psychiatry*, 53(5), 609-615.

- Billieux, J., Rochat, L., & Linden, M. V. der. (2014). *L'impulsivité : Ses facettes, son évaluation et son expression clinique*. Primento.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537-541.
- Bjork, J. M., Hommer, D. W., Grant, S. J., & Danube, C. (2004). Impulsivity in abstinent alcohol-dependent patients : Relation to control subjects and type 1–/type 2–like traits. *Alcohol*, 34(2-3), 133-150. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2004.06.012>
- Bjork, J. M., Smith, A. R., & Hommer, D. W. (2008). Striatal sensitivity to reward deliveries and omissions in substance dependent patients. *NeuroImage*, 42(4), 1609-1621. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.035>
- Blakemore, S.-J., & Robbins, T. W. (2012). Decision-making in the adolescent brain. *Nature Neuroscience*, 15(9), 1184-1191. <https://doi.org/10.1038/nn.3177>
- Blass, B. E. (2015). *Basic principles of drug discovery and development*. Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier.
- Boden, J. M., & Fergusson, D. M. (2011). Alcohol and depression. *Addiction (Abingdon, England)*, 106(5), 906-914. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x>
- Bonaldi, C., & Hill, C. (2019). La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015. *Bull Epidémiol Hebd*, 97-108.
- Bordet, R., Carton, L., Deguil, J., & Dondaine, T. (2019). *Neuropsychopharmacologie Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM), Régis Bordet, Louise Carton, Julie Deguil, Thibaut Dondaine* (Société française de pharmacologie et de thérapeutique & Collège national de pharmacologie médicale, Éd.s.). Elsevier Masson.
- Bos, J., Hayden, M. J., Lum, J. A. G., & Staiger, P. K. (2019). UPPS-P impulsive personality traits and adolescent cigarette smoking: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 197, 335-343. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.018>
- Bowen, S., Witkiewitz, K., Clifasefi, S. L., Grow, J., Chawla, N., Hsu, S. H., Carroll, H. A., Harrop, E., Collins, S. E., Lustyk, M. K., & Larimer, M. E. (2014). Relative Efficacy of Mindfulness-Based Relapse Prevention, Standard Relapse Prevention, and Treatment as Usual for Substance Use Disorders : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 71(5), 547. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4546>

- Boyer-Kassem, T., & Duchêne, S. (2020). On discrimination in health insurance. *Social Choice and Welfare*, 55(1), 5-23. <https://doi.org/10.1007/s00355-019-01227-0>
- Brière, N. M., Vallerand, R. J., Blais, M. R., & Pelletier, L. G. (1995). Development and validation of a scale on intrinsic and extrinsic motivation and lack of motivation in sports : The Scale on Motivation in Sports. *International Journal of Sport Psychology*, 465-489.
- 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.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index : A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.
- Cabé, J., Brousse, G., Pereira, B., Cabé, N., Karsinti, E., Zerdazi, E.-H., Icick, R., Llorca, P. M., Bloch, V., Vorspan, F., & De Chazeron, I. (2021). Influence of Clinical Markers of Dopaminergic Behaviors on Depressive Symptoms During Withdrawal in Cocaine Users. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 775670. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.775670>
- Cabé, N., Lanièpce, A., & Pitel, A. L. (2021). Physical activity : A promising adjunctive treatment for severe alcohol use disorder. *Addictive Behaviors*, 113, 106667. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106667>
- Cabé, N., Laniepce, A., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., & Pitel, A.-L. (2016). Troubles cognitifs dans l'alcoolodépendance : Intérêt du dépistage dans l'optimisation des prises en charge. *L'Encéphale*, 42(1), 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.12.012>
- Campbell, E. J., Lawrence, A. J., & Perry, C. J. (2018). New steps for treating alcohol use disorder. *Psychopharmacology*, 235(6), 1759-1773. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4887-7>
- Carbia, C., López-Caneda, E., Corral, M., & Cadaveira, F. (2018). A systematic review of neuropsychological studies involving young binge drinkers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 90, 332-349. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.013>
- Carli, M., Robbins, T. W., Evenden, J. L., & Everitt, B. J. (1983). Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behavioural Brain Research*, 9(3), 361-380. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(83\)90138-9](https://doi.org/10.1016/0166-4328(83)90138-9)
- Carrigan, M. A., Uryasev, O., Frye, C. B., Eckman, B. L., Myers, C. R., Hurley, T. D., &

- Benner, S. A. (2015). Hominids adapted to metabolize ethanol long before human-directed fermentation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(2), 458-463. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404167111>
- Carroll, K. M., & Schottenfeld, R. (1997). NONPHARMACOLOGIC APPROACHES TO SUBSTANCE ABUSE TREATMENT. *Medical Clinics of North America*, *81*(4), 927-944. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70556-3](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70556-3)
- Carton, L. (2021). *Impact sur la mémoire d'une intoxication chronique et aigüe aux benzodiazépines et/ou à l'éthanol : À partir de modèles murins*. Lille.
- Carton, L., Cabé, N., Ménard, O., Deheul, S., Caous, A.-S., Devos, D., Cottencin, O., & Bordet, R. (2018). Pharmaceutical cognitive doping in students : A chimeric way to get-ahead? *Thérapie*, *73*(4), 331-339.
- Carton, L., Pignon, B., Baguet, A., Benradia, I., Roelandt, J.-L., Vaiva, G., Thomas, P., Amad, A., De Timary, P., Naassila, M., Geoffroy, P. A., & Rolland, B. (2018). Influence of comorbid alcohol use disorders on the clinical patterns of major depressive disorder : A general population-based study. *Drug and Alcohol Dependence*, *187*, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.02.009>
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment : The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *67*(2), 319-333. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.2.319>
- Casey, B. J., Jones, R. M., & Hare, T. A. (2008). The Adolescent Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*(1), 111-126. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.010>
- Cassidy, E. M., O'Sullivan, I., Bradshaw, P., Islam, T., & Onovo, C. (2012). Symptom-triggered benzodiazepine therapy for alcohol withdrawal syndrome in the emergency department : A comparison with the standard fixed dose benzodiazepine regimen. *Emergency Medicine Journal*, *29*(10), 802-804. <https://doi.org/10.1136/emered-2011-200509>
- Caswell, A. J., Morgan, M. J., & Duka, T. (2013). Acute alcohol effects on subtypes of impulsivity and the role of alcohol-outcome expectancies. *Psychopharmacology*, *229*(1), 21-30. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3079-8>
- Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2015). Behavioral health trends in the United States : Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. *HHS Publication*.
- Chamberlain, S. R., Tieg, J., Fontenelle, L. F., Hook, R., Parkes, L., Segrave, R., Hauser, T. U., Dolan, R. J., Goodyer, I. M., Bullmore, E., Grant, J. E., & Yücel, M. (2019).

Fractionation of impulsive and compulsive trans-diagnostic phenotypes and their longitudinal associations. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 53(9), 896-907. <https://doi.org/10.1177/0004867419844325>

- Chambers, R. A., Taylor, J. R., & Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence : A critical period of addiction vulnerability. *The American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1041-1052. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1041>
- 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: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(2), 429-438. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301219>
- 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: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(9), 1868-1878. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.56>
- Cherek, D. R., Lane, S. D., Pietras, C. J., & Steinberg, J. L. (2002). Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology*, 159(3), 266-274. <https://doi.org/10.1007/s002130100915>
- Coates, J. M., Gullo, M. J., Feeney, G. F. X., Young, R. M., & Connor, J. P. (2018). A Randomized Trial of Personalized Cognitive-Behavior Therapy for Alcohol Use Disorder in a Public Health Clinic. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 297. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00297>
- Colombo, G., Serra, S., Vacca, G., Carai, M., & Gessa, G. (2005). Endocannabinoid system and alcohol addiction : Pharmacological studies. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81(2), 369-380. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.01.022>
- Conner, B. T., Noble, E. P., Berman, S. M., Ozkaragoz, T., Ritchie, T., Antolin, T., & Sheen, C. (2005). DRD2 genotypes and substance use in adolescent children of alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*, 79(3), 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.03.005>
- Correas, A., Cuesta, P., López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., García-Moreno, L. M., Pineda-Pardo, J. A., Cadaveira, F., & Maestú, F. (2016). Functional and structural brain connectivity of young binge drinkers : A follow-up study. *Scientific Reports*, 6(1), 31293. <https://doi.org/10.1038/srep31293>
- Coskunpinar, A., & Cyders, M. A. (2013). Impulsivity and substance-related attentional bias :

- A meta-analytic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), 1-14.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.05.008>
- Costa, K. G., Cabral, D. A., Hohl, R., & Fontes, E. B. (2019). Rewiring the Addicted Brain Through a Psychobiological Model of Physical Exercise. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 600. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00600>
- Cottencin, O. (2009). Dépressions sévères et addictions. *L'Encéphale*, 35, S264-S268.  
[https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(09\)73483-9](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(09)73483-9)
- Coulbault, L., Ritz, L., Vabret, F., Lannuzel, C., Boudehent, C., Nowoczyn, M., Beaunieux, H., & Pitel, A. L. (2021). Thiamine and phosphate esters concentrations in whole blood and serum of patients with alcohol use disorder : A relation with cognitive deficits. *Nutritional Neuroscience*, 24(7), 530-541.  
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1652438>
- Crews, F. T., & Boettiger, C. A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 93(3), 237-247.  
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.018>
- Crocq, M.-A. (2007). Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(4), 355-361.
- Crone, E. A., & Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(9), 636-650.  
<https://doi.org/10.1038/nrn3313>
- Cunningham, C., Stitzer, M., Campbell, A. N. C., Pavlicova, M., Hu, M.-C., & Nunes, E. V. (2017). Contingency Management Abstinence Incentives : Cost and Implications for Treatment Tailoring. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 72, 134-139.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsat.2015.08.010>
- Cunningham, W. A., Zelazo, P. D., Packer, D. J., & Van Bavel, J. J. (2007). The Iterative Reprocessing Model : A Multilevel Framework for Attitudes and Evaluation. *Social Cognition*, 25(5), 736-760. <https://doi.org/10.1521/soco.2007.25.5.736>
- Curcio, A. L., & George, A. M. (2011). Selected impulsivity facets with alcohol use/problems : The mediating role of drinking motives. *Addictive Behaviors*, 36(10), 959-964.  
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.05.007>
- Cyders, M. A. (2013). Impulsivity and the Sexes : Measurement and Structural Invariance of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Assessment*, 20(1), 86-97.  
<https://doi.org/10.1177/1073191111428762>
- Cyders, M. A., & Coskunpinar, A. (2011). Measurement of constructs using self-report and

behavioral lab tasks : Is there overlap in nomothetic span and construct representation for impulsivity? *Clinical Psychology Review*, 31(6), 965-982. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.06.001>

Cyders, M. A., Flory, K., Rainer, S., & Smith, G. T. (2009). The role of personality dispositions to risky behavior in predicting first-year college drinking. *Addiction*, 104(2), 193-202. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02434.x>

Cyders, M. A., Littlefield, A. K., Coffey, S., & Karyadi, K. A. (2014). Examination of a short English version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Addictive Behaviors*, 39(9), 1372-1376. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.02.013>

Cyders, M. A., & Smith, G. T. (2007). Mood-based rash action and its components : Positive and negative urgency. *Personality and Individual Differences*, 43(4), 839-850. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.02.008>

Cyders, M. A., & Smith, G. T. (2008). Clarifying the role of personality dispositions in risk for increased gambling behavior. *Personality and Individual Differences*, 45(6), 503-508. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2008.06.002>

Cyders, M. A., Smith, G. T., Spillane, N. S., Fischer, S., Annus, A. M., & Peterson, C. (2007). Integration of impulsivity and positive mood to predict risky behavior : Development and validation of a measure of positive urgency. *Psychological Assessment*, 19(1), 107-118. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.19.1.107>

Czapla, M., Simon, J. J., Richter, B., Kluge, M., Friederich, H.-C., Herpertz, S., Mann, K., Herpertz, S. C., & Loeber, S. (2015). The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol-dependent patients : Implications for psychotherapeutic treatment. *Addiction Biology*. <https://doi.org/10.1111/adb.12229>

Daepfen, 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 : A Randomized Treatment Trial. *Archives of Internal Medicine*, 162(10), 1117. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.10.1117>

Dalkey, N., & Helmer, O. (1963). An Experimental Application of the DELPHI Method to the Use of Experts. *Management Science*, 9(3), 458-467. <https://doi.org/10.1287/mnsc.9.3.458>

Dalley, J. W., Mar, A. C., Economidou, D., & Robbins, T. W. (2008). Neurobehavioral mechanisms of impulsivity : Fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(2), 250-260. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.12.021>

Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2017). Fractionating impulsivity : Neuropsychiatric

- implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(3), 158-171. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.8>
- Dalley, J. W., & Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*, 215, 42-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.065>
- Damasio, A.-R., & Fidel, J.-L. (2005). *Spinoza avait raison : Joie et tristesse, le cerveau des émotions*. Editions Odile Jacob.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage : Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science (New York, N.Y.)*, 264(5162), 1102-1105.
- del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2011). The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 69(12), e145-e157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036>
- Dematteis, M., & Pennel, L. (2018). Gestion des contingences dans les addictions. Du concept à la pratique. *Alcoologie et Addictologie*, 216-230.
- 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. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(9), 1678-1685. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01514.x>
- de Molina, A. F., & Hunsperger, R. W. (1962). Organization of the subcortical system governing defence and flight reactions in the cat. *The Journal of Physiology*, 160(2), 200-213. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1962.sp006841>
- de Win, M. M. L., Schilt, T., Reneman, L., Vervaeke, H., Jager, G., Dijkink, S., Booij, J., & van den Brink, W. (2006). Ecstasy use and self-reported depression, impulsivity, and sensation seeking : A prospective cohort study. *Journal of Psychopharmacology*, 20(2), 226-235. <https://doi.org/10.1177/0269881106063275>
- de Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use : A review of underlying processes. *Addiction Biology*, 14(1), 22-31. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00129.x>
- 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, 2177-2182. <https://doi.org/10.2147/NDT.S74963>
- Dickman, S. J. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity : Personality and cognitive

correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(1), 95-102.

- Dougherty, D. M., Marsh-Richard, D. M., Hatzis, E. S., Nouvion, S. O., & Mathias, C. W. (2008). A test of alcohol dose effects on multiple behavioral measures of impulsivity. *Drug and Alcohol Dependence*, 96(1-2), 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.02.002>
- Dougherty, D. M., Mathias, C. W., Marsh, D. M., Moeller, F. G., & Swann, A. C. (2004). Suicidal behaviors and drug abuse : Impulsivity and its assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, 76, Supplement, S93-S105.
- Duka, T., Trick, L., Nikolaou, K., Gray, M. A., Kempton, M. J., Williams, H., Williams, S. C. R., Critchley, H. D., & Stephens, D. N. (2011). Unique Brain Areas Associated with Abstinence Control Are Damaged in Multiply Detoxified Alcoholics. *Biological Psychiatry*, 70(6), 545-552. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.006>
- Durazzo, T. C., & Meyerhoff, D. J. (2020). Changes of frontal cortical subregion volumes in alcohol dependent individuals during early abstinence : Associations with treatment outcome. *Brain Imaging and Behavior*, 14(5), 1588-1599. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00089-5>
- Edwards, G., & Gross, M. M. (1976). Alcohol dependence : Provisional description of a clinical syndrome. *British Medical Journal*, 1(6017), 1058-1061.
- Ellingsen, M. M., Johannesen, S. L., Martinsen, E. W., Dahl, S. R., & Hallgren, M. (2020). Effects of Acute Exercise on Drug Craving, Self-Esteem, Mood, and Affect in Adults with Polysubstance Use Disorder : Protocol for a Multicenter Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols*, 9(10), e18553. <https://doi.org/10.2196/18553>
- Enoch, M.-A. (2006). Genetic and Environmental Influences on the Development of Alcoholism : Resilience vs. Risk. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094(1), 193-201. <https://doi.org/10.1196/annals.1376.019>
- Enright, P. L., & Sherrill, D. L. (1998). Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 158, 1384-1387.
- Enticott, P., Ogloff, J., & Bradshaw, J. (2006). Associations between laboratory measures of executive inhibitory control and self-reported impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 41, 285-294.
- Ersche, K. D., Barnes, A., Jones, P. S., Morein-Zamir, S., Robbins, T. W., & Bullmore, E. T. (2011). Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 7), 2013-2024. <https://doi.org/10.1093/brain/awr138>

- Evernden, J. (1999). Impulsivity : A discussion of clinical and experimental findings. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 13(2), 180-192.
- Everitt, B. J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1507), 3125-3135. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0089>
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum : Devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9, Part A), 1946-1954. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.010>
- Evren, C., Durkaya, M., Evren, B., Dalbudak, E., & Cetin, R. (2012). Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug and Alcohol Review*, 31(1), 81-90. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2011.00303.x>
- Eysenck, H. J., Wilson, G. D., & Jackson, C. J. (1996). *Manual of the Eysenck Personality Profiler Guildford : Psi-Press* (Psi-Press).
- Fama, R., Le Berre, A.-P., Sassoon, S. A., Zahr, N. M., Pohl, K. M., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2019). Relations between cognitive and motor deficits and regional brain volumes in individuals with alcoholism. *Brain Structure & Function*, 224(6), 2087-2101. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01894-w>
- Fatseas, M., Serre, F., Alexandre, J.-M., Debrabant, R., Auriacombe, M., & Swendsen, J. (2015). Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction : A comparison of substance- and person-specific cues: Cues, craving and substance use. *Addiction*, 110(6), 1035-1042. <https://doi.org/10.1111/add.12882>
- Feldstein Ewing, S. W., LaChance, H. A., Bryan, A., & Hutchison, K. E. (2009). Do genetic and individual risk factors moderate the efficacy of motivational enhancement therapy? Drinking outcomes with an emerging adult sample. *Addiction Biology*, 14(3), 356-365. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00149.x>
- Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2011). What are the specific vs. Generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 377-406. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.008>
- Fillmore, K. M., Kerr, W. C., Stockwell, T., Chikritzhs, T., & Bostrom, A. (2006). Moderate alcohol use and reduced mortality risk : Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory*, 14(2), 101-132. <https://doi.org/10.1080/16066350500497983>

- Flaudias, V., Heeren, A., Brousse, G., & Maurage, P. (2019). Toward a Triadic Approach to Craving in Addictive Disorders : The Metacognitive Hub Model. *Harvard Review of Psychiatry*, 27(5), 326-331. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000225>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Fontesse, S., Demoulin, S., Stinglhamber, F., De Timary, P., & Maurage, P. (2021). Metadehumanization and Self-dehumanization are Linked to Reduced Drinking Refusal Self-Efficacy and Increased Anxiety and Depression Symptoms in Patients with Severe Alcohol Use Disorder. *Psychologica Belgica*, 61(1), 238. <https://doi.org/10.5334/pb.1058>
- Fontesse, S., Stinglhamber, F., Demoulin, S., Chevallereau, T., de Timary, P., Cappeliez, B., Bon, F., Geus, C., Talent, J., Ayache, L., & Maurage, P. (2020). Metadehumanization in severe alcohol-use disorders : Links with fundamental needs and clinical outcomes. *Addictive Behaviors*, 107, 106425. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106425>
- Fontesse, S., Stinglhamber, F., Demoulin, S., de Timary, P., & Maurage, P. (2021). Self-dehumanisation in severe alcohol use disorder : Links with self-stigma and environmental satisfaction. *International Journal of Psychology*, 56(6), 878-884. <https://doi.org/10.1002/ijop.12774>
- Fournier, L. (2021). *Development of a revised short french version of the UPPS-P impulsive behavior scale*. Lausanne.
- Freinhofer, D., Schwartenbeck, P., Thon, N., Eigenberger, T., Aichhorn, W., Lenger, M., Wurst, F. M., & Kronbichler, M. (2020). Deficient Decision Making in Pathological Gamblers Correlates With Gray Matter Volume in Medial Orbitofrontal Cortex. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 109. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00109>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The Relations Among Inhibition and Interference Control Functions : A Latent-Variable Analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(1), 101-135. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101>
- Gache, P., Michaud, P., Landry, U., Accietto, C., Arfaoui, S., Wenger, O., & Daepfen, 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: *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 29(11), 2001-2007. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000187034.58955.64>
- Garland, E. L., Howard, M. O., Zubieta, J.-K., & Froeliger, B. (2017). Restructuring Hedonic Dysregulation in Chronic Pain and Prescription Opioid Misuse : Effects of Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement on Responsiveness to Drug Cues and

Natural Rewards. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86(2), 111-112.  
<https://doi.org/10.1159/000453400>

Gay, P. (2009). *Impulsivité, contrôle de la pensée et inhibition*. Thèse de doctorat : Univ. Genève.

Géraud, M. (2007). Emil Kraepelin : Un pionnier de la psychiatrie moderne (à l'occasion du cent cinquantième anniversaire de sa naissance). *L'Encéphale*, 33(4), 561-567.  
[https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(07\)92053-9](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(07)92053-9)

Ghahremani, D. (2013). Students' impulsive behavior tempered with breathing-based program. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 51(9), 8-9.

Ghiță, A., & Gutiérrez-Maldonado, J. (2018). Applications of virtual reality in individuals with alcohol misuse : A systematic review. *Addictive Behaviors*, 81, 1-11.  
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.01.036>

Gierski, F., Hubsch, B., Stefaniak, N., Benzerouk, F., Cuervo-Lombard, C., Bera-Potelle, C., Cohen, R., Kahn, J.-P., & Limosin, F. (2013). Executive functions in adult offspring of alcohol-dependent probands : Toward a cognitive endophenotype? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37 Suppl 1, E356-363.  
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01903.x>

Giesen, E. S., Deimel, H., & Bloch, W. (2015). Clinical Exercise Interventions in Alcohol Use Disorders : A Systematic Review. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 52, 1-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.12.001>

Gladwin, T. E., Figner, B., Crone, E. A., & Wiers, R. W. (2011). Addiction, adolescence, and the integration of control and motivation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(4), 364-376. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.06.008>

Gladwin, T. E., Wiers, C. E., & Wiers, R. W. (2017). Interventions aimed at automatic processes in addiction : Considering necessary conditions for efficacy. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 13, 19-24.  
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.08.001>

Glöckner-Rist, A., Lémenager, T., & Mann, K. (2013). Reward and relief craving tendencies in patients with alcohol use disorders : Results from the PREDICT study. *Addictive Behaviors*, 38(2), 1532-1540. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.06.018>

Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry : Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>

Goullé, J.-P., & Guerbet, M. (2015). [Pharmacokinetics, metabolism, and analytical methods

of ethanol]. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 73(5), 313-322.  
<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2015.03.003>

- Grant, B. F., Goldstein, R. B., Saha, T. D., Chou, S. P., Jung, J., Zhang, H., Pickering, R. P., Ruan, W. J., Smith, S. M., Huang, B., & Hasin, D. S. (2015). Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder : Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*, 72(8), 757.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0584>
- Grant, J. E., & Chamberlain, S. R. (2014a). Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions : Cause or consequence? *Addictive Behaviors*, 39(11), 1632-1639. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.04.022>
- Grant, J. E., & Chamberlain, S. R. (2014b). Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions : Cause or consequence? *Addictive Behaviors*, 39(11), 1632-1639. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.04.022>
- Griffin, S. A., & Trull, T. J. (2021). Alcohol use in daily life : Examining the role of trait and state impulsivity facets. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 35(2), 199-207.  
<https://doi.org/10.1037/adb0000679>
- Griswold, M. G., Fullman, N., Hawley, C., Arian, N., Zimsen, S. R. M., Tymeson, H. D., Venkateswaran, V., Tapp, A. D., Forouzanfar, M. H., Salama, J. S., Abate, K. H., Abate, D., Abay, S. M., Abbafati, C., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Aboyans, V., Abrar, M. M., Acharya, P., ... Gakidou, E. (2018). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016 : A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 392(10152), 1015-1035.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2)
- Gröpper, S., Spengler, S., Stuke, H., Gawron, C. K., Parnack, J., Gutwinski, S., Wiers, C. E., & Bermanpohl, F. (2016). Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking : A voxel-based morphometry study. *Journal of Psychiatric Research*, 83, 16-23.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.006>
- Guilbaud, O., Loas, G., Corcos, M., Speranza, M., Stephan, P., Perez-Diaz, F., Venisse, J. L., Guelfi, J. D., Bizouard, P., Lang, F., Flament, M., & Jeammet, P. (2002). L'alexithymie dans les conduites de dépendance et chez le sujet sain : Valeur en population française et francophone. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 160(1), 77-85. [https://doi.org/10.1016/S0003-4487\(01\)00134-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4487(01)00134-2)
- Haass-Koffler, C. L., Leggio, L., & Kenna, G. A. (2014). Pharmacological Approaches to Reducing Craving in Patients with Alcohol Use Disorders. *CNS Drugs*, 28(4),

343-360. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0149-3>

- Haden, S. C., & Shiva, A. (2009). A Comparison of Factor Structures of the Barratt Impulsiveness Scale in a Mentally Ill Forensic Inpatient Sample. *International Journal of Forensic Mental Health*, 8(3), 198-207. <https://doi.org/10.1080/14999010903358920>
- Hallgren, M., Vancampfort, D., Giesen, E. S., Lundin, A., & Stubbs, B. (2017a). Exercise as treatment for alcohol use disorders : Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 51(14), 1058-1064. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096814>
- Hallgren, M., Vancampfort, D., Giesen, E. S., Lundin, A., & Stubbs, B. (2017b). Exercise as treatment for alcohol use disorders : Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 51(14), 1058-1064. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096814>
- Hallgren, M., Vancampfort, D., Lundin, A., Andersson, V., & Andréasson, S. (2018). New steps for treating alcohol use disorder : The emerging importance of physical exercise. *Psychopharmacology*, 235(9), 2771-2773. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5002-9>
- Hasin, D., & Paykin, A. (1999). Alcohol dependence and abuse diagnoses : Concurrent validity in a nationally representative sample. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23(1), 144-150.
- Hasin, D. S. (2012). Combining abuse and dependence in DSM-5. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 73(4), 702-704.
- Hasin, D. S., & Grant, B. F. (2004). The co-occurrence of DSM-IV alcohol abuse in DSM-IV alcohol dependence : Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions on heterogeneity that differ by population subgroup. *Archives of General Psychiatry*, 61(9), 891-896. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.9.891>
- Heather, N. (2017). Is the concept of compulsion useful in the explanation or description of addictive behaviour and experience? *Addictive Behaviors Reports*, 6, 15-38. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2017.05.002>
- Heinz, A., Lober, S., Georgi, A., Wrase, J., Hermann, D., Rey, E.-R., Wellek, S., & Mann, K. (2003). Reward craving and withdrawal relief craving : Assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol and Alcoholism*, 38(1), 35-39. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg005>
- Hershberger, A. R., Um, M., & Cyders, M. A. (2017). The relationship between the UPPS-P impulsive personality traits and substance use psychotherapy outcomes : A meta -

- analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 178, 408-416. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.05.032>
- Hittner, J. B., & Swickert, R. (2006). Sensation seeking and alcohol use : A meta-analytic review. *Addictive Behaviors*, 31(8), 1383-1401. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.11.004>
- Hofmann, W., Friese, M., & Strack, F. (2009). Impulse and Self-Control From a Dual-Systems Perspective. *Perspectives on Psychological Science*, 4(2), 162-176. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2009.01116.x>
- Houben, K., Havermans, R. C., Nederkoorn, C., & Jansen, A. (2012). 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)*, 107(7), 1280-1287. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03827.x>
- Houben, K., Nederkoorn, C., Wiers, R. W., & Jansen, A. (2011). Resisting temptation : Decreasing alcohol-related affect and drinking behavior by training response inhibition. *Drug and Alcohol Dependence*, 116(1-3), 132-136. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.12.011>
- Hu, W., Morris, B., Carrasco, A., & Kroener, S. (2015). Effects of acamprosate on attentional set-shifting and cellular function in the prefrontal cortex of chronic alcohol-exposed mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 39(6), 953-961. <https://doi.org/10.1111/acer.12722>
- Hykade, A. (2015). *Nuggets*. Film Bilder. <http://www.hykade.com/>
- 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), 731-737.
- INSERM Expertise collective. (2003). *Alcool : Dommages sociaux, abus et dépendance: Vol. XXII*. <http://hdl.handle.net/10608/154>
- INSERM Expertise collective. (2021). *Réduction des dommages associés à la consommation d'alcool*. EDP Sciences.
- Ioannidis, K., Hook, R., Wickham, K., Grant, J. E., & Chamberlain, S. R. (2019). Impulsivity in Gambling Disorder and problem gambling : A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 44(8), 1354-1361. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0393-9>
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe,

- Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017 : A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Jellinek, E. M. (Elvin M. (1960). *The Disease concept of alcoholism*. New Haven, Hillhouse Press.
- Jentsch, J. D., Ashenhurst, J. R., Cervantes, M. C., Groman, S. M., James, A. S., & Pennington, Z. T. (2014). Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions : Impulsivity subtypes and drug addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/nyas.12388>
- Johnson, S. J., Verster, J. C., & Alford, C. (2022). A Comparison Between Ecological Momentary Assessment and the Adapted-Quick Drinking Screen : Alcohol Mixed With Energy Drinks. *Alcohol and Alcoholism*, agab086. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agab086>
- Joos, L., Goudriaan, A. E., Schmaal, L., Fransen, E., van den Brink, W., Sabbe, B. G. C., & Dom, G. (2013). Effect of modafinil on impulsivity and relapse in alcohol dependent patients : A randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 23(8), 948-955. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.10.004>
- Jupp, B., Caprioli, D., Saigal, N., Reverte, I., Shrestha, S., Cumming, P., Everitt, B. J., Robbins, T. W., & Dalley, J. W. (2013). Dopaminergic and GABA-ergic markers of impulsivity in rats : Evidence for anatomical localisation in ventral striatum and prefrontal cortex. *The European Journal of Neuroscience*, 37(9), 1519-1528. <https://doi.org/10.1111/ejn.12146>
- Kaiser, A. J., Bonsu, J. A., Charnigo, R. J., Milich, R., & Lynam, D. R. (2016). Impulsive Personality and Alcohol Use : Bidirectional Relations Over One Year. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 77(3), 473-482. <https://doi.org/10.15288/jsad.2016.77.473>
- Kaiser, A. J., Davis, H. A., Milich, R., Smith, G. T., & Charnigo, R. (2018). Bidirectional Relations of Impulsive Personality and Alcohol Use Across Three Waves of Data Collection. *Substance Use & Misuse*, 53(14), 2386-2393. <https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1480036>
- Kale, D., Stautz, K., & Cooper, A. (2018). Impulsivity related personality traits and cigarette smoking in adults : A meta-analysis using the UPPS-P model of impulsivity and

reward sensitivity. *Drug and Alcohol Dependence*, 185, 149-167. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.01.003>

- Kane, M. J., Brown, L. H., McVay, J. C., Silvia, P. J., Myin-Germeys, I., & Kwapil, T. R. (2007). For whom the mind wanders, and when : An experience-sampling study of working memory and executive control in daily life. *Psychological Science*, 18(7), 614-621. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.01948.x>
- Kelly, R. M., & Strick, P. L. (2003). Cerebellar Loops with Motor Cortex and Prefrontal Cortex of a Nonhuman Primate. *The Journal of Neuroscience*, 23(23), 8432-8444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003>
- Keyes, K. M., Hatzenbuehler, M. L., McLaughlin, K. A., Link, B., Olfson, M., Grant, B. F., & Hasin, D. (2010). Stigma and Treatment for Alcohol Disorders in the United States. *American Journal of Epidemiology*, 172(12), 1364-1372. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq304>
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders : Focus on heroin and cocaine dependence. *The American Journal of Psychiatry*, 142(11), 1259-1264. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.11.1259>
- Kim, B., & Im, H. (2019). The role of the dorsal striatum in choice impulsivity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 92-111. <https://doi.org/10.1111/nyas.13961>
- Kim, D.-Y., & Lee, J.-H. (2015). Development of a Virtual Approach–Avoidance Task to Assess Alcohol Cravings. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 18(12), 763-766. <https://doi.org/10.1089/cyber.2014.0490>
- Kohn, R., Saxena, S., Levav, I., & Saraceno, B. (2004). The treatment gap in mental health care. *Bulletin of the World Health Organization*, 82, 858-866.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, 59, 29-53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093548>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction : A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773.
- Kooij, J. J. S. (2012). Diagnostic Interview for ADHD in Adults 2.0 (DIVA 2.0). In *Adult ADHD. Diagnostic assessment and treatment*. Springer.
- Kopetz, C. E., Lejuez, C. W., Wiers, R. W., & Kruglanski, A. W. (2013). Motivation and Self-Regulation in Addiction : A Call for Convergence. *Perspectives on Psychological Science*, 8(1), 3-24. <https://doi.org/10.1177/1745691612457575>
- Kozak, K., Lucatch, A. M., Lowe, D. J. E., Balodis, I. M., MacKillop, J., & George, T. P. (2019). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders : Implications for

- treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 71-91. <https://doi.org/10.1111/nyas.13977>
- Kravitz, H. M., Fawcett, J., McGuire, M., Kravitz, G. S., & Whitney, M. (1999). Treatment Attrition Among Alcohol-Dependent Men: Is It Related to Novelty Seeking Personality Traits? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19(1), 51-56. <https://doi.org/10.1097/00004714-199902000-00010>
- Krystal, J. H., Staley, J., Mason, G., Petrakis, I. L., Kaufman, J., Harris, R. A., Gelernter, J., & Lappalainen, J. (2006).  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptors and Alcoholism: Intoxication, Dependence, Vulnerability, and Treatment. *Archives of General Psychiatry*, 63(9), 957. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.9.957>
- Kumar, S., Porcu, P., Werner, D. F., Matthews, D. B., Diaz-Granados, J. L., Helfand, R. S., & Morrow, A. L. (2009). The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol: A decade of progress. *Psychopharmacology*, 205(4), 529-564. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1562-z>
- Kuntsche, E., Knibbe, R., Gmel, G., & Engels, R. (2005). Why do young people drink? A review of drinking motives. *Clinical Psychology Review*, 25(7), 841-861.
- Laniepce, A., Cabé, N., André, C., Bertran, F., Boudehent, C., Lahbairi, N., Maillard, A., Mary, A., Segobin, S., Vabret, F., Rauchs, G., & Pitel, A.-L. (2020). The effect of alcohol withdrawal syndrome severity on sleep, brain and cognition. *Brain Communications*, 2(2), fcaa123. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa123>
- Laniepce, A., Segobin, S., Lannuzel, C., Boudehent, C., Ritz, L., Urso, L., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Rauchs, G., & Pitel, A. (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*, 43(5), 952-964. <https://doi.org/10.1111/acer.13997>
- Lannoy, S., Billieux, J., Dormal, V., & Maurage, P. (2019). Behavioral and Cerebral Impairments Associated with Binge Drinking in Youth: A Critical Review. *Psychologica Belgica*, 59(1), 116-155. <https://doi.org/10.5334/pb.476>
- Lannoy, S., Billieux, J., Poncin, M., & Maurage, P. (2017). Binging at the campus: Motivations and impulsivity influence binge drinking profiles in university students. *Psychiatry Research*, 250, 146-154. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.068>
- Lanquetin, A., Leclercq, S., de Timary, P., Segobin, S., Naveau, M., Coulbault, L., Maccioni, P., Lorrain, I., Colombo, G., Vivien, D., Rubio, M., & Pitel, A.-L. (2021). Role of inflammation in alcohol-related brain abnormalities: A translational study. *Brain Communications*, 3(3), fcab154. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab154>

- Latkin, C. A., Edwards, C., Davey-Rothwell, M. A., & Tobin, K. E. (2017). The relationship between social desirability bias and self-reports of health, substance use, and social network factors among urban substance users in Baltimore, Maryland. *Addictive Behaviors, 73*, 133-136. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.05.005>
- Laureyns, F., & Séné, J. M. (2011). *Test d'autoévaluation. D'après Ricci J. et Gagnon L.* CliniproSport. [https://www.ameli.fr/sites/default/files/questionnaire-activite-physique\\_cpam-haute-savoie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/questionnaire-activite-physique_cpam-haute-savoie.pdf)
- Lawrence, A. J., Luty, J., Bogdan, N. A., Sahakian, B. J., & Clark, L. (2009). Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology, 207*(1), 163-172. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1645-x>
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, Appraisal, and Coping* (Springer Publishing Company).
- Le Berre, A.-P. (2019). Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology, 33*(6), 808-821. <https://doi.org/10.1037/neu0000572>
- 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), 1888-1898. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01277.x>
- Le Berre, A.-P., Rauchs, G., La Joie, R., Segobin, S., Mézenge, F., Boudehent, C., Vabret, F., Viader, F., Eustache, F., Pitel, A.-L., & Beaunieux, H. (2013). Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism. *Psychiatry Research, 213*(3), 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.009>
- Le Berre, A.-P., Vabret, F., Cauvin, C., Pinon, K., Allain, P., Pitel, A.-L., Eustache, F., & Beaunieux, H. (2012). Cognitive barriers to readiness to change in alcohol-dependent patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 36*(9), 1542-1549. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01760.x>
- Le Moal, M., & Koob, G. F. (2007). Drug addiction: Pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *European Neuropsychopharmacology, 17*(6-7), 377-393. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.10.006>
- Lees, B., Meredith, L. R., Kirkland, A. E., Bryant, B. E., & Squeglia, L. M. (2020). Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 192*, 172906. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172906>
- Lejuez, C. W., Magidson, J. F., Mitchell, S. H., Sinha, R., Stevens, M. C., & de Wit, H. (2010). Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 34*(8),

1334-1345. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01217.x>

- Lejuez, C. W., Read, J. P., Kahler, C. W., Richards, J. B., Ramsey, S. E., Stuart, G. L., Strong, D. R., & Brown, R. A. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk taking : The Balloon Analogue Risk Task (BART). *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 8(2), 75-84. <https://doi.org/10.1037/1076-898X.8.2.75>
- Levitt, E. E., Amlung, M. T., Gonzalez, A., Oshri, A., & MacKillop, J. (2021). Consistent evidence of indirect effects of impulsive delay discounting and negative urgency between childhood adversity and adult substance use in two samples. *Psychopharmacology*, 238(7), 2011-2020. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05827-6>
- Libarino-Santos, M., de Santana Santos, A. C. G., Cata-Preta, E. G., Barros-Santos, T., Nunes Brandão, N. R., Borges, A. L. N., Santos-Baldaia, R., Hollais, A. W., Baldaia, M. A., Berro, L. F., Marinho, E. A. V., Frussa-Filho, R., & Oliveira-Lima, A. J. (2020). Role of the treatment environment in the effects of aripiprazole on ethanol-induced behavioral sensitization and conditioned place preference in female mice. *Drug and Alcohol Dependence*, 208, 107856. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107856>
- Lijffijt, M., Bekker, E. M., Quik, E. H., Bakker, J., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2004). Differences between low and high trait impulsivity are not associated with differences in inhibitory motor control. *Journal of Attention Disorders*, 8(1), 25-32. <https://doi.org/10.1177/108705470400800104>
- Limosin, F., Loze, J.-Y., Dubertret, C., Gouya, L., Adès, J., Rouillon, F., & Gorwood, P. (2003). Impulsiveness as the intermediate link between the dopamine receptor D2 gene and alcohol dependence. *Psychiatric Genetics*, 13(2), 127-129. <https://doi.org/10.1097/01.ypg.0000066963.66429.00>
- Lindgren, K. P., Hendershot, C. S., Ramirez, J. J., Bernat, E., Rangel-Gomez, M., Peterson, K. P., & Murphy, J. G. (2019). A dual process perspective on advances in cognitive science and alcohol use disorder. *Clinical Psychology Review*, 69, 83-96. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.04.002>
- Linehan, M. M., Heard, H. L., & Armstrong, H. E. (1993). Naturalistic follow-up of a behavioral treatment for chronically parasuicidal borderline patients. *Archives of General Psychiatry*, 50(12), 971-974.
- Linehan, M. M., Korslund, K. E., Harned, M. S., Gallop, R. J., Lungu, A., Neacsiu, A. D., McDavid, J., Comtois, K. A., & Murray-Gregory, A. M. (2015). Dialectical Behavior Therapy for High Suicide Risk in Individuals With Borderline Personality Disorder : A Randomized Clinical Trial and Component Analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(5), 475. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3039>

- Linke, S., Clancy, S. L., McMenamin, S., King, C., Pantely, S., Stitzer, M. L., Lewis, J., & Garibay, V. (2021). *California Health Benefits Review Program Analysis of California Senate Bill 110 Substance Use Disorder Services: Contingency Management Services*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22111.38567>
- Linke, S. E., & Ussher, M. (2015). Exercise-based treatments for substance use disorders: Evidence, theory, and practicality. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *41*(1), 7-15. <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.976708>
- Littlefield, A. K., Sher, K. J., & Wood, P. K. (2009). Is « maturing out » of problematic alcohol involvement related to personality change? *Journal of Abnormal Psychology*, *118*(2), 360-374. <https://doi.org/10.1037/a0015125>
- Littlefield, A. K., Stevens, A. K., Ellingson, J. M., King, K. M., & Jackson, K. M. (2016). Changes in negative urgency, positive urgency, and sensation seeking across adolescence. *Personality and Individual Differences*, *90*, 332-337. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.11.024>
- Livne, O., Feinn, R., Knox, J., Hartwell, E. E., Gelernter, J., Hasin, D. S., & Kranzler, H. R. (2022). Alcohol withdrawal in past-year drinkers with unhealthy alcohol use: Prevalence, characteristics, and correlates in a national epidemiologic survey. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *46*(3), 422-433. <https://doi.org/10.1111/acer.14781>
- Loeber, S., Vollstädt-Klein, S., von der Goltz, C., Flor, H., Mann, K., & Kiefer, F. (2009). Attentional bias in alcohol-dependent patients: The role of chronicity and executive functioning. *Addiction Biology*, *14*(2), 194-203. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00146.x>
- Loewenstein, G. F., & Prelec, D. (1993). Preferences for sequences of outcomes. *Psychological Review*, *100*(1), 91-108. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.100.1.91>
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: A model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *10*(2), 276-291. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.10.2.276>
- Logan, G., Schachar, R., & Tannock, R. (1997). Impulsivity and inhibitory control. *Psychological science*, *8*(1), 60-64.
- Lubman, D. I., Yücel, M., & Pantelis, C. (2004). Addiction, a condition of compulsive behaviour? Neuroimaging and neuropsychological evidence of inhibitory dysregulation. *Addiction*, *99*(12), 1491-1502. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00808.x>

- Luhmann, C. (2009). Temporal decision-making: Insights from cognitive neuroscience. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.039.2009>
- Luquiens, A., Whalley, D., Laramée, P., Falissard, B., Kostogianni, N., Rehm, J., Manthey, J., Paille, F., & Aubin, H. J. (2016). Validation of a new patient-reported outcome instrument of health-related quality of life specific to patients with alcohol use disorder : The Alcohol Quality of Life Scale (AQoLS). *Quality of Life Research*, 25(6), 1549-1560. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1190-5>
- Lynch, W. J., Abel, J., Robinson, A. M., & Smith, M. A. (2017). Exercise as a Sex-Specific Treatment for Substance Use Disorder. *Current Addiction Reports*, 4(4), 467-481. <https://doi.org/10.1007/s40429-017-0177-4>
- Mackey, S., Allgaier, N., Charani, B., Spechler, P., Orr, C., Bunn, J., Allen, N. B., Alia-Klein, N., Batalla, A., Blaine, S., Brooks, S., Caparelli, E., Chye, Y. Y., Cousijn, J., Dagher, A., Desrivieres, S., Feldstein-Ewing, S., Foxe, J. J., Goldstein, R. Z., ... the ENIGMA Addiction Working Group. (2019). Mega-Analysis of Gray Matter Volume in Substance Dependence : General and Substance-Specific Regional Effects. *American Journal of Psychiatry*, 176(2), 119-128. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17040415>
- MacLaren, V. V., Fugelsang, J. A., Harrigan, K. A., & Dixon, M. J. (2011). The personality of pathological gamblers : A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 31(6), 1057-1067. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.02.002>
- Maillard, A., Poussier, H., Boudehent, C., Lannuzel, C., Vicente, A., Vabret, F., Cabe, N., & Pitel, A.-L. (2020). Short-term neuropsychological recovery in alcohol use disorder : A retrospective clinical study. *Addictive Behaviors*, 105, 106350. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106350>
- Maremmani, I., Perugi, G., Pacini, M., & Akiskal, H. S. (2006). Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse : Opiate addiction as a paradigm. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.022>
- Marín-Navarrete, R., Toledo-Fernández, A., Villalobos-Gallegos, L., Roncero, C., Szerman, N., & Medina-Mora, M. E. (2018). Latent Impulsivity Subtypes in Substance Use Disorders and Interactions with Internalizing and Externalizing Co-Occurring Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 27. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00027>
- Martinez, E. (2019). *Le striatum, substrat dopaminergique de l'impulsivité décisionnelle*. [Neurosciences, Université de Lyon]. HAL NNT : 2019LYSE1094
- Marvel, C. L., & Desmond, J. E. (2010). Functional Topography of the Cerebellum in Verbal Working Memory. *Neuropsychology review*, 20(3), 271-279. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9137-7>

- Matsuo, K., Nicoletti, M., Nemoto, K., Hatch, J. P., Peluso, M. A. M., Nery, F. G., & Soares, J. C. (2009). A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Human Brain Mapping, 30*(4), 1188-1195. <https://doi.org/10.1002/hbm.20588>
- Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale* (Psychological Assessment Resources Inc).
- 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 (Oxford, Oxfordshire), 44*(5), 476-485. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agp037>
- Maurage, P., Grynberg, D., Noël, X., Joassin, F., Philippot, P., Hanak, C., Verbanck, P., Luminet, O., de Timary, P., & 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), 1662-1668. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01512.x>
- Maurage, P., Lannoy, S., Mange, J., Grynberg, D., Beaunieux, H., Banovic, I., Gierski, F., & Naassila, M. (2020). What We Talk About When We Talk About Binge Drinking : Towards an Integrated Conceptualization and Evaluation. *Alcohol and Alcoholism, 55*(5), 468-479. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agaa041>
- Mauri, M. C., Paletta, S., Di Pace, C., Reggiori, A., Cirnigliaro, G., Valli, I., & Altamura, A. C. (2018). Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics : An Update. *Clinical Pharmacokinetics, 57*(12), 1493-1528. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0664-3>
- McGovern, M. P., Xie, H., Segal, S. R., Siembab, L., & Drake, R. E. (2006). Addiction treatment services and co-occurring disorders : Prevalence estimates, treatment practices, and barriers. *Journal of Substance Abuse Treatment, 31*(3), 267-275. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2006.05.003>
- Meyer, J., & Shean, G. (2006). Social-Cognitive Functioning and Schizotypal Characteristics. *The Journal of Psychology, 140*(3), 199-207. <https://doi.org/10.3200/JRLP.140.3.199-207>
- Meyer, R. E. (1986). How to understand the relationship between psychopathology and addictive disorders : Another example of the chicken and the egg. In *Psychopathology and addictive disorders* (The Guilford Press, p. 3-16).
- Minhas, M., Murphy, C. M., Balodis, I. M., Acuff, S. F., Buscemi, J., Murphy, J. G., & MacKillop, J. (2021). Multidimensional elements of impulsivity as shared and unique risk factors for food addiction and alcohol misuse. *Appetite, 159*, 105052. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.105052>

- Ministère de la Santé et des Solidarités. (2022). *Addictions*. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/>
- 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(4), 353-365. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0358-1>
- Mitchell, J. M., Fields, H. L., D'Esposito, M., & Boettiger, C. A. (2005). Impulsive Responding in Alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(12), 2158-2169. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000191755.63639.4a>
- Mitchell, M. C., Teigen, E. L., & Ramchandani, V. A. (2014). Absorption and Peak Blood Alcohol Concentration After Drinking Beer, Wine, or Spirits. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(5), 1200-1204. <https://doi.org/10.1111/acer.12355>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1783-1793. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Moins, P. (2010). Alcool et nouvelles cliniques ? De l'apsychognosie de Fouquet au binge drinking comme conduite à risque. *La revue lacanienne*, 7, 53-64.
- Morel, A., Couteron, J.-P., & Fouilland, P. (2015). *Aide-mémoire Addictologie* (2e éd). Dunod.
- Morris, L. S., Kundu, P., Baek, K., Irvine, M. A., Mechelmans, D. J., Wood, J., Harrison, N. A., Robbins, T. W., Bullmore, E. T., & Voon, V. (2016). Jumping the Gun : Mapping Neural Correlates of Waiting Impulsivity and Relevance Across Alcohol Misuse. *Biological Psychiatry*, 79(6), 499-507. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.009>
- Morris, V. L., Huffman, L. G., Naish, K. R., Holshausen, K., Oshri, A., McKinnon, M., & Amlung, M. (2020). Impulsivity as a mediating factor in the association between posttraumatic stress disorder symptoms and substance use. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 12(6), 659-668. <https://doi.org/10.1037/tra0000588>
- Moustafa, A. A., Tindle, R., Frydecka, D., & Misiak, B. (2017). Impulsivity and its relationship with anxiety, depression and stress. *Comprehensive Psychiatry*, 74, 173-179. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.01.013>
- Mueser, K. T., Drake, R. E., & Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis : A review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23(6), 717-734.
- Mukherjee, K. (2010). A dual system model of preferences under risk. *Psychological Review*,

117(1), 243-255. <https://doi.org/10.1037/a0017884>

- Mulhauser, K., Weinstock, J., Van Patten, R., McGrath, A. B., Merz, Z. C., & White, C. N. (2019). Examining the stability of the UPPS-P and MCQ-27 during residential treatment for substance use disorder. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 27(5), 474-481. <https://doi.org/10.1037/pha0000255>
- Murphy, J. G., Correia, C. J., & Barnett, N. P. (2007). Behavioral economic approaches to reduce college student drinking. *Addictive Behaviors*, 32(11), 2573-2585. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2007.05.015>
- Murphy, J. G., & Dennhardt, A. A. (2016). The behavioral economics of young adult substance abuse. *Preventive Medicine*, 92, 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.04.022>
- Myrick, H., & Anton, R. (2004). Recent advances in the pharmacotherapy of alcoholism. *Current Psychiatry Reports*, 6(5), 332-338. <https://doi.org/10.1007/s11920-004-0019-7>
- Naqvi, N. H., Gaznick, N., Tranel, D., & Bechara, A. (2014). The insula : A critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk: The insula: craving and drug seeking under conflict and risk. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), 53-70. <https://doi.org/10.1111/nyas.12415>
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2012). *Principles of drug addiction treatment : A research-based guide (third edition)*.
- Navas, J. F., Martín-Pérez, C., Petrova, D., Verdejo-García, A., Cano, M., Sagripanti-Mazuquín, O., Perandrés-Gómez, A., López-Martín, Á., Cordovilla-Guardia, S., Megías, A., Perales, J. C., & Vilar-López, R. (2019). Sex differences in the association between impulsivity and driving under the influence of alcohol in young adults : The specific role of sensation seeking. *Accident Analysis & Prevention*, 124, 174-179. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2018.12.024>
- Newman, J. P., Widom, C. S., & Nathan, S. (1985). Passive avoidance in syndromes of disinhibition : Psychopathy and extraversion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48(5), 1316-1327. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.48.5.1316>
- Nigg, J. T., Glass, J. M., Wong, M. M., Poon, E., Jester, J. M., Fitzgerald, H. E., Puttler, L. I., Adams, K. M., & Zucker, R. A. (2004). Neuropsychological Executive Functioning in Children at Elevated Risk for Alcoholism : Findings in Early Adolescence. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(2), 302-314. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.113.2.302>
- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013a). A Triadic Neurocognitive Approach to Addiction for Clinical Interventions. *Frontiers in Psychiatry*, 4.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00179>

- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013b). A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 632-638. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.018>
- 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 Research*, 198(1), 116-122. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.10.007>
- Noël, X., Van der Linden, M., d'Acremont, M., Bechara, A., Dan, B., Hanak, C., & Verbanck, P. (2007). Alcohol cues increase cognitive impulsivity in individuals with alcoholism. *Psychopharmacology*, 192(2), 291-298. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0695-6>
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 58(12), 1152-1158.
- Nutt, D., Hayes, A., Fonville, L., Zafar, R., Palmer, E. O. C., Paterson, L., & Lingford-Hughes, A. (2021). Alcohol and the Brain. *Nutrients*, 13(11), 3938. <https://doi.org/10.3390/nu13113938>
- Nutt, D., King, L. A., & Phillips, L. D. (2010). Drug harms in the UK : A multicriteria decision analysis. *The Lancet*, 376(9752), 1558-1565. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6)
- Oberlin, B. G., Carron, C. R., Ramer, N. E., Plawecki, M. H., O'Connor, S. J., & Kareken, D. A. (2021). Intoxication Effects on Impulsive Alcohol Choice in Heavy Drinkers : Correlation With Sensation Seeking and Differential Effects by Commodity. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 45(1), 204-214. <https://doi.org/10.1111/acer.14497>
- Odum, A. L., Madden, G. J., & Bickel, W. K. (2002). Discounting of delayed health gains and losses by current, never- and ex-smokers of cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research*, 4(3), 295-303. <https://doi.org/10.1080/14622200210141257>
- Ortner, C. N. M., Mac Donald, T. K., & Olmstead, M. C. (2003). Alcohol intoxication reduces impulsivity in the delay-discounting paradigm. *Alcohol and Alcoholism*, 38(2), 151-156. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg041>
- 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.

- Ostafin, B. D., Bauer, C., & Myxter, P. (2012). Mindfulness Decouples the Relation Between Automatic Alcohol Motivation and Heavy Drinking. *Journal of Social and Clinical Psychology, 31*(7), 729-745. <https://doi.org/10.1521/jscp.2012.31.7.729>
- Papachristou, H., Nederkoorn, C., Havermans, R., Bongers, P., Beunen, S., & Jansen, A. (2013). Higher levels of trait impulsiveness and a less effective response inhibition are linked to more intense cue-elicited craving for alcohol in alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology, 228*(4), 641-649. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3063-3>
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. 1937 [classical article]. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 7*(1), 103-112. <https://doi.org/10.1176/jnp.7.1.103>
- Park, C. I., Kim, H. W., Hwang, S. S., Kang, J. I., & Kim, S. J. (2021). Influence of dopamine-related genes on craving, impulsivity, and aggressiveness in Korean males with alcohol use disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 271*(5), 865-872. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01072-3>
- Parsons, T. D. (2015). Virtual Reality for Enhanced Ecological Validity and Experimental Control in the Clinical, Affective and Social Neurosciences. *Frontiers in Human Neuroscience, 9*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00660>
- Pattij, T., & Vanderschuren, L. (2008). The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends in Pharmacological Sciences, 29*(4), 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.01.002>
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology, 51*(6), 768-774.
- Paulus, M. P., & Stewart, J. L. (2014). Interoception and drug addiction. *Neuropharmacology, 76*, 342-350. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.002>
- Pelletier, L. G., Tuson, K. M., Fortier, M. S., Vallerand, R. J., Brière, N. M., & Blais, M. R. (1995). Toward a New Measure of Intrinsic Motivation, Extrinsic Motivation, and Amotivation in Sports: The Sport Motivation Scale (SMS). *Journal of Sport and Exercise Psychology, 17*(1), 35-53. <https://doi.org/10.1123/jsep.17.1.35>
- Perry, J. L., & Carroll, M. E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology, 200*(1), 1-26. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1173-0>
- Perry, J. L., Larson, E. B., German, J. P., Madden, G. J., & Carroll, M. E. (2005). Impulsivity (delay discounting) as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration in female rats. *Psychopharmacology, 178*(2-3), 193-201. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1994-4>

- Peters, J., Bromberg, U., Schneider, S., Brassens, S., Menz, M., Banaschewski, T., Conrod, P. J., Flor, H., Gallinat, J., Garavan, H., Heinz, A., Itterman, B., Lathrop, M., Martinot, J.-L., Paus, T., Poline, J.-B., Robbins, T. W., Rietschel, M., Smolka, M., ... IMAGEN Consortium. (2011). Lower Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation in Adolescent Smokers. *American Journal of Psychiatry*, *168*(5), 540-549. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10071024>
- 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. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0785>
- 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: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *30*(2), 423-432. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300623>
- Pietras, C. J., Cherek, D. R., Lane, S. D., Tcheremissine, O. V., & Steinberg, J. L. (2003). Effects of methylphenidate on impulsive choice in adult humans. *Psychopharmacology*, *170*(4), 390-398. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1547-2>
- Pitel, A. L., 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. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *31*(7), 1169-1178. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00418.x>
- 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), 1330-1333. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318251834e>
- Pitel, A. L., Eustache, F., & Beaunieux, H. (2014). Component processes of memory in alcoholism: Pattern of compromise and neural substrates. *Handbook of Clinical Neurology*, *125*, 211-225.
- 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), 490-498. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00859.x>
- Pitel, A. L., Segobin, S. H., Ritz, L., Eustache, F., & Beaunieux, H. (2015). Thalamic abnormalities are a cardinal feature of alcohol-related brain dysfunction. *Neuroscience*

& *Biobehavioral Reviews*, 54, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.023>

- 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), 238-248. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00301.x>
- Plesse, G. (2016). *Education : Il y a 60 ans, à l'école, fini l'alcool !* Le Parisien. <https://www.leparisien.fr/archives/a-l-ecole-fini-l-alcool-27-02-2016-5580577.php>
- Plichta, M. M., Vasic, N., Wolf, R. C., Lesch, K.-P., Brummer, D., Jacob, C., Fallgatter, A. J., & Grön, G. (2009). Neural Hyporesponsiveness and Hyperresponsiveness During Immediate and Delayed Reward Processing in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 65(1), 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.07.008>
- Probst, C., Manthey, J., Martinez, A., & Rehm, J. (2015). Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment : A cross-sectional study in European primary care practices. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 10(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13011-015-0028-z>
- Rash, C. J., Stitzer, M., & Weinstock, J. (2017). Contingency Management : New Directions and Remaining Challenges for An Evidence-Based Intervention. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 72, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2016.09.008>
- Reichl, D., Enewoldsen, N., Weisel, K. K., Fuhrmann, L., Lang, C., Saur, S., Berking, M., Zink, M., Ahnert, A., Falkai, P., Kraus, T., Hillemacher, T., Müller, F., Kornhuber, J., Bönsch, D., Kerkemeyer, L., & Steins-Loeber, S. (2022). Association of impulsivity with quality of life and well-being after alcohol withdrawal treatment. *Journal of Clinical Psychology*, jclp.23316. <https://doi.org/10.1002/jclp.23316>
- Reise, S. P., Moore, T. M., Sabb, F. W., Brown, A. K., & London, E. D. (2013). The Barratt Impulsiveness Scale–11 : Reassessment of its structure in a community sample. *Psychological Assessment*, 25(2), 631-642. <https://doi.org/10.1037/a0032161>
- Renaud, S., & de Lorgeril, M. (1992). Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet*, 339(8808), 1523-1526. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91277-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91277-F)
- Reynaud, M., Karila, L., Aubin, H.-J., & Benyamina, A. (2016). *Traité d'addictologie* (2e éd.). Lavoisier.
- Richard, J.-B., Andler, R., Cogordan, C., Spilka, S., Nguyen-Thanh, V., & Groupe Baromètre de Santé publique France 2017. (2019). La consommation d'alcool chez les adultes en

France en 2017. *Bull Epidémiol Hebd*, 89-97.

- Richard, J.-B., Palle, C., Guignard, R., Nguyen-Thanh, V., Beck, F., & Arwidson, P. (2015). La consommation d'alcool en France en 2014. *Evolutions*.
- Ritz, L., Coulbault, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Segobin, S., Eustache, F., Vabret, F., Pitel, A. L., & Beaunieux, H. (2016). Clinical and biological risk factors for neuropsychological impairment in alcohol use disorder. *PloS one*, *11*(9), e0159616.
- 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: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *36*(9), 1625-1640. <https://doi.org/10.1177/0271678X15611136>
- Ritz, L., Segobin, S., Lannuzel, C., Laniepce, A., Boudehent, C., Cabé, N., Eustache, F., Vabret, F., Beaunieux, H., & Pitel, A. L. (2019). Cerebellar Hypermetabolism in Alcohol Use Disorder : Compensatory Mechanism or Maladaptive Plasticity? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *43*(10), 2212-2221. <https://doi.org/10.1111/acer.14158>
- Robbins, T. (2002). The 5-choice serial reaction time task : Behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology*, *163*(3-4), 362-380. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1154-7>
- Rochat, L., Beni, C., Billieux, J., Azouvi, P., Annoni, J.-M., & Van der Linden, M. (2010). Assessment of impulsivity after moderate to severe traumatic brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, *20*(5), 778-797. <https://doi.org/10.1080/09602011.2010.495245>
- Rochat, L., Billieux, J., Gagnon, J., & Van der Linden, M. (2017). A multifactorial and integrative approach to impulsivity in neuropsychology : Insights from the UPPS model of impulsivity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1-17. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1313393>
- Rømer Thomsen, K., Callesen, M. B., Hesse, M., Kvamme, T. L., Pedersen, M. M., Pedersen, M. U., & Voon, V. (2018). Impulsivity traits and addiction-related behaviors in youth. *Journal of Behavioral Addictions*, *7*(2), 317-330. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.22>
- Rosenberg, M. (1965). *Society and the adolescent self-image* (NJ: Princeton University Press).
- Rosso, A. M. (2012). Beer and wine in antiquity : Beneficial remedy or punishment imposed by the Gods? *Acta Medico-Historica Adriatica: AMHA*, *10*(2), 237-262.
- Rousselle, P., & Vigneau, F. (2016). Adaptation et validation d'une version brève en langue

- française du questionnaire d'impulsivité de Barratt (BIS-15). *European Review of Applied Psychology*, 66(6), 317-324. <https://doi.org/10.1016/j.erap.2016.05.001>
- Rubia, K., Taylor, E., Smith, A. B., Oksanen, H., Overmeyer, S., & Newman, S. (2001). Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *British Journal of Psychiatry*, 179(2), 138-143. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.2.138>
- Rubio, G., Martínez-Gras, I., & Manzanares, J. (2009). Modulation of Impulsivity by Topiramate : Implications for the Treatment of Alcohol Dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(6), 584-589. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181bfdb79>
- Rupp, C. I., Kemmler, G., Kurz, M., Hinterhuber, H., & Fleischhacker, W. W. (2012). Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 73(4), 625-634.
- Saha, T. D., Chou, S. P., & Grant, B. F. (2006). Toward an alcohol use disorder continuum using item response theory : Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*, 36(7), 931-941. <https://doi.org/10.1017/S003329170600746X>
- Salmi, J., Pallesen, K. J., Neuvonen, T., Brattico, E., Korvenoja, A., Salonen, O., & Carlson, S. (2010). Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(11), 2663-2676. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21382>
- Samanez-Larkin, G. R., & Knutson, B. (2015). Decision making in the ageing brain : Changes in affective and motivational circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(5), 278-289. <https://doi.org/10.1038/nrn3917>
- Santé publique France, & Institut national du cancer. (2017). *Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France*. Santé publique France.
- Schmid, F., Benzerouk, F., Barrière, S., Henry, A., Limosin, F., Kaladjian, A., & Gierski, F. (2021). Heterogeneity of Executive Function Abilities in Recently Detoxified Patients with Alcohol Use Disorder : Evidence from a Cluster Analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 45(1), 163-173. <https://doi.org/10.1111/acer.14517>
- Schomerus, G., Lucht, M., Holzinger, A., Matschinger, H., Carta, M. G., & Angermeyer, M. C. (2011). The Stigma of Alcohol Dependence Compared with Other Mental Disorders : A Review of Population Studies. *Alcohol and Alcoholism*, 46(2), 105-112. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agq089>
- Schomerus, G., Matschinger, H., & Angermeyer, M. C. (2014). Attitudes towards Alcohol Dependence and Affected Individuals : Persistence of Negative Stereotypes and Illness

Beliefs between 1990 and 2011. *European Addiction Research*, 20(6), 293-299. <https://doi.org/10.1159/000362407>

Schuckit, M. A., & Hesselbrock, V. (2004). Alcohol Dependence and Anxiety Disorders : What Is the Relationship? *FOCUS*, 2(3), 440-453. <https://doi.org/10.1176/foc.2.3.440>

Schuckit, M. A., Tipp, J. E., Bergman, M., Reich, W., Hesselbrock, V. M., & Smith, T. L. (1997). Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2,945 alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, 154(7), 948-957. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.7.948>

Scollon, C. N., & Diener, E. (2006). Love, work, and changes in extraversion and neuroticism over time. *Journal of Personality and Social Psychology*, 91(6), 1152-1165. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.91.6.1152>

Segobin, S., Chételat, G., Le Berre, A.-P., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., & 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), 739-748. <https://doi.org/10.1111/acer.12300>

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: A Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1093/brain/awz056>

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. *Human Brain Mapping*, 36(7), 2795-2808. <https://doi.org/10.1002/hbm.22808>

Sescousse, G., Janssen, L. K., Hashemi, M. M., Timmer, M. H. M., Geurts, D. E. M., ter Huurne, N. P., Clark, L., & Cools, R. (2016). Amplified Striatal Responses to Near-Miss Outcomes in Pathological Gamblers. *Neuropsychopharmacology*, 41(10), 2614-2623. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.43>

Sharma, L., Markon, K. E., & Clark, L. A. (2014). Toward a theory of distinct types of "impulsive" behaviors : A meta-analysis of self-report and behavioral measures. *Psychological Bulletin*, 140(2), 374-408. <https://doi.org/10.1037/a0034418>

Shiffman, S., Stone, A. A., & Hufford, M. R. (2008). Ecological Momentary Assessment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 4(1), 1-32. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091415>

Shin, S. H., Hong, H. G., & Jeon, S.-M. (2012). Personality and alcohol use : The role of

impulsivity. *Addictive Behaviors*, 37(1), 102-107.  
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.09.006>

Société Française d'Alcoologie. (2015). Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic, et traitement. Recommandation de bonne pratique. *Alcoologie et Addictologie*, 37(1), 5-84.

Sostek, A. J., Buchsbaum, M. S., & Rapoport, J. L. (1980). Effects of amphetamine on vigilance performance in normal and hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 8(4), 491-500. <https://doi.org/10.1007/BF00916502>

Sournia, J. C. (1987). [Alcoholism : Yesterday and tomorrow]. *Hygie*, 6(1), 21-23.

Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(4), 417-463.  
[https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00014-2)

Sperry, S. H., Lynam, D. R., & Kwapil, T. R. (2018). The convergence and divergence of impulsivity facets in daily life. *Journal of Personality*, 86(5), 841-852.  
<https://doi.org/10.1111/jopy.12359>

Spindler, C., Mallien, L., Trautmann, S., Alexander, N., & Muehlhan, M. (2022). A coordinate-based meta-analysis of white matter alterations in patients with alcohol use disorder. *Translational Psychiatry*, 12(1), 40. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01809-0>

Spindler, C., Trautmann, S., Alexander, N., Bröning, S., Bartscher, S., Stuppe, M., & Muehlhan, M. (2021). Meta-analysis of grey matter changes and their behavioral characterization in patients with alcohol use disorder. *Scientific Reports*, 11(1), 5238.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-84804-7>

Spinella, M. (2007). Normative data and a short form of the Barratt Impulsiveness scale. *International Journal of Neuroscience*, 117(3), 359-368.  
<https://doi.org/10.1080/00207450600588881>

Squeglia, L. M., & Cservenka, A. (2017). Adolescence and drug use vulnerability : Findings from neuroimaging. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 13, 164-170.  
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.12.005>

Stahl, S. M. (2015). *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques* (4e éd.). Lavoisier.

Stamates, A. L., & Lau-Barraco, C. (2020). Momentary patterns of impulsivity and alcohol use: A cause or consequence? *Drug and Alcohol Dependence*, 217, 108246.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108246>

Stamates, A. L., Lau-Barraco, C., & Braitman, A. L. (2022). Daily impulsivity is associated

with alcohol use and problems via coping motives, but not enhancement motives. *Drug and Alcohol Dependence*, 232, 109333. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109333>

Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale : An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385-395. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.04.008>

Stautz, K., & Cooper, A. (2013). Impulsivity-related personality traits and adolescent alcohol use : A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 33(4), 574-592. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.03.003>

Steinberg, L. (2008). A social neuroscience perspective on adolescent risk-taking. *Developmental Review*, 28(1), 78-106. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2007.08.002>

Steinberg, L., Sharp, C., Stanford, M. S., & Tharp, A. T. (2013). New tricks for an old measure : The development of the Barratt Impulsiveness Scale-Brief (BIS-Brief). *Psychological Assessment*, 25(1), 216-226. <https://doi.org/10.1037/a0030550>

Stevens, A. K., Blanchard, B. E., Talley, A. E., Brown, J. L., Halvorson, M. A., Janssen, T., King, K. M., & Littlefield, A. K. (2020). State-level impulsivity, affect, and alcohol : A psychometric evaluation of the momentary impulsivity scale across two intensive longitudinal samples. *Journal of Research in Personality*, 85, 103914. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2020.103914>

Stevens, L., Verdejo-García, A., Goudriaan, A. E., Roeyers, H., Dom, G., & Vanderplasschen, W. (2014). Impulsivity as a vulnerability factor for poor addiction treatment outcomes : A review of neurocognitive findings among individuals with substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 47(1), 58-72. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.01.008>

Stockwell, T., Zhao, J., Panwar, S., Roemer, A., Naimi, T., & Chikritzhs, T. (2016). Do “Moderate” Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 77(2), 185-198. <https://doi.org/10.15288/jsad.2016.77.185>

Stogner, J. M., Eassey, J. M., Baldwin, J. M., & Miller, B. L. (2014). Innovative alcohol use : Assessing the prevalence of alcohol without liquid and other non-oral routes of alcohol administration. *Drug and Alcohol Dependence*, 142, 74-78. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.05.026>

Stohler, R., & Rössler, W. (Éds.). (2005). *Dual Diagnosis The Evolving Conceptual Framework*. KARGER. <https://doi.org/10.1159/000085915>

- Stoica, T., & Depue, B. (2020). Shared Characteristics of Intrinsic Connectivity Networks Underlying Interoceptive Awareness and Empathy. *Frontiers in Human Neuroscience*, *14*, 571070. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.571070>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643-662.
- Subbaraman, M. S., Lendle, S., Laan, M., Kaskutas, L. A., & Ahern, J. (2013). Cravings as a mediator and moderator of drinking outcomes in the COMBINE study. *Addiction*, *108*(10), 1737-1744. <https://doi.org/10.1111/add.12238>
- Sullivan, E. V. (2003). Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems : Speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *27*(9), 1409-1419. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000085586.91726.46>
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2009). Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, *44*(2), 155-165. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn103>
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2013). Neuropsychology and neuroimaging studies in alcohol-dependence. *Revue de Neuropsychologie, Volume 5*(3), 187-199.
- Sullivan, E. V., Rose, J., & Pfefferbaum, A. (2006). Effect of vision, touch and stance on cerebellar vermal-related sway and tremor : A quantitative physiological and MRI study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *16*(8), 1077-1086. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj048>
- Sutherland, M. T., McHugh, M. J., Pariyadath, V., & Stein, E. A. (2012). Resting state functional connectivity in addiction : Lessons learned and a road ahead. *NeuroImage*, *62*(4), 2281-2295. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.117>
- Swann, A. C., Bjork, J. M., Moeller, F. G., & Dougherty, D. M. (2002). Two models of impulsivity : Relationship to personality traits and psychopathology. *Biological Psychiatry*, *51*(12), 988-994. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01357-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01357-9)
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience*, *9*(1), 102. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-102>
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage*, *56*(3), 1655-1665. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.070>
- Szerman, N., & Peris, L. (2018). Precision Psychiatry and Dual Disorders. *Journal of Dual Diagnosis*, *14*(4), 237-246. <https://doi.org/10.1080/15504263.2018.1512727>

- Taieb, O., Corcos, M., Loas, G., Speranza, M., Guilbaud, O., Perez-Diaz, F., Halfon, O., Lang, F., Bizouard, P., Venisse, J.-L., Flament, M., & Jeammet, P. (2002). [Alexithymia and alcohol dependence]. *Annales De Médecine Interne*, *153*(3 Suppl), 1S51-60.
- Tanaka, Y., Rohde, L. A., Jin, L., Feldman, P. D., & Upadhyaya, H. P. (2013). A Meta-analysis of the Consistency of Atomoxetine Treatment Effects in Pediatric Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder from 15 Clinical Trials Across Four Geographic Regions. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *23*(4), 262-270. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0049>
- Tannock, R., Schachar, R. J., Carr, R. P., Chajczyk, D., & Logan, G. D. (1989). Effects of methylphenidate on inhibitory control in hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *17*(5), 473-491. <https://doi.org/10.1007/BF00916508>
- Tapert, S. F., Schweinsburg, A. D., Barlett, V. C., Brown, S. A., Frank, L. R., Brown, G. G., & Meloy, M. J. (2004). Blood Oxygen Level Dependent Response and Spatial Working Memory in Adolescents With Alcohol Use Disorders: *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, *28*(10), 1577-1586. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000141812.81234.A6>
- Taylor, E. M., Murphy, A., Boyapati, V., Ersche, K. D., Flechais, R., Kuchibatla, S., McGonigle, J., Metastasio, A., Nestor, L., Orban, C., Passetti, F., Paterson, L., Smith, D., Suckling, J., Tait, R., Lingford-Hughes, A. R., Robbins, T. W., Nutt, D. J., Deakin, J. W., & Elliott, R. (2016). Impulsivity in abstinent alcohol and polydrug dependence : A multidimensional approach. *Psychopharmacology*, *233*(8), 1487-1499. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4245-6>
- Teese, R., Willie, C., Jago, A., & Gill, P. R. (2021). An Investigation of Alternative Factor Models of Impulsivity using the UPPS-P. *Journal of Personality Assessment*, *103*(3), 324-331. <https://doi.org/10.1080/00223891.2020.1739059>
- Teles Filho, R. V. (2020). Phineas Gage's great legacy. *Dementia & Neuropsychologia*, *14*(4), 419-421. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-040013>
- Tepper, J. M., & Bolam, J. P. (2004). Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*(6), 685-692. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.10.003>
- the IMAGEN Consortium, Whelan, R., Watts, R., Orr, C. A., Althoff, R. R., Artiges, E., Banaschewski, T., Barker, G. J., Bokde, A. L. W., Büchel, C., Carvalho, F. M., Conrod, P. J., Flor, H., Fauth-Bühler, M., Frouin, V., Gallinat, J., Gan, G., Gowland, P., Heinz, A., ... Garavan, H. (2014). Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers. *Nature*, *512*(7513), 185-189. <https://doi.org/10.1038/nature13402>

- 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), 232-240. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.08.042>
- Tomko, R. L., Prisciandaro, J. J., Falls, S. K., & Magid, V. (2016). The structure of the UPPS-R-Child impulsivity scale and its relations with substance use outcomes among treatment-seeking adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*, *161*, 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.010>
- Tomko, R. L., Solhan, M. B., Carpenter, R. W., Brown, W. C., Jahng, S., Wood, P. K., & Trull, T. J. (2014). Measuring impulsivity in daily life : The Momentary Impulsivity Scale. *Psychological Assessment*, *26*(2), 339-349. <https://doi.org/10.1037/a0035083>
- Torrubia, R., Ávila, C., Moltó, J., & Caseras, X. (2001). The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Personality and Individual Differences*, *31*(6), 837-862. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00183-5)
- Trommer, B. L., Hoepfner, J.-A. B., & Zecker, S. G. (1991). The Go-No Go Test in Attention Deficit Disorder Is Sensitive to Methylphenidate. *Journal of Child Neurology*, *6*(1\_suppl), S128-S131. <https://doi.org/10.1177/0883073891006001S13>
- Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and Function of the Human Insula. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *34*(4), 300-306. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000377>
- Uekermann, J., Channon, S., Winkel, K., Schlebusch, P., & Daum, I. (2007). Theory of mind, humour processing and executive functioning in alcoholism. *Addiction (Abingdon, England)*, *102*(2), 232-240. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01656.x>
- Um, M., Hershberger, A. R., Whitt, Z. T., & Cyders, M. A. (2018). Recommendations for applying a multi-dimensional model of impulsive personality to diagnosis and treatment. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, *5*(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40479-018-0084-x>
- Vabret, F., Boudehent, C., Blais-Lepelleux, A. C., Lannuzel, C., Eustache, F., Pitel, A.-L., & Beaunieux, H. (2013). Profil neuropsychologique des patients alcoolo-dépendants. *Alcoologie et Addictologie*, *35*(3), 215-223.
- Van Rensburg, K. J., Taylor, A., & Hodgson, T. (2009). The effects of acute exercise on attentional bias towards smoking-related stimuli during temporary abstinence from smoking. *Addiction*, *104*(11), 1910-1917. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02692.x>

- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders : Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4), 777-810. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.11.003>
- Vergés, A., Jackson, K. M., Bucholz, K. K., Grant, J. D., Trull, T. J., Wood, P. K., & Sher, K. J. (2012). Deconstructing the age-prevalence curve of alcohol dependence : Why « maturing out » is only a small piece of the puzzle. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(2), 511-523. <https://doi.org/10.1037/a0026027>
- Verheul, R., van den Brink, W., & Geerlings, P. (1999). A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 34(2), 197-222. <https://doi.org/10.1093/alcalc/34.2.197>
- Vinci, C., Peltier, M. R., Shah, S., Kinsaul, J., Waldo, K., McVay, M. A., & Copeland, A. L. (2014). Effects of a brief mindfulness intervention on negative affect and urge to drink among college student drinkers. *Behaviour Research and Therapy*, 59, 82-93. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.05.012>
- Volkow, N. D., & Boyle, M. (2018). Neuroscience of Addiction : Relevance to Prevention and Treatment. *American Journal of Psychiatry*, 175(8), 729-740. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101174>
- Vollstädt-Klein, S., Wichert, S., Rabinstein, J., Bühler, M., Klein, O., Ende, G., Hermann, D., & Mann, K. (2010). Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum : Striatal activation in compulsive drinking. *Addiction*, 105(10), 1741-1749. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03022.x>
- Waldeck, T. L., & Miller, L. S. (2000). Social skills deficits in schizotypal personality disorder. *Psychiatry Research*, 93(3), 237-246. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00122-0](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00122-0)
- 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(8), e0161956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161956>
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G. R., & Lang, A. E. (2010). Impulse Control Disorders in Parkinson Disease : A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. *Archives of Neurology*, 67(5). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.65>
- Weisner, C., Matzger, H., & Kaskutas, L. A. (2003). How important is treatment? One-year

outcomes of treated and untreated alcohol-dependent individuals: One-year outcomes of treated and untreated alcohol-dependent individuals. *Addiction*, 98(7), 901-911. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2003.00438.x>

- Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory : The frontal lobes and autoegetic consciousness. *Psychological Bulletin*, 121(3), 331-354. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.3.331>
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. (2001). The Five Factor Model and impulsivity : Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30(4), 669-689.
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2003). Understanding the role of impulsivity and externalizing psychopathology in alcohol abuse : Application of the UPPS Impulsive Behavior Scale. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 11(3), 210-217. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.11.3.210>
- Wiers, C. E., Cunningham, S. I., Tomasi, D. G., Ernst, T., Chang, L., Shokri-Kojori, E., Wang, G.-J., & Volkow, N. D. (2020). Elevated thalamic glutamate levels and reduced water diffusivity in alcohol use disorder : Association with impulsivity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 305, 111185. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111185>
- Wiers, C. E., Gladwin, T. E., Ludwig, V. U., Gröpper, S., Stuke, H., Gawron, C. K., Wiers, R. W., Walter, H., & BERPohl, F. (2016). Comparing Three Cognitive Biases for Alcohol Cues in Alcohol Dependence. *Alcohol and Alcoholism*, alcalc;agw063v1. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agw063>
- Wiers, R. W., Ames, S. L., Hofmann, W., Krank, M., & Stacy, A. W. (2010). Impulsivity, Impulsive and Reflective Processes and the Development of Alcohol Use and Misuse in Adolescents and Young Adults. *Frontiers in Psychology*, 1. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00144>
- Wiers, R. W., Gladwin, T. E., Hofmann, W., Salemink, E., & Ridderinkhof, K. R. (2013). Cognitive Bias Modification and Cognitive Control Training in Addiction and Related Psychopathology : Mechanisms, Clinical Perspectives, and Ways Forward. *Clinical Psychological Science*, 1(2), 192-212. <https://doi.org/10.1177/2167702612466547>
- Wilson, S., Bair, J. L., Thomas, K. M., & Iacono, W. G. (2017). Problematic alcohol use and reduced hippocampal volume : A meta-analytic review. *Psychological Medicine*, 47(13), 2288-2301. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000721>
- Winstanley, C. A. (2004). Contrasting Roles of Basolateral Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Impulsive Choice. *Journal of Neuroscience*, 24(20), 4718-4722. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5606-03.2004>

- Winstanley, C. A., Dalley, J. W., Theobald, D. E. H., & Robbins, T. W. (2003). Global 5-HT depletion attenuates the ability of amphetamine to decrease impulsive choice on a delay-discounting task in rats. *Psychopharmacology*, *170*(3), 320-331. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1546-3>
- Winstanley, C. A., Olausson, P., Taylor, J. R., & Jentsch, J. D. (2010). Insight into the relationship between impulsivity and substance abuse from studies using animal models. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *34*(8), 1306-1318. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01215.x>
- Wit, S., & Dickinson, A. (2009). Associative theories of goal-directed behaviour : A case for animal-human translational models. *Psychological Research Psychologische Forschung*, *73*(4), 463-476. <https://doi.org/10.1007/s00426-009-0230-6>
- Wonderlich, J. A., Molina, B. S. G., & Pedersen, S. L. (2022). Trajectories of state impulsivity domains before and after alcohol consumption in the naturalistic environment. *Drug and Alcohol Dependence*, *231*, 109234. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109234>
- Worbe, Y., Savulich, G., Voon, V., Fernandez-Egea, E., & Robbins, T. W. (2014). Serotonin Depletion Induces ‘Waiting Impulsivity’ on the Human Four-Choice Serial Reaction Time Task : Cross-Species Translational Significance. *Neuropsychopharmacology*, *39*(6), 1519-1526. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.351>
- World Health Organization. (2019). *Status report on alcohol consumption, harm and policy responses in 30 European countries 2019*.
- World Health Organization, Management of Substance Abuse Team, & World Health Organization. (2018). *Global status report on alcohol and health 2018*. [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)
- Wu, K. D., & Clark, L. A. (2003). Relations between personality traits and self-reports of daily behavior. *Journal of Research in Personality*, *37*(4), 231-256. [https://doi.org/10.1016/S0092-6566\(02\)00539-1](https://doi.org/10.1016/S0092-6566(02)00539-1)
- Wu, W., Huang, G., Liu, Z., Guo, S., Yang, J., Wang, K., & Zhang, S. (2014). Resting-state connectivity in the default mode network and insula during experimental low back pain. *Neural Regeneration Research*, *9*(2), 135. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.125341>
- Wulfert, E., Block, J. A., Santa Ana, E., Rodriguez, M. L., & Colman, M. (2002). Delay of Gratification : Impulsive Choices and Problem Behaviors in Early and Late Adolescence. *Journal of Personality*, *70*(4), 533-552. <https://doi.org/10.1111/1467-6494.05013>

- Yager, L. M., Garcia, A. F., Wunsch, A. M., & Ferguson, S. M. (2015). The ins and outs of the striatum : Role in drug addiction. *Neuroscience*, *301*, 529-541.
- 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. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *66*, 92-103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.034>
- Young, S., Bramham, J., & Young, S. (2012). *Cognitive-behavioural therapy for ADHD in adolescents and adults : A psychological guide to practice* (2nd ed). Wiley-Blackwell.
- Zahr, N. M. (2014). Structural and microstructural imaging of the brain in alcohol use disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, *125*, 275-290.
- 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), 280-289. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9141-y>
- Zhang, R., & Volkow, N. D. (2019). Brain default-mode network dysfunction in addiction. *NeuroImage*, *200*, 313-331. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.036>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Zorlu, N., Kurtgoz Zorlu, P., Tok, T., Erol, A., & Mete, L. (2016). One Week of Naltrexone Treatment Does Not Reduce Impulsivity During Inpatient Treatment of Alcohol-dependent Patients : An Open-label Study. *Addictive Disorders & Their Treatment*, *15*(1), 25-33. <https://doi.org/10.1097/ADT.0000000000000074>





## 6. ANNEXES

---





## B. BIS-11

### Auto-Evaluation : BIS 11

Nom et prénom ..... Date .....

Instructions : Les gens agissent et réfléchissent différemment devant des situations variées. Ce questionnaire a pour but d'évaluer certaines de vos façons d'agir et de réfléchir.  Lisez chaque énoncé et NOIRCISSEZ LE CERCLE APPROPRIÉ situé à droite de l'affirmation.  Répondez vite et honnêtement.	RAREMENT/JAMAIS	OCCASIONNELLEMENT	SOUVENT	PRESQUE TOUJOURS
1. Je prépare soigneusement les tâches à accomplir.....	④	③	②	①
2. Je fais les choses sans réfléchir.....	①	②	③	④
3. Je me décide rapidement.....	①	②	③	④
4. Je suis insouciant.....	①	②	③	④
5. Je ne fais pas attention.....	①	②	③	④
6. Mes pensées défilent très vite.....	①	②	③	④
7. Je programme mes voyages longtemps à l'avance.....	④	③	②	①
8. Je suis maître de moi.....	④	③	②	①
9. Je me concentre facilement.....	④	③	②	①
10. Je met de l'argent de côté raisonnablement.....	④	③	②	①
11. Je ne tiens pas en place aux spectacles ou aux conférences.....	①	②	③	④
12. Je réfléchis soigneusement.....	④	③	②	①
13. Je veille à ma sécurité d'emploi.....	④	③	②	①
14. Je dis les choses sans réfléchir.....	①	②	③	④
15. J'aime réfléchir à des problèmes complexes.....	④	③	②	①
16. Je change d'emploi.....	①	②	③	④
17. J'agis sur un "coup de tête".....	①	②	③	④
18. Réfléchir sur un problème m'ennuie vite.....	①	②	③	④
19. J'agis selon l'inspiration du moment.....	①	②	③	④
20. Je réfléchis posément.....	④	③	②	①
21. Je change de logement .....	①	②	③	④
22. J'achète les choses sur un "coup de tête".....	①	②	③	④
23. Je ne peux penser qu'à un problème à la fois.....	①	②	③	④
24. Je change de loisir.....	①	②	③	④
25. Je dépense ou paye à crédit plus que je ne gagne.....	①	②	③	④
26. Lorsque je réfléchis d'autres pensées me viennent à l'esprit....	①	②	③	④
27. Je m'intéresse plus au présent qu'à l'avenir.....	①	②	③	④
28. Je m'impatiente lors de conférences ou de discussions.....	①	②	③	④
29. J'aime les "casse-têtes".....	④	③	②	①
30. Je fais des projets pour l'avenir.....	④	③	②	①

Traduction et validation française: F.J. Baylé, H. Caci, E.S. Barratt, J.D. Guelfi, R. Jouvent, J.P. Olié

# **UPPS Impulsive Behavior Scale**

*Version anglaise originale :*

Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity : Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, **30**, 669.

*Traduction et validation française :*

Van der Linden<sup>1</sup>, M., d'Acremont<sup>2</sup>, M., Zermatten, A., Jermann, F., Larøi<sup>3</sup>, F., Willems, S., Juillerat, A.-C., & Bechara, A. (2006). A French Adaptation of the UPPS Impulsive Behavior Scale: Confirmatory Factor Analysis in a Sample of Undergraduate Students. *European Journal of Psychological Assessment*, **22**, 38.

**Ne pas diffuser sans le consentement des auteurs de la traduction française**

---

1 Cognitive Psychopathology and Neuropsychology Unit, University of Geneva, Bd du Pont-d'Arve 40, 1205 Geneva, Switzerland

2 Cognitive Psychopathology and Neuropsychology Unit, University of Geneva, Bd du Pont-d'Arve 40, 1205 Geneva, Switzerland, <Mathieu.Dacremont@pse.unige.ch>

**UPPS**

Code : \_\_\_\_\_

Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés décrivant des manières de se comporter ou de penser. Pour chaque affirmation, veuillez indiquer à quel degré vous êtes d'accord ou non avec l'énoncé. Si vous êtes **Tout à fait d'accord** avec l'affirmation encerclez le chiffre **1**, si vous êtes **Plutôt d'accord** encerclez le chiffre **2**, si vous êtes **Plutôt en désaccord** encerclez le chiffre **3**, et si vous êtes **Tout à fait en désaccord** encerclez le chiffre **4**. Assurez-vous que vous avez indiqué votre accord ou désaccord pour chaque énoncé ci-dessous. Il y a encore d'autres énoncés sur la page suivante.

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt en désaccord	Tout à fait en désaccord
1. J'ai une attitude réservée et prudente dans la vie.	1	2	3	4
2. J'ai des difficultés à contrôler mes impulsions.	1	2	3	4
3. Je recherche généralement des expériences et sensations nouvelles et excitantes.	1	2	3	4
4. Je préfère généralement mener les choses jusqu'au bout.	1	2	3	4
5. Ma manière de penser est d'habitude réfléchie et méticuleuse.	1	2	3	4
6. J'ai des difficultés à résister à mes envies (pour la nourriture, les cigarettes, etc.).	1	2	3	4
7. J'essayerais tout.	1	2	3	4
8. J'ai tendance à abandonner facilement.	1	2	3	4
9. Je ne suis pas de ces gens qui parlent sans réfléchir.	1	2	3	4
10. Je m'implique souvent dans des situations dont j'aimerais pouvoir me sortir par la suite.	1	2	3	4
11. J'aime les sports et les jeux dans lesquels on doit choisir son prochain mouvement très rapidement.	1	2	3	4
12. Je n'aime vraiment pas les tâches inachevées.	1	2	3	4
13. Je préfère m'interrompre et réfléchir avant d'agir.	1	2	3	4
14. Quand je ne me sens pas bien, je fais souvent des choses que je regrette ensuite, afin de me sentir mieux tout de suite.	1	2	3	4
15. Ça me plairait de faire du ski nautique.	1	2	3	4
16. Une fois que je commence quelque chose je déteste m'interrompre.	1	2	3	4
17. Je n'aime pas commencer un projet avant de savoir exactement comment procéder.	1	2	3	4
18. Parfois quand je ne me sens pas bien, je ne parviens pas à arrêter ce que je suis en train de faire même si cela me fait me sentir plus mal.	1	2	3	4
19. J'éprouve du plaisir à prendre des risques.	1	2	3	4
20. Je me concentre facilement.	1	2	3	4
21. J'aimerais faire du saut en parachute.	1	2	3	4
22. J'achève ce que je commence.	1	2	3	4

	<b>Tout à fait d'accord</b>	<b>Plutôt d'accord</b>	<b>Plutôt en désaccord</b>	<b>Tout à fait en désaccord</b>
23. J'ai tendance à valoriser et à suivre une approche rationnelle et « sensée » des choses.	1	2	3	4
24. Quand je suis contrarié(e), j'agis souvent sans réfléchir.	1	2	3	4
25. Je me réjouis des expériences et sensations nouvelles même si elles sont un peu effrayantes et non-conformistes.	1	2	3	4
26. Je m'organise de façon à ce que les choses soient faites à temps.	1	2	3	4
27. D'habitude je me décide après un raisonnement bien mûri.	1	2	3	4
28. Quand je me sens rejeté(e), je dis souvent des choses que je regrette ensuite.	1	2	3	4
29. J'aimerais apprendre à conduire un avion.	1	2	3	4
30. Je suis une personne productive qui termine toujours son travail.	1	2	3	4
31. Je suis une personne prudente.	1	2	3	4
32. C'est difficile pour moi de me retenir d'agir selon mes sentiments.	1	2	3	4
33. J'aime parfois faire des choses qui sont un petit peu effrayantes.	1	2	3	4
34. Une fois que je commence un projet, je le termine presque toujours.	1	2	3	4
35. Avant de m'impliquer dans une nouvelle situation, je préfère savoir ce que je dois en attendre.	1	2	3	4
36. J'aggrave souvent les choses parce que j'agis sans réfléchir quand je suis contrarié(e).	1	2	3	4
37. J'aimerais la sensation de skier très vite sur des pentes raides.	1	2	3	4
38. Il y a tant de petites tâches qui doivent être faites que parfois je les ignore simplement toutes.	1	2	3	4
39. D'habitude je réfléchis soigneusement avant de faire quoi que ce soit.	1	2	3	4
40. Avant de me décider, je considère tous les avantages et inconvénients.	1	2	3	4
41. Quand la discussion s'échauffe, je dis souvent des choses que je regrette ensuite.	1	2	3	4
42. J'aimerais aller faire de la plongée sous-marine.	1	2	3	4
43. Je suis toujours capable de maîtriser mes émotions.	1	2	3	4
44. J'aimerais conduire vite.	1	2	3	4
45. Parfois je fais des choses sur un coup de tête que je regrette par la suite.	1	2	3	4

## D. UPPS version courte

### Échelle UPPS -courte

Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés décrivant des manières de se comporter ou de penser. Pour chaque affirmation, veuillez indiquer à quel degré vous êtes d'accord ou non avec l'énoncé. Si vous êtes **Tout à fait d'accord** avec l'affirmation encerclez le chiffre **1**, si vous êtes **Plutôt d'accord** encerclez le chiffre **2**, si vous êtes **Plutôt en désaccord** encerclez le chiffre **3** et si vous êtes **Tout à fait en désaccord** encerclez le chiffre **4**. Assurez-vous que vous avez indiqué votre accord ou désaccord pour chaque énoncé ci-dessous.

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt en désaccord	Tout à fait en désaccord
1 D'habitude je réfléchis soigneusement avant de faire quoi que ce soit.	1	2	3	4
2 Quand je suis vraiment enthousiaste, j'ai tendance à ne pas penser aux conséquences de mes actions.	1	2	3	4
3 J'aime parfois faire des choses qui sont un petit peu effrayantes.	1	2	3	4
4 Quand je suis contrarié(e), j'agis souvent sans réfléchir.	1	2	3	4
5 Je préfère généralement mener les choses jusqu'au bout.	1	2	3	4
6 Ma manière de penser est d'habitude réfléchi(e) et méticuleuse.	1	2	3	4
7 Quand la discussion s'échauffe, je dis souvent des choses que je regrette ensuite.	1	2	3	4
8 J'achève ce que je commence.	1	2	3	4
9 J'éprouve du plaisir à prendre des risques.	1	2	3	4
10 Quand je suis ravi(e), je ne peux pas m'empêcher de m'emballer.	1	2	3	4
11 Une fois que je commence un projet, je le termine presque toujours.	1	2	3	4
12 J'aggrave souvent les choses parce que j'agis sans réfléchir quand je suis contrarié(e).	1	2	3	4
13 D'habitude je me décide après un raisonnement bien mûri.	1	2	3	4
14 Je recherche généralement des expériences et sensations nouvelles et excitantes.	1	2	3	4
15 Quand je suis vraiment enthousiaste, j'agis souvent sans réfléchir.	1	2	3	4
16 Je suis une personne productive qui termine toujours son travail.	1	2	3	4
17 Quand je me sens rejeté(e), je dis souvent des choses que je regrette par la suite.	1	2	3	4
18 Je me réjouis des expériences et sensations nouvelles même même si elles sont un peu effrayantes et non-conformistes.	1	2	3	4
19 Avant de me décider, je considère tous les avantages et inconvénients.	1	2	3	4
20 Quand je suis très heureux/heureuse, j'ai l'impression qu'il est normal de céder à ses envies ou de se laisser aller à des excès.	1	2	3	4

## E. Curriculum vitae



Nicolas CABÉ  
Né le 01/04/1986 (35 ans)  
À Paris 12e

7 rue du Clos Caillet, 14000 Caen  
nicolas.cabe@gmail.com  
06.30.45.27.30

Doctorant en Psychologie Unicaen U1077  
Praticien Hospitalier Universitaire  
Addictologie et Psychiatrie  
CHU de CAEN

nicolas.cabe@unicaen.fr  
RPPS : 10100946655  
N° ordre : 14/6265

### Situation actuelle (au 01/03/22)

Post-internat	Praticien Hospitalier Universitaire depuis le 01/09/2020 Chef de clinique des universités - assistant des hôpitaux (Novembre 2016 à Septembre 2020)
DES	Psychiatrie (validé en Octobre 2016, mention Très Bien)
DESC	Addictologie (validé en Octobre 2017, mention Très Bien)
Recherche	Doctorant en Psychologie et membre clinicien de l'unité INSERM-EPHE-UNICAEN U1077 Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Pr Platel

### Perspectives professionnelles

2021/2022	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Titularisation hospitalo-universitaire</b> Processus de candidature au poste de MCU-PH en Addictologie (2023) Accueil d'un chef de clinique des universités - assistant des hôpitaux (2023) Projet de mobilité Recherche en Europe (2024)</li></ul>
2016/2022	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Doctorat de Psychologie</b>, sous la direction du Dr Pitel Unité INSERM-EPHE-UNICAEN U1077, Pr Eustache puis Pr Platel École doctorale 556 Homme, Sociétés, Risques Territoires, Université de Caen Normandie Soutenance prévue le 06/05/22</li></ul>

### Cursus hospitalier et activité clinique

Depuis Septembre 2020	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Poste de Praticien Hospitalier Universitaire</b> Service universitaire d'Addictologie, Pôle Médecines de Spécialité, CHU de Caen Normandie Service d'hospitalisation temps complet (19 lits), hôpital de jour (4 lits), activité de liaison, et activité de consultation externe spécialisée (addictologie, pathologie duelle, évaluation pré-greffe hépatique)</li></ul>
2016/2020	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Poste de chef de clinique des universités - assistant des hôpitaux</b> Service universitaire d'Addictologie, Pôle Santé Mentale, CHU de Caen Normandie</li></ul>
2011/2016	<ul style="list-style-type: none"><li>Internat DES de Psychiatrie CHU de Caen Normandie, UFR Santé, Université de Caen Normandie</li></ul>
2004/2011	<ul style="list-style-type: none"><li>Stages hospitaliers de sémiologie et d'externe en médecine Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre, Université Paris Sud XI</li></ul>

## Cursus et activité de recherche

2016-2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doctorant et investigateur principal protocoles <b>ALCOBRAIN/ALCOSLEEP, APAddicto</b> <i>Neuropsychologie et neuroimagerie de l'impulsivité dans le trouble de l'usage d'alcool : de l'étude d'un concept complexe à l'élaboration d'un programme d'activité physique adaptée</i></li> </ul> <p>Sous la direction du Dr Anne Lise Pitel, unité U1077</p>
2016-2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implications dans les protocoles de recherche :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALCOSTIM</b> : PHR interrégional G4, Intérêt de la remédiation cognitive pour la réduction de la consommation dans les troubles de l'usage d'alcool, investigateur coordonnateur</li> <li>• <b>APADDICTO</b> : Étude pilote sur l'intérêt de l'activité physique adaptée dans la prise en charge des troubles addictifs, investigateur principal</li> <li>• <b>ADUC</b> : Alcool et Drogues à l'Université de Caen, enquête annuelle auprès de l'ensemble des étudiants, investigateur associé</li> <li>• <b>TERV-JAPA</b> : essai randomisé contrôlé, thérapie par exposition en réalité virtuelle pour le jeu d'argent pathologique, investigateur associé</li> </ul> </li> </ul>
Depuis 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membre de la Fédération Hospitalo-Universitaire Améliorer le pronostic des troubles Addictifs et Mentaux par une Médecine Personnalisée (A2M2P) : participation au processus d'élaboration et d'appel à projet, membre du workpackage Addictions. <i>Regroupe les services hospitalo-universitaires de psychiatrie et d'addictologie des CHU d'Amiens, Caen et Rouen, les unités de recherche labellisées et l'ensemble des services de psychiatrie sur la région Normandie pour développer des projets de soins et de recherche hautement intriqués sur les pathologies mentales fréquentes et invalidantes : les troubles psychotiques, les troubles anxiodépressifs et les troubles addictifs.</i></li> </ul>
2015-2022	<p>Membre <b>clinicien</b> de l'unité INSERM U1077</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participation aux travaux de recherche de l'équipe « Alcool » de l'U1077</li> <li>• Participation au protocole de recherche « Remember » portant sur les attentats du 13 Novembre 2015 à Paris</li> </ul>
Depuis 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reviewer pour la revue Alcoologie et addictologie</li> </ul>
2014-2015 <i>Bourse Année- Recherche Basse- Normandie</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Master 2 Recherche</b> : Neurosciences et sciences des comportements IBFA Caen, Université de Caen Normandie Unité INSERM U1077, centre Cyceron, Caen, Pr Eustache Service d'Addictologie, CHU de Caen, Dr Vabret « Neuropsychologie, neuroimagerie et psychopathologie de l'impulsivité dans l'alcoolodépendance » sous la direction du Dr Pitel et du Pr Beaunieux <i>Mention Très Bien, major de promotion</i></li> </ul>
2005/2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Master 1</b> Biologie et Thérapies Innovantes des Grandes Fonctions Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre, Université Paris Sud XI</li> </ul>
2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ecole de Février de l'INSERM</b> Formation de 14 jours et conférences scientifiques de haut niveau</li> </ul>

## Valorisation scientifique : publications

Score SIGAPS : 145

- Cabé, J., Brousse, G., Pereira, B., **Cabé, N.**, Karsinti, E., Zerdazi, E., Icik, R., Llorca, P.M., Bloch, V., Vorspan, F., De Chazeron, I. (2021) Influence of Clinical Markers of Dopaminergic Behaviors on Depressive Symptoms During Withdrawal in Cocaine Users. *Front. In Psychiatry*.
- Deniel, S., Mauduy, M., Cheam-Bernière, C., Mauny, N., Montchamont, C., **Cabé, N.**, Bazire, A., Mange, J., Le Berre, P., Jacquet, D., Bagneux, V., Leconte, P., Ritz, L., Beaunieux, H. (2021) Why should we ask binge drinkers if they smoke cannabis? Additive effect of alcohol and cannabis use on college students' neuropsychological performance. *Addictive Behaviors Report*.
- **Cabé, N.**, Laniepce, A., Pitel, A.L. (2021). Physical activity: a promising adjunctive treatment of severe alcohol use disorder. *Addictive Behaviors*
- Laniepce A., Lahbairi N., **Cabé N.**, Pitel AL., Rauchs G. (2021) Contribution of sleep disturbances to the heterogeneity of cognitive and brain alterations in alcohol use disorder. *Sleep Med Rev*.
- Maillard A., Laniepce A., **Cabé N.**, Boudehent C., Chételat G., Urso L., Eustache F., Vabret F., Segobin S., Pitel AL. (2021) Temporal Cognitive and Brain Changes in Korsakoff's Syndrome. *Neurology*.
- Ritz, L., Laniepce, A., **Cabé, N.**, Lannuzel, C., Boudehent, C., Urso, L., Segobin, S., Vabret, F., Beaunieux, H., Pitel, A.L. (2021) Early identification of Alcohol Use Disorder patients at risk for developing Korsakoff's syndrome: relevance of the BEARNI screening tool. *Alcohol Clin Exp Res*.
- Mange, J., Mauduy, M., Sénémaud, C., Bagneux, V., **Cabé, N.**, Jacquet, D., Leconte, P., Margas, N., Mauny, N., Ritz, L., Gierski, F., Beaunieux, H. (2021). What really matters in binge drinking: a dominance analysis of binge drinking psychological determinants among University students. *Addictive Behaviors Report*.
- Maillard, A., Poussier, H., Boudehent, C., Lannuzel, C., Vicente, A., Vabret, F., **Cabé, N.**, Pitel, A.L. (2020). Short-term neuropsychological recovery in alcohol use disorder: A retrospective clinical study. *Addictive Behaviors*
- Laniepce, A., **Cabé, N.**, André, C., Bertran, F., Boudehent, C., Lahbairi, N., Maillard, A., Mary, A., Segobin, S., Vabret, F., Rauch, S., Pitel, A.L. (2020). The effect of alcohol withdrawal severity on sleep, brain and cognition. *Brain communications*
- 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 syndrome. *Brain*.
- Ritz, L., Segobin, S., Lannuzel, C., Laniepce, A., Boudehent, C., **Cabé, N.**, Eustache, F., Vabret, F., Beaunieux, H., Pitel, A.L. (2019). Cerebellar Hypermetabolism in Alcohol Use Disorder: Compensatory Mechanism or Maladaptive Plasticity? *Alcohol Clin Exp Res*.
- **Cabé, N.**, Laniepce, A., Boudehent, C., A.L., Vabret\*, F., Pitel, A.L. (2019). Repérages des troubles cognitifs liés à l'alcool. *Revue du Praticien*.
- Segobin, S., Laniepce, A., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., **Cabé, N.**, Urso, L., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Pitel, A.L. (2018). Dissociating thalamic alterations in Alcohol Use Disorder defines specificity of Korsakoff syndrome. *Brain*.
- **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*. 47: 565-574.
- Carton, L., **Cabé, N.**, Ménard, O., Deheul, S., Caous, A.S., Devos, D., Cottencin, O., Bordet, R. (2017) Cognitive doping in students: A chim(er)ical way to get full head? *Thérapie*

## Valorisation scientifique : publications

(suite)

- Vabret, F., **Cabé, N.**, Boudehent, C., Eustache, F., Pitel, A.L. (sous presse). Complications neurologiques des troubles de l'usage de l'alcool: neuropsychologie, imagerie cérébrale et prises en charge. Dans Pathologies neuropsychiatriques et neurosciences. C. Azuar, P. Fossati, R. Lévy, M. Masson (Eds.). Lavoisier. Collection Médecine-Sciences.
- Maillard, A., **Cabé, N.**, Viader, F., Pitel, A.L. (sous presse). Neuropsychological deficits in alcohol use disorder: impact on treatment. In Cognition and addiction: A Researcher's Guide From Mechanisms Towards Interventions. A. Verdejo-Garcia (Ed.). Elsevier.
- Carton, L., **Cabé, N.**, Ménard, O., Deheul, S., Caous, A.S., Devos, D., Cottencin, O., Bordet, R. Dopage cognitif chez les étudiants : un moyen chim(ér)ique de s'en mettre plein la tête ? *Thérapie* (2017).
- Rolland, B., Auffret, M., Labreuche, J., Lapeyre-Mestre, M., Dib, M., Kemkem, A., Grit, I., Drelon, M., Duhamel, A., **Cabé, N.**, Vabret, F., Guillin, O., Baguet, A., Masquelier, C., Dervaux, A., Deheul, S., Bordet, R., Carton, L., Cottencin, O., Jardri, R., Gautier, S. (2017). Phone-based safety monitoring of the first year of baclofen treatment for alcohol use disorder: the BACLOPHONE cohort study protocol. *Expert Opin Drug Saf* 16, 125–132.
- **Cabé, N.**, Cabé, J., Pitel, A.L., Beaunieux, H., Eustache, F. Neuropsychiatric disorders. In : Haslam C et Kessels R, éditeurs. *Make no mistake : The mechanisms, efficacy and application of errorless learning in rehabilitation*. Psychology Press, Current Issues in Neuropsychology (2017)
- Carton, L., **Cabé, N.**, Cottencin, O. (2017) Dopage et conduites dopantes, une addiction ? *Le courrier des addictions*
- Vabret, F., Lannuzel, C., **Cabé, N.**, Ritz, L., Boudehent, C., Eustache, F., Pitel, A.L., Beaunieux, H. (2016). Troubles cognitifs liés à l'alcool: nature, impact et dépistage. *La Presse Médicale*. 45: 1124-1132.
- **Cabé, N.**, Laniepece, A., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F. Eustache, F., Beaunieux, H., Pitel, A.L. (2016). Troubles cognitifs dans l'alcool-dépendance : intérêt du dépistage dans l'optimisation des prises en charge. *L'Encéphale*, 42: 74-81.

## Valorisation scientifique : communications

- *Communications orales prévues en 2020/2021 et reportées du fait du contexte pandémique : Congrès Addictoscope, journée nationale ANPAA, journée régionale ANPAA, Société Française d'Alcoologie et d'Addictologie*
- *Communication orale* : **Cabé N.** Troubles cognitifs liés aux addictions et travail. Journée régionale Pathologies psychiatriques et travail, Octobre 2019, Caen
- *Communication orale* : **Cabé N.**, Van der Schueren. Addiction et cancers ORL. Semaine de sensibilisation aux cancers des voies aéro-digestives supérieures, Septembre 2019, Caen
- *Communication orale* : **Cabé N.**, Boudehent C, Segobin S, Vabret F, Beaunieux H, Pitel AL. Is impulsivity related to executive deficits in patients with Alcohol Use Disorder? European Society for Biomedical Research on Alcoholism, Septembre 2019, Lille
- *Communication orale* : **Cabé N.** Rechute et manque de motivation dans les addictions : et si c'était le cerveau qui n'était pas prêt à changer ? Congrès international d'Addictologie de l'Albatros, Juin 2019, Paris

## Valorisation scientifique : communications

(suite)

- *Communication orale* : **Cabé N.** Consommations d'alcool, comportements, et conséquences pour la santé. Workshop TUAL cerveau et cognition, Réseau national de recherche en Alcoologie REUNIRA, Mars 2019, Caen
- *Communication orale* : **Cabé N.**, Cottencin O. Jeu(x) pathologique(s). 4<sup>e</sup> journée de Psychiatrie Normande, Mars 2019, Caen
- *Communication orale* : **Cabé N.** Addictions et troubles alimentaires. 7<sup>ème</sup> journée régionale du Resclan Bas Normand, Février 2019, Caen
- *Communication orale* : **Cabé N.**, Pitel AL. Troubles neuropsychologiques liés à l'alcool, de la science fondamentale à l'amélioration des soins. 55<sup>e</sup> Journées médicales havraises, Janvier 2019, Le Havre
- *Communication orale* : **Cabé N.**, Laniepce A, Boudehent C, Pitel AL, Vabret F. Comment prendre en charge les troubles du sommeil chez les patients avec un trouble de l'usage d'alcool ? Journées de la Société Française d'Alcoologie, Mars 2018, Paris
- *Communication orale* : **Cabé N.**, Vabret F, Pitel AL. Atteintes cérébrales et cognitives dans les troubles liés à l'usage d'alcool. Journée nationale de recherche en Alcoologie, ITMO NNP, Mars 2018, Paris
- *Communication orale* : **Cabé N.**, Cabé J. Débat : Faut-il traiter la dépression dans les addictions. Congrès Français de Psychiatrie, Novembre 2017, Lyon
- *Communication orale et poster* : **Cabé N.**, Vabret F, Boudehent C, Ritz L, Segobin S, Beaunieux H, Pitel AL. Alcohol Use Disorder and dual-process model: a question of imbalance? Neurofrance 2017, Mai 2017, Bordeaux
- *Présidence de session thématique « Sémiologie addictologique »*. Congrès international d'Addictologie de l'Albatros, Juin 2017, Paris
- *Poster* : **Cabé N.**, Vabret F, Boudehent C, Ritz L, Segobin S, Beaunieux H, Pitel AL. Modèle des processus doubles et alcoolodépendance : une balance déséquilibrée. Congrès de l'Encéphale, Février 2017, Paris
- *Poster commenté* : **Cabé N.**, Carton L, Cottencin O. Dopage et conduites dopantes, une addiction ? Congrès Français de Psychiatrie, Novembre 2016, Montpellier
- *Poster commenté* : **Cabé N.**, Lannuzel C, Boudehent C, Ritz L, Segobin S, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL. Impulsivité et fonctions exécutives dans l'alcoolodépendance : étude en neuroimagerie. Congrès Français de Psychiatrie, Novembre 2015, Lille
  - **2<sup>e</sup> prix du meilleur poster section Addictions**
- *Communication orale et poster* : **Cabé N.**, Lannuzel C, Boudehent C, Ritz L, Segobin S, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL. Alcoolodépendance : Liens entre impulsivité, fonctions exécutives et neuro-imagerie. Congrès de Psychiatrie et Neurologie de Langue Française, Juin 2015, Tours
  - **Retenu pour le prix de la 1<sup>e</sup> communication du CPNLF, 1<sup>er</sup> prix du meilleur poster**
- *Communication orale et poster*: **Cabé N.**, Lannuzel C, Boudehent C, Ritz L, Segobin S, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL. Neuropsychologie de l'impulsivité chez les patients alcoolodépendants. Congrès international d'Addictologie de l'Albatros, Juin 2015, Paris
- *Poster commenté* : **Cabé N.**, Lannuzel C, Boudehent C, Ritz L, Segobin S, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL. Liens entre impulsivité et fonctions exécutives dans l'alcoolodépendance. 7<sup>e</sup> Journée de la Recherche, Juin 2015, CHU de Caen

## Activité d'enseignement et pédagogie

Enseignement universitaire	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Enseignements magistraux ou dirigés</b> <i>Score SIAPS-activités : 436 (depuis Novembre 2016)</i></li><li>• Filières d'enseignement en formation initiale<ul style="list-style-type: none"><li><b>1<sup>er</sup> cycle des études médicales</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Sémiologie pratique L2 et L3</li></ul></li><li><b>2<sup>e</sup> cycle des études médicales</b><ul style="list-style-type: none"><li>• DFASM 2 (UE3)</li></ul></li><li><b>3<sup>e</sup> cycle des études médicales</b><ul style="list-style-type: none"><li>• DESC d'Addictologie, FST (co-pilote local)</li><li>• Séminaire de Pharmacologie (DES de Psychiatrie ; co-créateur et responsable)</li><li>• Séminaire de Psychiatrie élémentaire (DES de Psychiatrie)</li><li>• Séminaire d'Addictologie (DES de Psychiatrie ; co-responsable)</li></ul></li></ul></li><li>• <b>Autres filières</b><ul style="list-style-type: none"><li>• DU d'Addictologie Caen (co-coordonnateur)</li><li>• DU d'Addictologie Rouen</li><li>• DU de Neuropsychologie Caen</li><li>• Licence STAPS, Licence Pharmacie, service sanitaire</li><li>• Internes et externes du service, internes de DES HGE, ORL et MU</li></ul></li><li>• Rédaction de sujets d'examens iECN (dossiers progressifs et questions isolées) et séance de correction Conférences normandes de préparation à l'iECN</li><li>• Surveillance et/ou jury d'examens : PACES, Examens cliniques de synthèses DFASM 2 et DFASM 3, L3, Mémoire de 1<sup>ère</sup> année de DES de Psychiatrie, DU d'Addictologie Caen</li><li>• Encadrements de travaux écrits Mémoire de DU d'Addictologie, Mémoire de DES de Psychiatrie, Thèse d'exercice de Psychiatrie, de Médecine générale et de Pharmacie, Mémoire de DESC d'Addictologie, Mémoire de FST d'Addictologie, Mémoire de M1 STAPS</li><li>• Co-pilotage régional de la FST Addictologie et du DESC d'Addictologie</li><li>• Co-coordination du DU d'Addictologie de Caen</li></ul>
Formation continue	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interventions aux rencontres interprofessionnelles du réseau addictologique bas-normand</li><li>• Formateur pour la Fédération Addiction</li><li>• Enseignement post-universitaire (EPU)</li><li>• Soirées de formation Addictologie pour les jeunes psychiatres et médecins généralistes</li></ul>
Projets pédagogiques	<ul style="list-style-type: none"><li>• Co-rédaction de l'item 76 Alcool du collège national ECN d'Addictologie</li><li>• Membre du groupe de travail national de l'Association pour l'Enseignement de la Sémiologie Psychiatrique et addictologique (AESP) : rédaction d'un guide pratique de l'externe pour l'Addictologie</li><li>• Rédacteur scientifique pour la newsletter bibliographique nationale Addict'aide (Pr Reynaud puis Pr Benyamina)</li><li>• Participation à la création d'un groupe de travail sur l'enseignement de la sémiologie addictologique par simulation</li></ul>

## Formation personnelle et travaux universitaires

2017	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>DESC d'Addictologie</b>, <i>mention Très Bien</i> Prise en charge des troubles neuropsychologiques liés à l'alcool : intérêt de l'activité physique adaptée. Sous la direction du Pr Vabret. Octobre 2017. Caen</li></ul>
2017	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>DU de Neuropsychologie</b>, <i>validé en Octobre 2017, mention Bien</i> Faculté de Psychologie, Pr Beaunieux - Université de Caen Normandie</li></ul>
2016	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Mémoire de DES de Psychiatrie</b>, <i>mention Très Bien</i> Troubles du comportement alimentaire et image du corps : quels outils thérapeutiques ? A partir de deux cas cliniques. Sous la direction du Pr Cottencin. Octobre 2016. Amiens</li><li>• <b>Thèse d'exercice de médecine</b>, <i>mention très honorable</i> Impulsivité et troubles cognitifs dans le trouble d'usage de l'alcool : études cliniques en neuropsychologie et neuroimagerie. Sous la direction du Pr Vabret. Novembre 2016. Caen</li><li>• <b>Certification SIDES</b>, <i>validée en Novembre 2016, UFR Santé, Université de Caen Normandie</i></li><li>• <b>Formation aux bonnes pratiques de recherche clinique</b>, <i>2016, CHU de Caen</i></li></ul>
2011/2015	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Séminaires de DES de Psychiatrie</b> - Caen</li></ul>
2013/2014	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Formation initiale</b> Centre ressource pour intervenants auprès des auteurs de violences sexuelles de Basse-Normandie - Caen</li></ul>
2012	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Mémoire de 1<sup>e</sup> année de DES de Psychiatrie</b> – Pr Delamillieure « Trouble bipolaire et schizophrénie : continuum ou dichotomie ? »</li></ul>
2004/2011	<ul style="list-style-type: none"><li>• Premier et second cycle des études médicales Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre, Université Paris Sud XI</li></ul>
2004	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Baccalauréat</b> scientifique mention Très Bien Spécialité Mathématiques, option musique et latin</li></ul>

## Services rendus d'intérêt général

Depuis 2020	<ul style="list-style-type: none"><li>• Membre suppléant de la CME du CHU de Caen</li></ul>
2019	<ul style="list-style-type: none"><li>• Membre du Collège Universitaire National des Enseignants d'Addictologie (CUNEA)</li><li>• Articles de presse concernant le « Dry January » dans Tendances Ouest et Rue 89</li></ul>
2016-2019	<ul style="list-style-type: none"><li>• Participation à la commission attractivité de la CME du CHU de Caen</li><li>• Membre du CREX (Comité de Retour d'Expérience) du pôle Santé mentale, CHU Caen</li><li>• Membre de la société française d'alcoologie et d'addictologie</li><li>• Membre de l'association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (AESP)</li></ul>
2014-2015	<ul style="list-style-type: none"><li>• Président du Psychic, association représentative des internes en Psychiatrie de Caen<ul style="list-style-type: none"><li>• Organisation des préchoix de postes d'internes et évaluations des stages</li><li>• Participation aux commissions ARS</li><li>• Organisation de journées de formation pour les internes « Psychiatrie libérale », « TCC »,... newsletter biblio et bibliothèque numérique, groupes d'analyses des pratiques</li><li>• Coordination avec le syndicat national AFFEP, accueil des nouveaux internes</li></ul></li></ul>
2012-2014	<ul style="list-style-type: none"><li>• Responsable Formations et web du Collectif Hospitalier des Internes de Caen en Psychiatrie (PsychIC) et du Collectif Régional des Internes en Psychiatrie de Caen (Cripic)</li></ul>



## F. Autres articles publiés

L'Encéphale 42 (2016) 74–81



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://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. Laniepe, L. Ritz, C. Lannuzel, C. Boudehent, F. Vabret, F. Eustache, H. Beaunieux, A.-L. Pitel\*

Unité U1077, Inserm, EPHE, université de Caen Normandie, GIP Cycleron, CHU de Caen, Caen, France

#### INFORMATION

*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

*Keywords:*  
Alcohol dependence  
Neuropsychology  
Executive functions  
Screening  
Treatment  
Neuropsychological rehabilitation

#### 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 séquentiel. 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.

#### 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 Cycleron, boulevard H.-Becquerel, BP 5229, 14074 Caen cedex, France.  
Adresse e-mail : [pitel@cycleron.fr](mailto:pitel@cycleron.fr) (A.-L. Pitel).



## Atteintes cognitives liées au trouble de l'usage d'alcool : rétablir l'équilibre ?

Nicolas Cabé<sup>1,2</sup>, Alice Laniepece<sup>1</sup>, Céline Boudehent<sup>1,2</sup>, Anne-Lise Pitel<sup>1,3</sup>, François Vabret<sup>1,2,3</sup>

Disponible sur internet le :  
7 mai 2018

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.*

<sup>3</sup> Contribution égale.

# TROUBLE DE L'USAGE DE L'ALCOOL

## 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](mailto:cabe-n@chu-caen.fr)

N. Cabé déclare...

A. Laniepce  
déclare...

C. Boudhent  
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<sup>1</sup> chez une part significative des patients hospitalisés en addictologie (jusqu'à 2 tiers des patients). Ces atteintes sont variables en termes de nature et de sévérité.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> 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 sou-

venirs 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.<sup>2</sup> 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.<sup>4</sup> Le dysfonctionnement de la mémoire épisodique se traduit par une diminution des capacités d'apprentissage et de récupération des souvenirs.<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup>

### 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.<sup>6</sup> Les patients qui ont des troubles cognitifs ont ten-



## G.Articles publiés en collaboration

Pour citer cet article : Vabret F, et al. Troubles cognitifs liés à l'alcool : nature, impact et dépistage. Presse Med. (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.01.030>

Presse Med. 2016; [ ]: [ ]  
en ligne sur / on line on  
[www.em-consulte.com/revue/lpm](http://www.em-consulte.com/revue/lpm)  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ADDICTIONS

Dossier thématique

Mise au point

### Troubles cognitifs liés à l'alcool : nature, impact et dépistage

François Vabret, Coralie Lannuzel, Nicolas Cabe, Ludivine Ritz, Céline Boudehent, Francis Eustache, Anne Lise Pitel, Hélène Beaunieux

Disponible sur internet le :

CHU de Caen, université de Caen Normandie, Inserm, EPHE, unité U1077, GIP Cyceron, 14032 Caen, France

#### Correspondance :

Hélène Beaunieux, CHU de Caen, université de Caen Normandie, Inserm, EPHE, unité U1077, GIP Cyceron, 14032 Caen, France.  
[helene.beaunieux@unicaen.fr](mailto:helene.beaunieux@unicaen.fr)

#### ■ Points clés

Les troubles cognitifs liés à l'alcool sont une conséquence de l'exposition du cerveau à une alcoolisation régulière et/ou excessive d'alcool, en lien avec des altérations cérébrales structurales et fonctionnelles, notamment sur deux circuits : le circuit de Papez (CP) et le circuit fronto-cérébelleux (CFC).

Ces atteintes sont hétérogènes, elles conduisent dans des proportions variables à des troubles exécutifs et de la mémoire qui sont à l'origine de difficultés concernant le changement de comportement de consommation contrastant avec une surestimation des capacités à y parvenir qui serait liée à la présence de troubles de la métacognition.

La présence des troubles cognitifs pourrait être un facteur de rechute et constituerait un dés-avantage dans le soin car elle limiterait le bénéfice des thérapies centrées sur la prévention de la rechute.

Nous disposons désormais d'outils de dépistage utilisables par tous soignants qui peuvent être complétés par une évaluation diagnostique exhaustive réalisée par un neuropsychologue.

La prise en compte de ces troubles cognitifs devrait conduire à l'adaptation du parcours des patients en privilégiant les prises en charge plus longues en milieu protégé de toute consommation d'alcool.

Lorsque les troubles persistent à moyen terme, les cliniciens et les chercheurs devront optimiser les soins de psychothérapie en les combinant à une réhabilitation neuropsychologique ciblée.

#### ■ Key points

##### Alcohol-related neuropsychological impairments: Nature, impact and detection

*Alcohol-related neuropsychological deficits result from chronic and excessive alcohol consumption and are associated with structural and functional damage of Papez's circuit and fronto-cerebellar circuit.*

tome xx > n°x > xx 2016  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.01.030>  
© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

la Presse  
Médicale

ARTICLE IN PRESS

LPM-3016



ELSEVIER

Available online at  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



SOCIAL PHARMACOLOGY

## Pharmaceutical cognitive doping in students: A chimeric way to get-a-head?

Louise Carton<sup>a,b,c,\*</sup>, Nicolas Cabé<sup>e,f</sup>, Olivier Ménard<sup>c</sup>,  
Sylvie Deheul<sup>a,b</sup>, Anne-Sylvie Caous<sup>b</sup>, David Devos<sup>a,g</sup>,  
Olivier Cottencin<sup>d,c</sup>, Régis Bordet<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Inserm, UMR S1171, service de pharmacologie médicale, CHU de Lille, université de Lille, 59000 Lille, France

<sup>b</sup> CEIP-addictovigilance, service de pharmacologie médicale, CHRU de Lille, 59045 Lille cedex, France

<sup>c</sup> Service d'addictologie et de psychiatrie, CHU de Lille, 59037 Lille, France

<sup>d</sup> CNRS UMR 9193 SCALab PsyCHIC Team, université de Lille, 59045 Lille, France

<sup>e</sup> Inserm, U1077, Unicaen, EPHE, neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, PSL research university, CHU de Caen, Normandie université, 14000 Caen, France

<sup>f</sup> Service universitaire d'addictologie, CHU de Caen, 14000 Caen, France

<sup>g</sup> Licend Coen Center Lille, 59045 Lille, France

Received 23 February 2018; accepted 23 February 2018

### KEYWORDS

Cognitive doping;  
Student;  
Psychostimulant;  
Methylphenidate;  
Equity;  
Safety

**Summary** For students, the pressing demands for memorization, top-level performance, and peer competition create an environment favorable for pharmaceutical cognitive doping behavior. We aimed to describe recent practices and the benefit/risk ratio of such behavior and to discuss the issues at stake. The prevalence of pharmaceutical cognitive doping among students has been reported from 1.3% to 33% across studies, with variations depending on country and definition of pharmaceutical cognitive doping. The therapeutic classes most frequently cited as being diverted for doping purposes are psychostimulants and nootropics (methylphenidate, modafinil, piracetam), corticosteroids, sedative drugs and beta-blockers. Some illegal substances such as cannabis, amphetamines and cocaine are also consumed in order to boost mental function. Finally, over-the-counter products, such as caffeine-based tablets or energy drinks, or alcohol, are also widely used by students whose motivations involve enhanced performance,

\* Corresponding author. Inserm U1171, département de pharmacologie médicale, faculté de médecine de Lille, université Lille-Nord-de-France, 1, place de Verdun, 59045 Lille cedex, France.

E-mail address: [louise.carton@chru-lille.fr](mailto:louise.carton@chru-lille.fr) (L. Carton).

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.02.005>

0040-5957/© 2018 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de pharmacologie et de thérapeutique.

Please cite this article in press as: Carton L, et al. Pharmaceutical cognitive doping in students: A chimeric way to get-a-head? *Thérapie* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.02.005>

## Dissociating thalamic alterations in alcohol use disorder defines specificity of Korsakoff's syndrome

Shailendra Segobin,<sup>1</sup> Alice Laniepce,<sup>1</sup> Ludivine Ritz,<sup>1</sup> Coralie Lannuzel,<sup>1</sup> Céline Boudehent,<sup>1,2</sup> Nicolas Cabé,<sup>1,2</sup> Laurent Urso,<sup>3</sup> François Vabret,<sup>1,2</sup> Francis Eustache,<sup>1</sup> Hélène Beaunieux<sup>1</sup> and Anne-Lise Pitel<sup>1</sup>

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<sub>1</sub>-weighted MRI. State-of-the-art probabilistic tractography was used to segment the thalamus according to its connections to the prefrontal cortex and cerebellar Crus I and II for the frontocerebellar circuit's executive loop, the precentral gyrus and cerebellar lobes IV–VI for the frontocerebellar 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

# Cerebellar Hypermetabolism in Alcohol Use Disorder: Compensatory Mechanism or Maladaptive Plasticity?

Ludivine Ritz , Shailendra Segobin, Coralie Lannuzel, Alice Laniepce , Céline Boudehent, Nicolas Cabé, François Eustache, François Vabret, Hélène Beauvieux, and Anne Lise Pitel

**Background:** Despite severe structural brain abnormalities within the frontocerebellar circuit (FCC), cerebellar metabolism studied with  $^{18}\text{F}$ -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

Alcohol Clin Exp Res, Vol \*\*, No \*, 2019; pp 1–10

1



## Short-term neuropsychological recovery in alcohol use disorder: A retrospective clinical study

Angéline Maillard<sup>a</sup>, Hélène Poussier<sup>b</sup>, Céline Boudehent<sup>a,c</sup>, Coralie Lannuzel<sup>a</sup>, Angel Vicente<sup>b</sup>, François Vabret<sup>a,c</sup>, Nicolas Cabe<sup>a,c</sup>, Anne-Lise Pitel<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

<sup>b</sup> Clinique de Soins de Suite et de Réadaptation Korian Côte Normande, 14123 Iffs, France

<sup>c</sup> Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France

<sup>d</sup> Institut Universitaire de France (IUF), France



### HIGHLIGHTS

- Three weeks of sobriety allow a significant neuropsychological improvement.
- Neuropsychological performance can return to normal after 3 weeks of abstinence.
- An intensive care program including cognitive training favor an overall recovery.

### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Alcohol use disorder  
Neuropsychology  
Cognitive recovery  
Training

### ABSTRACT

**Background:** Neuropsychological impairments found in recently detoxified patients with alcohol use disorder (AUD) can limit the benefit of psychosocial treatments and increase the risk of relapse. These neuropsychological deficits are reversible with abstinence. The aim of this retrospective clinical study was to investigate whether a short-term stay as inpatients in a convalescent home enables neuropsychological deficits observed in recently detoxified AUD patients to recover and even performance to return to normal.

**Methods:** Neuropsychological data were collected in 84 AUD patients. Five neuropsychological components were assessed before and after a three-week stay in a convalescent home offering multidisciplinary support. Baseline and follow-up performance were compared in the entire group of patients and in subgroups defined by the nature and intensity of the therapy (OCCASIONAL: occasional occupational and physical therapy; INTENSIVE: intensive occupational and physical therapy and neuropsychological training).

**Results:** In the entire group of patients, neuropsychological performance significantly improved between baseline and follow-up for all 5 components and even returned to a normal level for 4 of them. The ratio of patients with impaired performance was significantly lower at follow-up than baseline examination for 3 components in the INTENSIVE group only.

**Conclusion:** Recently detoxified AUD patients with cognitive deficits benefit from a short-term stay in an environment ensuring sobriety and healthy nutrition. Cognitive recovery may be enhanced by intensive care including neuropsychological training. Alcohol programs could be postponed in patients with cognitive deficits in order to offer psychosocial treatment when patients are cognitively able to benefit from it.

### 1. Introduction

It is well-known that alcohol use disorder (AUD), characterized by chronic and excessive alcohol consumption, is associated with brain damage and cognitive deficits (Epstein, Pisani, & Fawcett, 1977; Fama et al., 2019; Oscar-Berman, Shagrin, Evert, & Epstein, 1997; Parsons,

1977; Pitel et al., 2011). Indeed, executive functions and episodic memory abilities were repeatedly reported as impaired in recently detoxified AUD patients (Le Berre, Fama, & Sullivan, 2017; Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Ruiz, Luhar, & Gravitz, 2014 for a review). Dysfunctions of these cognitive components can alter motivation to change behavior, decision-making abilities and new complex learning (Blume,

\* Corresponding author at: Centre Cyceron, Campus Jules Horowitz, Boulevard Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex 5, France.  
E-mail address: [pitel@cyceron.fr](mailto:pitel@cyceron.fr) (A.-L. Pitel).

<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106350>

Received 4 October 2019; Received in revised form 4 February 2020; Accepted 7 February 2020

Available online 08 February 2020

0306-4603/ © 2020 Published by Elsevier Ltd.

# BRAIN COMMUNICATIONS

## The effect of alcohol withdrawal syndrome severity on sleep, brain and cognition

 Alice Laniepe,<sup>1</sup> Nicolas Cabé,<sup>1,2</sup> Claire André,<sup>1</sup> Françoise Bertran,<sup>1,3</sup> Céline Boudehent,<sup>1,2</sup>  Najlaa Lahbairi,<sup>1</sup> Angéline Maillard,<sup>1</sup> Alison Mary,<sup>1</sup>  Shailendra Segobin,<sup>1</sup> François Vabret,<sup>1,2</sup> Géraldine Rauchs<sup>1,\*</sup> and Anne-Lise Pitel<sup>1,4,\*</sup>

\*These authors contributed equally to this work.

In alcohol use disorder, drinking cessation is frequently associated with an alcohol withdrawal syndrome. Early in abstinence (within the first 2 months after drinking cessation), when patients do not exhibit physical signs of alcohol withdrawal syndrome anymore (such as nausea, tremor or anxiety), studies report various brain, sleep and cognitive alterations, highly heterogeneous from one patient to another. While the acute neurotoxicity of alcohol withdrawal syndrome is well-known, its contribution to structural brain alterations, sleep disturbances and neuropsychological deficits observed early in abstinence has never been investigated and is addressed in this study. We included 54 alcohol use disorder patients early in abstinence (from 4 to 21 days of sobriety) and 50 healthy controls. When acute physical signs of alcohol withdrawal syndrome were no longer present, patients performed a detailed neuropsychological assessment, a T<sub>1</sub>-weighted MRI and a polysomnography for a subgroup of patients. According to the severity of the clinical symptoms collected during the acute withdrawal period, patients were subsequently classified as mild alcohol withdrawal syndrome (mild-AWS) patients (Cushman score  $\leq 4$ , no benzodiazepine prescription,  $N=17$ ) or moderate alcohol withdrawal syndrome (moderate-AWS) patients (Cushman score  $> 4$ , benzodiazepine prescription,  $N=37$ ). Patients with severe withdrawal complications (delirium tremens or seizures) were not included. Mild-AWS patients presented similar grey matter volume and sleep quality as healthy controls, but lower processing speed and episodic memory performance. Compared to healthy controls, moderate-AWS patients presented non-rapid eye movement sleep alterations, widespread grey matter shrinkage and lower performance for all the cognitive domains assessed (processing speed, short-term memory, executive functions and episodic memory). Moderate-AWS patients presented a lower percentage of slow-wave sleep, grey matter atrophy in fronto-insular and thalamus/hypothalamus regions, and lower short-term memory and executive performance than mild-AWS patients. Mediation analyses revealed both direct and indirect (via fronto-insular and thalamus/hypothalamus atrophy) relationships between poor sleep quality and cognitive performance. Alcohol withdrawal syndrome severity, which reflects neurotoxic hyperglutamatergic activity, should be considered as a critical factor for the development of non-rapid eye movement sleep alterations, fronto-insular atrophy and executive impairments in recently detoxified alcohol use disorder patients. The glutamatergic activity is involved in sleep-wake circuits and may thus contribute to molecular mechanisms underlying alcohol-related brain damage, resulting in cognitive deficits. Alcohol withdrawal syndrome severity and sleep quality deserve special attention for a better understanding and treatment of brain and cognitive alterations observed early in abstinence, and ultimately for more efficient relapse prevention strategies.

- 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
- 4 Institut Universitaire de France (IUF), 75000 Paris, France

Received March 30, 2020. Revised June 22, 2020. Accepted July 13, 2020. Advance Access publication August 14, 2020

© The Author(s) (2020). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

## ARTICLE

# Temporal Cognitive and Brain Changes in Korsakoff Syndrome

Angéline Maillard, PhD, Alice Laniece, PhD, Nicolas Cabé, MD, Céline Boudehent, MS, Gael Chételat, PhD, Laurent Urso, MD, Francis Eustache, PhD, François Vabret, MD, Shailendra Segobin, PhD,\* and Anne-Lise Pitel, PhD\*

**Correspondence**  
Dr. Pitel  
pitel@cyceron.fr

*Neurology*® 2021;96:e1987-e1998. doi:10.1212/WNL.00000000000011749

## Abstract

### Objective

To investigate cognitive and brain changes in patients with Korsakoff syndrome (KS) over months and up to 10 years after the diagnosis.

### Methods

Two groups of 8 patients with KS underwent neuropsychological, motor, and neuroimaging investigations, including structural MRI and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-PET. The KS<sup>C</sup> group, recruited at Caen University Hospital, was examined early after the KS diagnosis (KS<sup>C</sup>-T1) and 1 year later (KS<sup>C</sup>-T2). The KS<sup>R</sup> group, recruited at nursing home at Roubaix, was evaluated 10 years after the diagnosis. Longitudinal comparisons in KS<sup>C</sup> explored short-term changes, while cross-sectional comparisons between KS<sup>C</sup>-T1 and KS<sup>R</sup> informed about long-term changes.

### Results

No cognitive, motor, or brain deterioration occurred over time in patients with KS. There was no clear improvement either, with only modest recovery in the frontocerebellar circuit. Compared to the norms, KS<sup>C</sup>-T1 had severe episodic memory impairments, ataxia, and some executive dysfunctions. They also presented widespread atrophy and hypometabolism as well as cerebellar hypermetabolism compared to 44 healthy matched controls. Episodic memory remained significantly impaired in KS<sup>C</sup>-T2 and KS<sup>R</sup>. Contrary to KS<sup>C</sup> at T1 and T2, KS<sup>R</sup> had preserved inhibition abilities. Atrophy was similar but less extended in KS<sup>C</sup>-T2 and even more limited in KS<sup>R</sup>. At all times, the thalamus, hypothalamus, and fornix remained severely atrophied. Hypometabolism was still widespread in KS<sup>C</sup>-T2 and KS<sup>R</sup>, notably affecting the diencephalon. Cerebellar metabolism decreased over time and normalized in KS<sup>R</sup>, whereas motor dysfunction persisted.

### Conclusion

In KS, structural and metabolic alterations of the Papez circuit persisted over time, in accordance with the irreversible nature of amnesia. There was neither significant recovery as observed in patients with alcohol use disorder nor progressive decline as in neurodegenerative diseases.

\*These authors contributed equally to this work.

From Normandie Université (A.M., A.L., N.C., C.B., F.E., F.V., S.S., A.-L.P.), UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine; Service d'addictologie (N.C., C.B., F.V.), Centre Hospitalier Universitaire de Caen; Normandie Université (G.C.), UNICAEN, INSERM, U1237, PHIND "Physiopathologie and Imaging of Neurological Disorders," Institut Blood and Brain at Caen-Normandie, Cyceron, Caen; Service d'addictologie (L.U.), Centre Hospitalier de Roubaix; and Institut Universitaire de France (A.-L.P.), Paris.

Go to [Neurology.org/N](https://www.neurology.org/N) for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

Copyright © 2021 American Academy of Neurology

Copyright © 2021 American Academy of Neurology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

e1987



Contents lists available at ScienceDirect

## Sleep Medicine Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/smr](http://www.elsevier.com/locate/smr)

## CLINICAL REVIEW

## Contribution of sleep disturbances to the heterogeneity of cognitive and brain alterations in alcohol use disorder

Alice Laniepce <sup>a,1</sup>, Najlaa Lahbairi <sup>a,1</sup>, Nicolas Cabé <sup>a,b</sup>, Anne-Lise Pitel <sup>a,c,1</sup>,  
Géraldine Rauchs <sup>a,\*,1</sup><sup>a</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université de Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France<sup>b</sup> Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France<sup>c</sup> Institut Universitaire de France (IUF), France

## ARTICLE INFO

*Article history:*  
Received 16 July 2020  
Received in revised form  
22 September 2020  
Accepted 27 October 2020  
Available online 21 January 2021

*Keywords:*  
Sleep disturbances  
Alcohol use disorder  
Cognition  
Brain  
Neuroimaging  
Relapse

## SUMMARY

Cognitive and brain alterations are common in alcohol use disorder and vary importantly from one patient to another. Sleep disturbances are also very frequent in these patients and remain largely neglected even though they can persist after drinking cessation. Sleep disturbances may be the consequence of specific brain alterations, resulting in cognitive impairments. But sleep disruption may also exacerbate alcohol-related brain abnormalities and cognitive deficits through common pathophysiological mechanisms. Besides, sleep disturbances seem a vulnerability factor for the development of alcohol use disorder. From a clinical perspective, sleep disturbances are known to affect treatment outcome and to increase the risk of relapse. In this article, we conducted a narrative review to provide a better understanding of the relationships between sleep disturbances, brain and cognition in alcohol use disorder. We suggest that the heterogeneity of brain and cognitive alterations observed in patients with alcohol use disorder could at least partially be explained by associated sleep disturbances. We also believe that sleep disruption could indirectly favor relapse by exacerbating neuropsychological impairments required in psychosocial treatment and for the maintenance of abstinence. Implications for clinical practice as well as perspectives for future research are proposed.

© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

Alcohol is a widely promoted and consumed psychoactive substance that can lead to maladaptive patterns of use such as Alcohol Use Disorder (AUD). AUD is among the most prevalent mental disorders worldwide [1]. The 2018 World Health Organization's global status report on alcohol and health indicated that, in 2016, an estimated 283 million people had AUD (which represents 5.1% of adults aged 15 yr and older in the world), with a large variation by countries and gender. Europe shows the highest prevalence (8.8% of the adult population) followed by the US (8.2% of the adult population), and the Western Pacific Region (4.7% of the adult population) and finally the lowest rate was found in the Eastern Mediterranean countries (0.8% of the same age population) [2].

AUD has significant personal, interpersonal, social and economic consequences and is associated with numerous physical and psychiatric comorbidities [3] leading to significant morbidity and mortality [4]. Despite all these considerable negative consequences, very few AUD patients seek treatment (20% of AUD patients in the US [5]) potentially because of social stigma, consequences on personal life and employment of cognitive disabilities leading to lack of insight regarding their situation [6]. Altered perception of these negative consequences may result from the harmful effects of AUD on brain structure and function. Alcohol-related brain abnormalities are associated not only with neuropsychological impairments but also with sleep disturbances that, all together, result in increased risk of relapse.

While there have been other recent reviews on sleep in AUD [7–9], the specific objective of this synthetic narrative review is to address the relationships between sleep disturbances and brain structure and function in AUD. We aim at offering a novel perspective of the pathophysiology of alcohol-related brain damage and cognitive deficits by introducing sleep disturbances as a key factor. We will first review alcohol-related brain abnormalities,

\* Corresponding author. Inserm-EPHE-UNICAEN U1077, GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074, CAEN cedex 5, France.

E-mail address: [geraldine.rauchs@inserm.fr](mailto:geraldine.rauchs@inserm.fr) (G. Rauchs).

<sup>1</sup> Equally contributed to this work.

## Early Identification of Alcohol Use Disorder Patients at Risk of Developing Korsakoff's Syndrome

Ludvine Ritz , Alice Laniepce , Nicolas Cabé, Coralie Lannuzel, Céline Boudehent, Laurent Urso, Shailendra Segobin, François Vabret, Hélène Beunieux, and Anne-Lise Pitel

**Background:** The aim of the present study was to determine whether the Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments (BEARNI), a screening tool developed to identify neuropsychological deficits in alcohol use disorder (AUD) patients, can also be used for the early identification of AUD patients at risk of developing Korsakoff's syndrome (KS).

**Methods:** Eighteen KS patients, 47 AUD patients and 27 healthy controls underwent BEARNI testing (including 5 subtests targeting episodic memory, working memory, executive function, visuospatial abilities, and ataxia) and a comprehensive neuropsychological examination.

**Results:** Performance of AUD and KS patients on BEARNI subtests was consistent with the results on the standardized neuropsychological assessment. On BEARNI, ataxia and working memory deficits observed in AUD were as severe as those exhibited by KS patients, whereas for visuospatial abilities, a graded effect of performance was found. In contrast, the subtests involving long-term memory abilities (episodic memory and fluency) were impaired in KS patients only. AUD patients with a score lower than 1.5 points (out of 6) on the episodic memory subtest of BEARNI exhibited the lowest episodic memory performance on the neuropsychological battery and could be considered at risk of developing KS.

**Conclusions:** These findings suggest that BEARNI is a useful tool for detecting severe memory impairments, suggesting that it could be used for the early identification of AUD patients at high risk of developing KS.

**Key Words:** BEARNI, Alcohol Use Disorder, Korsakoff's Syndrome, Neuropsychological Assessment.

ALCOHOL-RELATED NEUROPSYCHOLOGICAL IMPAIRMENTS have been widely described in the literature. Executive functions, working memory, episodic memory, visuospatial, and motor abilities are, among others, indeed frequently affected by chronic and excessive alcohol consumption (Maillard et al., 2020; Oscar-Berman et al., 2014, for a review). The neuropsychological assessment of patients with alcohol use disorder (AUD) is crucial early after detoxification. In effect, efficient cognitive abilities are required to fully benefit from cognitive behavioral therapies

and/or to be able to reduce alcohol drinking or to remain abstinent (Bates et al., 2013, for a review).

Since few addiction departments have the financial resources and qualified clinical staff required to conduct an extensive neuropsychological examination, a rapid screening is essential. The Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments (BEARNI; Ritz et al., 2015) is a brief screening tool especially designed to rapidly assess (in 15 to 20 minutes) neuropsychological impairments in AUD. It is easy to administer and score and accessible to nonpsychologists. The aim of this screening tool is to identify AUD patients with mild or moderate-to-severe neuropsychological impairments, who should be referred to a psychologist for a comprehensive neuropsychological evaluation and treatment adjustments based on their neuropsychological profile. Studies conducted in AUD patients without neurological complications showed that BEARNI has excellent sensitivity and specificity to detect moderate-to-severe neuropsychological impairments (Pelletier et al., 2018; Ritz et al., 2015) compared with other brief screening tools, such as the Mini Mental State Examination (Ritz et al., 2015), Mattis Dementia Rating Scale (Ritz et al., 2015), and MOCA (Pelletier et al., 2018; Wester et al., 2013). A recent study compared the psychometric properties of the BEARNI and MOCA, a brief screening tool already used in AUD patients (Alarcon et al., 2015; Copersino et al., 2009, 2012; Pelletier et al., 2018; Wester et al., 2013) but initially designed to detect cognitive

From the Laboratoire de Psychologie Caen Normandie (LPCN, EA 4649) (LR, HB), Pôle Santé, Maladies, Handicaps – MRSH (USR 3486, CNRS-UNICAEN), Normandie Univ, UNICAEN, Caen, France; EPHE (LR, AL, NC, CL, CB, SS, FV, HB, A-LP), INSERM, U1077, CHU de Caen, Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, Caen, France; Service d'Addictologie (NC, CL, CB, FV), Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France; Service d'Addictologie (LU), Centre Hospitalier Roubaix, Roubaix, France.

Received for publication September 22, 2020; accepted January 4, 2021.

Reprint requests: Ludvine Ritz, UFR de Psychologie, Bâtiment L, Esplanade de la Paix, 14032 Caen Cedex 5, France; Tel.: +33(0)2 31 56 50 94; E-mail: ludvine.ritz@unicaen.fr

© 2021 by the Research Society on Alcoholism.

DOI: 10.1111/acer.14548

Alcohol Clin Exp Res, Vol 45, No 3, 2021: pp 587–595

587



## What really matters in binge drinking: A dominance analysis of binge drinking psychological determinants among University students

Jessica Mange<sup>a,\*</sup>, Maxime Mauduy<sup>a</sup>, Cécile Sénémeaud<sup>a</sup>, Virginie Bagneux<sup>a</sup>, Nicolas Cabé<sup>c,d</sup>, Denis Jacquet<sup>a</sup>, Pascale Leconte<sup>b</sup>, Nicolas Margas<sup>e</sup>, Nicolas Mauny<sup>a</sup>, Ludivine Ritz<sup>a</sup>, Fabien Gierski<sup>f,g</sup>, Hélène Beaunieux<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Normandie Univ, UNICAEN, LPCN, 14000 Caen, France

<sup>b</sup> Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE, 14000 Caen, France

<sup>c</sup> Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire Caen Normandie, 14000 Caen, France

<sup>d</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université de Paris, EPHE, INSERM, U1077, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

<sup>e</sup> Sport Sciences Institute, University of Lausanne, Switzerland

<sup>f</sup> Reims Champagne-Ardenne Univ, URCA, C2S (EA6291), 51571 Reims, France

<sup>g</sup> Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances, GRAP, INSERM U1247, 80025 Amiens, France

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Binge drinking  
University students  
Identity  
Enhancement motives  
Subjective norm  
Social motives

### ABSTRACT

**Introduction:** Binge drinking (BD) is a public health concern, especially in young people. Multiple individual factors referring to different level of analyses - positional, inter-individual and intra-individual - are associated to BD. As they have mainly been explored separately, little is known about the psychological variables most associated with BD. This study, based on an integrative model considering a large number of variables, aims to estimate these associations and possible dominance of some variables in BD.

**Methods:** A sample of university students ( $N = 2851$ ) participated in an internet survey-based study. They provided information on alcohol related variables (AUDIT, BD score), positional factors (sex, age), inter-individual factors (subjective norm, social identity, external motivations), and intra-individual factors (internal motivations, meta-cognitions, impulsivity and personality traits). The data were processed via a backward regression analysis including all variables and completed with a dominance analysis on variables that are significantly associated with BD intensity.

**Results:** The strongest variables associated with BD intensity were enhancement motives and drinking identity (average  $\Delta R^2 = 21.81\%$ ), followed by alcohol subjective norm and social motives (average  $\Delta R^2 = 13.99\%$ ). Other associated variables (average  $\Delta R^2 = 2.84\%$ ) were negative metacognition on uncontrollability, sex, coping motives, lack of premeditation, positive metacognition on cognitive self-regulation, positive urgency, lack of perseverance, age, conformity motives and loneliness.

**Conclusion:** Results offer new avenues at the empirical level, by spotting particularly inter-individual psychological variables that should be more thoroughly explored, but also at the clinical level, to elaborate new prevention strategies focusing on these specific factors.

### 1. Introduction

Binge drinking (BD), an alcohol consumption pattern frequently used by students for recreational purposes, has increased significantly over the last decades in most Western countries. BD is usually defined as a heavy alcohol consumption over a short period (4 drinks for women and 5 drinks for men in a two-hour interval in the USA according to NIAAA)

and is associated with major personal, cognitive, academic and social negative consequences (e.g., Townshend, Kambouropoulos, Griffin, Hunt, & Milani, 2014). Since it is considered as a major public health issue, the community is looking for new effective prevention methods (see Cronce et al., 2018). These strategies can be either environmentally-focused (e.g., implementing minimum drinking age laws, Wagenaar & Toomey, 2002) or individually-focused (e.g., personalized normative

\* Corresponding author at: Psychology Department, Esplanade de la paix, 14 032 Caen Cedex, France.  
E-mail address: [jessica.mange@unicaen.fr](mailto:jessica.mange@unicaen.fr) (J. Mange).

<https://doi.org/10.1016/j.abrep.2021.100346>

Received 21 September 2020; Received in revised form 26 March 2021; Accepted 4 April 2021

Available online 8 April 2021

2352-8532/© 2021 The Authors.

Published by Elsevier Ltd.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## Why should we ask binge drinkers if they smoke cannabis? Additive effect of alcohol and cannabis use on college students' neuropsychological performance

Simon Deniel<sup>a</sup>, Maxime Mauduy<sup>a</sup>, Caroline Cheam-Bernière<sup>a</sup>, Nicolas Mauny<sup>a</sup>, Charlotte Montcharmont<sup>a</sup>, Nicolas Cabé<sup>c</sup>, Anaëlle Bazire<sup>a</sup>, Jessica Mange<sup>a</sup>, Anne-Pascale Le Berre<sup>a</sup>, Denis Jacquet<sup>a</sup>, Virginie Bagneux<sup>a</sup>, Pascale Leconte<sup>b</sup>, Ludivine Ritz<sup>a</sup>, Hélène Beauieux<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Caen Normandy Psychology Laboratory, Caen Normandy University, Caen, France

<sup>b</sup> COMETE Laboratory, Caen Normandy University-INSEERM, Caen, France

<sup>c</sup> Addiction Department, Caen University Hospital, Caen, France

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Binge drinking  
Cannabis use  
Neuropsychological impairments  
Episodic memory

### ABSTRACT

**Introduction:** Binge drinking (BD) and cannabis use are prevalent in European adolescents and students. BD has been shown to have a negative impact on neuropsychological functioning, but little is known about the additive effect when it is combined with cannabis consumption. We therefore investigated the neuropsychological profiles of students who engage in combined BD and cannabis use, in order to explore the potentially harmful additive effects of cannabis use and BD on cognition.

**Material and methods:** A sample of college students ( $N = 298$ ) completed questionnaires on alcohol and cannabis use, and were screened for neuropsychological impairments using the Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments (BEARNI). First, after dividing students into three groups according to their alcohol and cannabis use (i.e., light drinkers, binge drinkers, and binge drinkers consuming cannabis), we ran a linear mixed model based on the BEARNI  $z$  scores to test the performances of the three groups. Information yielded by the mixed model was supplemented by individual analyses. Second, to explore the heterogeneity of binge drinkers' profiles, we ran a cluster analysis to characterize the alcohol users at higher risk of more severe neuropsychological impairment.

**Results:** Overall, poorer neuropsychological performances were observed among binge drinkers compared with light drinkers, whether they used cannabis or not. However, flexibility, episodic memory and working memory were particularly affected among binge drinkers who used cannabis.

**Conclusions:** Results emphasize the importance of asking binge drinkers if they smoke cannabis, in order to adapt care and prevention strategies to their consumption and neuropsychological profile.

### 1. Introduction

Binge drinking (BD) is mainly observed in adolescents and young adults, and concerns two thirds of college students in France (Tavolacci et al., 2016). BD is usually defined as a pattern of alcohol consumption characterized by intermittent periods of heavy drinking over a short period of time and periods of abstinence (Crego et al., 2009).<sup>1</sup> This

specific pattern of consumption is frequently associated with the use of cannabis (Tavolacci et al., 2016), which is the most consumed illicit substance in Europe, with 31% of French students reportedly having smoked it at least once in their lives (EMCDDA, 2019). Both BD and cannabis use have harmful consequences (e.g., academic, social, cognitive, neuropsychological and daily life disturbances; Buckner et al., 2010; Carbia et al., 2018; Stevens et al., 2021), making them a major

\* Corresponding author at: UFR de Psychologie, Esplanade de la Paix, 14032 Caen Cedex, France.

E-mail address: [helene.beauieux@unicaen.fr](mailto:helene.beauieux@unicaen.fr) (H. Beauieux).

<sup>1</sup> In the United States, BD corresponds to four drinks for women and five drinks for men consumed within a 2-hour interval, according to the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2004). The thresholds in France are six drinks for women and seven drinks for men within a 2-hour interval.

<https://doi.org/10.1016/j.abrep.2021.100362>

Received 30 September 2020; Received in revised form 19 May 2021; Accepted 4 June 2021

Available online 8 June 2021

2352-8532/© 2021 Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).









## **Neuropsychologie et neuroimagerie de l'impulsivité dans le trouble de l'usage d'alcool : de l'étude d'un concept complexe à l'élaboration d'un programme d'activité physique adaptée**

Le trouble de l'usage d'alcool (TUAL) est fortement associé à l'impulsivité, un concept multi-déterminé, difficile à circonscrire. Le modèle triadique postule l'existence, dans l'addiction, de trois systèmes cérébraux distincts mais en interaction. Dans ce modèle, l'impulsivité et les émotions, le fonctionnement cognitif et notamment exécutif, ainsi que le *craving* jouent des rôles clés. Des outils thérapeutiques innovants comme l'activité physique adaptée pourraient cibler l'ensemble de ces dimensions. L'objectif de ce travail de thèse était de mieux comprendre les substrats psychologiques, neuropsychologiques et cérébraux de l'impulsivité dans le TUAL sévère afin de proposer de nouvelles perspectives de prise en soins. Les résultats de ce travail de thèse montrent que dans le TUAL sévère, l'impulsivité évaluée par questionnaires était liée à l'état psychoaffectif des patients plutôt qu'à leur fonctionnement exécutif, et spécifiquement liée à l'intégrité structurelle du système impulsif (noyau accumbens). L'activité physique adaptée a confirmé sa faisabilité et son acceptabilité comme traitement adjuvant chez des patients TUAL sévère hospitalisés, avec une efficacité spécifique sur la réduction de l'anxiété et de l'impulsivité. Dans l'ensemble ces résultats semblent conforter le modèle triadique et incitent à le faire évoluer, notamment en considérant les relations impulsivité-compulsivité. Des pistes sont proposées pour une nouvelle modélisation et opérationnalisation de l'impulsivité dans le TUAL. L'activité physique apparaît prometteuse pour agir sur les déterminants du TUAL comme l'impulsivité.

## **Neuropsychology and neuroimaging of impulsivity in alcohol use disorder: from studying a complex concept to developing an adapted physical activity program**

Alcohol use disorder (AUD) is strongly associated with impulsivity, a multi-determined concept that remains difficult to define. The triadic model postulates the existence of three distinct but interacting brain systems in addiction. In this model, impulsivity and emotions, cognitive functioning, and especially executive functioning, as well as craving play key roles. Innovative therapeutic tools such as adapted physical activity could target all these dimensions. The objective of this thesis was to better understand the psychological, neuropsychological, and cerebral substrates of impulsivity in severe AUD in order to propose new perspectives of care. The results show that in severe AUD, impulsivity assessed by questionnaires was related to the psychoaffective state of the patients rather than to their executive functioning, and specifically related to the structural integrity of the impulsive system (nucleus accumbens). Adapted physical activity confirmed its feasibility and acceptability as an adjuvant treatment in hospitalized severe AUD patients, with specific efficacy in reducing anxiety and impulsivity. These results seem to support the triadic model and encourage its evolution, particularly by considering the impulsivity-compulsivity relationship. Directions are proposed for a new modeling and operationalization of impulsivity in AUD. Physical activity appears promising for acting on the determinants of AUD, such as impulsivity.

**Mots-clés :** Impulsivité, Trouble de l'usage d'alcool, Neuropsychologie, Neuroimagerie, Activité physique

**Keywords:** Impulsivity ; Alcohol Use Disorder ; Neuropsychology ; Neuroimaging ; Physical Activity

**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.