



**HAL**  
open science

# Relations entre cognition, sommeil et qualité de vie dans le trouble de l'usage d'alcool

Najlaa Lahbairi

► **To cite this version:**

Najlaa Lahbairi. Relations entre cognition, sommeil et qualité de vie dans le trouble de l'usage d'alcool. Psychologie. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMC027 . tel-03899645

**HAL Id: tel-03899645**

**<https://theses.hal.science/tel-03899645>**

Submitted on 15 Dec 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**

### **Relations entre cognition, sommeil et qualité de vie dans le trouble de l'usage d'alcool**

**Présentée et soutenue par  
NAJLAA LAHBARI**

**Thèse soutenue le 14/12/2021  
devant le jury composé de**

M. HENRI-JEAN AUBIN	Professeur des universités PraticienHosp, Université Paris-Saclay	Rapporteur du jury
M. FRANCIS EUSTACHE	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Membre du jury
MME CLAIRE VALLAT-AZOUVI	Maître de conférences HDR, Université Paris 8 Vincennes	Membre du jury
M. PIERRE MAURAGE	Professeur, Université Catholique Louvain - Belgique	Président du jury
MME GERALDINE RAUCHS	Chargé de recherche HDR, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
MME ANNE-LISE PITEL	Maître de conférences HDR, Université Caen Normandie	Co-directeur de thèse

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



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



## Remerciements

*Je souhaite, tout d'abord, énormément remercier les Pr Pierre Maurage et Henri-Jean Aubin d'avoir accepté d'être rapporteurs de mon manuscrit de thèse. Je souhaite également remercier le Pr Francis Eustache et le Dr Claire-Vallat Azouvi d'être examinateurs de ce travail.*

*Je souhaite adresser mes sincères remerciements au Pr Francis Eustache et au Dr Béatrice Desgranges de m'avoir accueilli dans votre unité de recherche pour ces trois années de thèse.*

*Mes remerciements s'adressent ensuite tout naturellement vers mes directrices de thèse : les Dr Géraldine Rauchs et Anne-Lise Pitel. Je tiens à vous témoigner ici ma profonde gratitude pour l'ensemble de vos efforts. Merci pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre complémentarité. Merci de m'avoir toujours motivé surtout dans les moments difficiles.*

*Merci de vos conseils tout au long de cette thèse. J'ai énormément appris à vos côtés.*

*Aux doctorants (et docteurs) de Cyceron, merci pour votre bonne humeur au quotidien. Merci à Anaïs, Cassandra, Sophie, Angéline, Alice, Nicolas, Stéphane, Francesca, Claire, Valentin, Inès, Elizabeth, Giovanni, Pierre, David, Léa et Cyrielle. Je vous souhaite pleine réussite dans vos travaux de recherches.*

*Merci Céline pour tes mots d'encouragements et ta gentillesse.*

*A l'ensemble du staff IRM/TEP de Cyceron, merci de votre bonne humeur et votre disponibilité.*

*Merci également aux informaticiens de Cyceron.*

*Merci à l'ensemble de l'équipe du CHU de Caen, d'avoir toujours facilité le recrutement. Un remerciement TRÈS spécial à Céline et Nicolas qui ont été très efficaces*

*comme d'habitude et qui m'ont aidé sur les derniers recrutements des patients.*

*Un GRAND merci aux patients et aux volontaires sains qui ont accepté de participer  
au protocole ALCOSLEEP.*

*Merci Anaïs & Shail (Josie & Scratchi pour les intimes) pour votre bonne humeur et  
votre gentillesse. Ça a toujours été un grand plaisir de discuter et surtout de rigoler avec  
vous ! Les pauses-café (et les questions existentielles en fin de chaque journée) avec vous me  
manquent beaucoup ! ET Je n'oublie pas que vous avez, tous les deux un challenge très  
délicieux à relever ! Je m'en occupe dès que la situation le permet ☺. Plus sérieusement, vous  
êtes des amis sur lesquels je peux compter ! Je vous aime beaucoup.*

*Merci à mes amies de Caen qui sont devenues ma famille. Ilham, Chaimaa, Lina,  
Samia et Aziza. Ilham alias la « sister from another mother » : Nous avons débuté cette  
aventure ensemble et nous ne pouvons qu'être fières de ce qu'on a accompli jusqu'ici, tu le  
sais ! Le chemin a été long et parfois semé d'embûches mais c'était pour la bonne cause. Je  
te souhaite beaucoup de courage et je sais que ta soutenance se passera dans de très bonnes  
conditions. Un futur brillant t'attend. Dr Chaimaa, merci d'avoir toujours été là et d'avoir  
été de bons conseils, merci de nous montrer et remonter à chaque fois tes techniques de Yoga  
même si Ilham et moi avons du mal (☺). Lina, merci pour tes précieux conseils et ta bonne  
humeur et également pour tous les évènements organisés, tu es une amie en or ! Bon courage  
pour ta thèse et profite bien de cette belle aventure scientifique et humaine au Canada, je  
viendrai te rendre visite for sure. Dr Samia, merci pour ta bienveillance, très bon courage  
dans cette nouvelle aventure parisienne et j'espère que ton avenir sera à la hauteur de ton  
talent ! Aziza, merci pour ta bonté et ta bienveillance, bon courage pour ton Master, tu vas  
exceller je n'en doute pas. Merci à vous toutes pour votre amitié, je vous aime énormément.*

*Je souhaite remercier ma famille à qui je dois TOUT. Mes parents en premier lieu, ce  
duo de choc ! Merci d'avoir cru en moi, merci pour vos encouragements et de m'avoir appris*

*à persévérer, merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait (et faites toujours) pour moi !! J'espère que vous êtes fiers de moi. Je vous aime beaucoup.*

*Je souhaite remercier mon grand frère Nawfal de m'avoir toujours soutenu, merci pour ta bienveillance et tes encouragements, merci aussi de me faire voyager (virtuellement) avec toi surtout en ces temps où le voyage est devenu compliqué.*

*Merci à ma douce et chère Amal de m'écouter et de m'encourager lors de chaque discussion car généralement dès que je commence à me plaindre je ne m'arrête pas.*

*Au dernier arrivant dans la famille « Mehrez », je ne t'oublie pas tu vois ? Je n'ai pas encore eu l'occasion de te voir (covid oblige) mais je t'aime already !!*

*Un grand merci à ma belle-famille pour tout l'amour qu'elle me porte.*

*Un ÉNORME MERCI à celui qui partage ma vie, à mon cher mari. Amine, je tenais à réserver la dernière partie pour toi car elle risque d'être longue 😊. Mon cher Amine, les mots n'arriveront jamais à décrire ce que je ressens pour toi. Merci pour tous tes sacrifices, merci d'avoir toujours cru en moi, merci pour ton support, merci pour ton amour inconditionnel et ta gentillesse. J'ai rédigé cette thèse à tes côtés et c'était très très très agréable à tous les niveaux ! Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu fais pour moi ! Merci d'être aussi merveilleux et attentionné, merci tout simplement d'être toi-même. Je te souhaite du courage pour ta spécialité, je suis sûre que tu seras un excellent chirurgien ! Je t'aime de tout mon cœur !*

*Le meilleur est à venir...*

## Liste des abréviations

APA : American Psychiatric Association

AQoLS : Alcohol Quality of Life Scale

AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BDI : Beck Depression Inventory

BIS-11: Barratt Impulsiveness Scale

CFC : Circuit Fronto-Cérébelleux

CP : Circuit de Papez

DRS : Mattis dementia Rating Scale

DS : Déviation Standard

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

ECG : Électro-Cardio-Gramme

EEG : Électro-Encéphalo-Gramme

EMG : Électro-Myo-Gramme

EOG : Électro-Ocula-Gramme

EQ-5D : EuroQol Five Dimensions

EQ-5D VAS : EuroQol Five Dimensions Visual Analogue Scale

FDA : Food and Drug Administration

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISI : Insomnia Severity Index

MCI : Mild Cognitive Impairment

MMSE : Mini-Mental State Examination

NREM : Non-Rapid Eye Movement

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PRO : Patient-Reported Outcomes

PSG : Polysomnographie

PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index

QDV : Qualité De Vie

QDVs : Qualité De Vie liée à la Santé

REM : Rapid Eye Movement

S-UPPS-P : Short Urgency (negative), Premeditation (lack of), Perseverance (lack of),  
Sensation seeking, Positive urgency

SB : Substance Blanche

SEP : Sclérose En Plaques

SF-36 : Short Form 36 scale

SG: Substance Grise

SK : Syndrome de Korsakoff

STAI : State-Trait Anxiety Inventory

TEP : Tomographie par Émission de Positons

ToM : Theory of mind

TUAL : Trouble de l'Usage d'Alcool

TUALs : Trouble de l'usage d'Alcool sévère

TUS : Troubles liés à l'Usage des Substances

VS : Volontaires Sains

WHOQOL : World Health Organization Quality Of Life

# Table des matières

PRÉAMBULE.....	- 15 -
PARTIE THÉORIQUE.....	- 19 -
I. ALCOOL ET TROUBLE D’USAGE D’ALCOOL .....	- 21 -
1. Épidémiologie .....	- 21 -
2. Recommandations .....	- 23 -
3. D’une approche catégorielle à une approche dimensionnelle.....	- 24 -
Résumé .....	- 27 -
II. ALTERATIONS CÉRÉBRALES ET NEUROPSYCHOLOGIQUES DANS LE TUAL..	- 29 -
1. Atteintes cérébrales associées au TUAL.....	- 29 -
1.1 Atteintes de la substance grise .....	- 29 -
1.2 Atteintes de la substance blanche .....	- 31 -
1.3 Atteintes de deux circuits fonctionnels.....	- 32 -
2. Troubles cognitifs dans le TUAL.....	- 33 -
2.1 Fonctions exécutives et mémoire de travail.....	- 34 -
2.2 Mémoire épisodique.....	- 35 -
2.3 Fonctions attentionnelles .....	- 36 -
2.4 Capacités visuo-spatiales .....	- 37 -
2.5 Cognition sociale .....	- 38 -
2.6 Hétérogénéité des troubles.....	- 39 -
Résumé .....	- 41 -



III.	SOMMEIL ET TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL .....	- 43 -
1.	Caractéristiques des différents stades de sommeil .....	- 43 -
2.	Méthodes d'exploration du sommeil.....	- 45 -
2.1	Les méthodes objectives .....	- 45 -
2.2	Les méthodes subjectives.....	- 48 -
3.	Troubles du sommeil dans le TUAL .....	- 51 -
3.1	Plainte de sommeil aux différentes étapes de la prise en charge du TUAL .....	- 51 -
3.2	Troubles du sommeil, altérations cérébrales et cognitives dans le TUAL : Quels liens ?.....	- 56 -
	Résumé .....	- 59 -
IV.	QUALITÉ DE VIE.....	- 75 -
1.	Intérêt clinique de l'utilisation du concept.....	- 75 -
2.	Définitions et évaluation de la qualité de vie : vers un changement de paradigme ?-	- 76 -
2.1	Qualité de vie globale (QDV) .....	- 76 -
2.2	Qualité de vie liée à la santé (QDVs).....	- 77 -
3.	Qualité de vie dans le TUAL.....	- 80 -
3.1	Limites des mesures classiques de l'efficacité du traitement .....	- 80 -
3.2	QDVs dans le TUAL .....	- 81 -
3.3	L'échelle AQoLS .....	- 83 -
4.	Substrats cérébraux de la QDV/QDVs.....	- 84 -
4.1	Substrats cérébraux de la QDV dans différentes pathologies.....	- 84 -
4.2	Substrats cérébraux de la QDV dans le TUAL.....	- 86 -
5.	Déterminants de la QDV/QDVs.....	- 86 -

4.1 Variables démographiques.....	- 87 -
4.2 Variables cognitives.....	- 88 -
4.3 Variables cliniques.....	- 88 -
4.3.1 Facteurs psycho-affectifs.....	- 88 -
4.3.2 Sommeil .....	- 88 -
4.3.3 Histoire d'alcoolisation .....	- 89 -
Résumé.....	- 90 -
V. IMPULSIVITÉ.....	- 91 -
1. Approches et définitions.....	- 91 -
2. Modèles théoriques et évaluations .....	- 92 -
2.1 Le modèle de Barratt.....	- 93 -
2.2 Le modèle de Whiteside & Lynam .....	- 94 -
3. Impulsivité TUAL .....	- 95 -
4. Impulsivité et QDV .....	- 97 -
5. Liens entre impulsivité et troubles du sommeil .....	- 97 -
Résumé.....	- 100 -
PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES .....	- 101 -
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	- 105 -
ÉTUDE : Les déterminants de la qualité de vie liée à la santé chez les patients TUAL sévères récemment sevrés. ....	- 113 -
ÉTUDE : Substrats cérébraux de la qualité de vie liée à la santé chez les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool sévère et récemment sevrés. ....	- 157 -
DISCUSSION GÉNÉRALE .....	- 191 -

1. Le sommeil comme facteur explicatif de l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives dans le TUAL.....	- 195 -
1.1 Contribution des atteintes cérébrales et cognitives à l'apparition des troubles du sommeil dans le TUAL.....	- 195 -
1.2 Contribution des troubles du sommeil à l'apparition des atteintes cérébrales et cognitives dans le TUAL.....	- 196 -
1.3 Difficultés de l'évaluation du sommeil.....	- 198 -
2. QDVs dans le TUAL.....	- 199 -
2.1 Importance de la QDVs.....	- 199 -
2.2 Déterminants de la QDVs dans le TUAL.....	- 200 -
2.3 QDVs et impulsivité.....	- 201 -
2.4 QDVs et anxiété.....	- 202 -
2.5 Substrats cérébraux de la QDVs dans le TUAL.....	- 203 -
3. Prise en charge des troubles du sommeil, de l'impulsivité et de l'anxiété : interventions non pharmacologiques.....	- 205 -
3.1 Prises en charge spécifiques des troubles du sommeil.....	- 205 -
3.2 Prises en charge spécifiques de l'impulsivité.....	- 208 -
3.3 Prises en charge spécifiques de l'anxiété.....	- 210 -
3.4 Prises en charge communes aux troubles du sommeil, à l'impulsivité et à l'anxiété.....	- 211 -
4. Limites et perspectives de recherche.....	- 215 -
CONCLUSION.....	- 221 -
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	- 225 -
ANNEXES.....	- 301 -

ANNEXE 1 : PSQI.....	- 303 -
ANNEXE 2 : AQoLS .....	- 311 -
ANNEXE 3 : CV de la candidate .....	- 319 -
ANNEXE 4 : Collaboration Laniepe et al., Brain Communication 2020.....	- 325 -

## **Index des figures**

Figure 1. Pourcentage des consommateurs actifs d'alcool, d'anciens consommateurs et d'abstinents à vie dans la population totale âgée de 15 ans et plus et par région de l'OMS.....	- 22 -
Figure 2. Équivalences des doses standard d'alcool correspondant à une unité d'alcool... -	23 -
Figure 3. Évolution d'une approche catégorielle, distinguant l'abus et la dépendance (DSM-IV-TR) à une approche dimensionnelle (basée sur un continuum de gravité) avec le Trouble d'Usage d'Alcool (DSM-5).....	- 25 -
Figure 4. Altérations du volume de substance grise chez les patients TUAL en comparaison à des volontaires sains (VS).....	- 30 -
Figure 5. Altérations du volume de substance blanche chez les patients TUAL en comparaison à des volontaires sains VS.....	- 32 -
Figure 6. Régions et connexions des deux circuits cérébraux principalement atteints dans le TUAL : le Circuit Fonto-Cérébelleux (CFC) et le Circuit de Papez (CP).....	- 33 -
Figure 7. Organisation temporelle d'une nuit de sommeil représentée par un hypnogramme.....	- 44 -
Figure 8. Exemple d'un enregistrement par polysomnographie lors d'une nuit de sommeil.....	- 46 -
Figure 9. Exemple d'un enregistrement de sommeil par actimétrie sur 6 nuits et 7 jours...-	47 -
Figure 10. Exemple d'un agenda de sommeil, cas d'un retard de phase.....	- 48 -
Figure 11. Relations bidirectionnelles entre troubles du sommeil et consommation d'alcool.....	- 56 -

Figure 12. Présentation et caractéristiques de quelques échelles évaluant la qualité de vie générale (non liée à la santé) et liée à la santé. ....	- 79 -
Figure 13. Aspects de la QDVs susceptibles d’être affectés par le TUAL. ....	- 81 -
Figure 14. Déterminants de la qualité de vie/ qualité de vie liée à la santé dans plusieurs pathologies. ....	- 87 -
Figure 15. Potentiels liens entre les troubles du sommeil, l’impulsivité et la qualité de vie dans le trouble de l’usage d’alcool. ....	- 99 -
Figure 16. Présentation du protocole de recherche ALCOSLEEP.....	- 110 -
Figure 17. Résumé graphique synthétisant les principaux résultats de l’étude.....	- 115 -
Figure 18. Synthèse des principaux résultats de ce travail de thèse.....	- 194 -
Figure 19. Règles d'hygiène de sommeil.....	- 207 -

## **Index des tables**

Table 1. Critères diagnostiques du Trouble d'Usage d'Alcool.....	- 26 -
Table 2. Synthèse des études ayant exploré la plainte de sommeil (évaluée à l'aide du PSQI) dans le TUAL. ....	- 54 -







# **PRÉAMBULE**



Le trouble de l'usage d'alcool (TUAL) est une réelle problématique de santé publique (Organisation Mondiale de la Santé ; OMS, 2018). Outre le fait que le TUAL soit la deuxième cause de mortalité évitable après le tabac (Roerecke & Rehm, 2013), la consommation chronique et excessive d'alcool engendre des conséquences négatives pour l'individu et sa famille mais également un coût sociétal considérable (Rehm et al., 2013). D'un point de vue individuel, les conséquences sur la santé sont majeures et comprennent notamment des altérations cérébrales et cognitives auxquelles s'ajoutent très fréquemment des troubles du sommeil. Les études s'accordent à dire que le sommeil est étroitement lié à l'intégrité cérébrale et au bon fonctionnement cognitif (Rauchs et al., 2005; Scullin & Bliwise, 2015 ; Sexton et al., 2014). Cependant, son rôle en tant que facteur explicatif des atteintes cérébrales et cognitives dans le TUAL reste à ce jour très peu documenté. Par ailleurs, les troubles du sommeil, ainsi que les atteintes cognitives des patients TUAL, pourraient altérer leur qualité de vie et plus particulièrement la qualité de vie liée à la santé définie comme « la perception subjective qu'a le patient de l'impact de sa maladie et son traitement sur sa vie quotidienne, aux plans physiques, psychologiques, de son fonctionnement social et de son bien-être » (EMA, 2005). La qualité de vie liée à la santé étant considérée comme une mesure très pertinente pour évaluer l'efficacité d'une prise en charge (Luquiens et al., 2015), identifier ses déterminants et notamment ses liens avec les fonctions cognitives et le sommeil et ses substrats cérébraux est cliniquement crucial.

Sur la base de ces constats, les objectifs généraux de ce travail de thèse s'articulent autour de trois axes : étudier le rôle du sommeil (i) en tant que facteur explicatif de l'hétérogénéité des atteintes cognitives et cérébrales des patients TUAL et (ii) en tant que déterminant (avec un ensemble d'autres facteurs démographiques, cliniques et cognitifs) de la qualité de vie liée à la santé des patients TUAL et (iii) investiguer les substrats cérébraux de la qualité de vie liée à la santé chez les patients TUAL. Pour cela, nous avons réalisé une revue

narrative de la littérature qui répond au premier objectif ainsi que deux études expérimentales qui visent à répondre au deuxième ainsi qu'au troisième objectif.

Dans la première partie du manuscrit, nous décrirons tout d'abord des données épidémiologiques et des informations générales sur l'alcool et le trouble de l'usage d'alcool (TUAL). Puis nous présenterons les atteintes cérébrales et cognitives fréquemment observées dans le TUAL. Ensuite, nous nous focaliserons sur les troubles du sommeil dans le cadre de cette pathologie et leur éventuel rôle dans l'hétérogénéité cognitive et cérébrale qui caractérise cette population, en présentant la revue narrative publiée. Par ailleurs, nous nous focaliserons sur la notion de qualité de vie liée à la santé dans le TUAL ainsi que ses déterminants et ses substrats cérébraux. Nous terminerons par aborder l'impulsivité, ses liens avec le TUAL, la QDV et les troubles du sommeil. La problématique, les hypothèses ainsi que les objectifs seront ensuite détaillés. La partie expérimentale aura pour objectif la présentation du projet de recherche ALCOSLEEP et sa méthodologie ayant permis les études sur la qualité de vie. Pour finir, nous récapitulerons les principaux résultats issus de ce travail de thèse, nous les discuterons, nous listerons les limites et proposerons de nouvelles perspectives de recherche.

# **PARTIE THÉORIQUE**



## I. ALCOOL ET TROUBLE D'USAGE D'ALCOOL

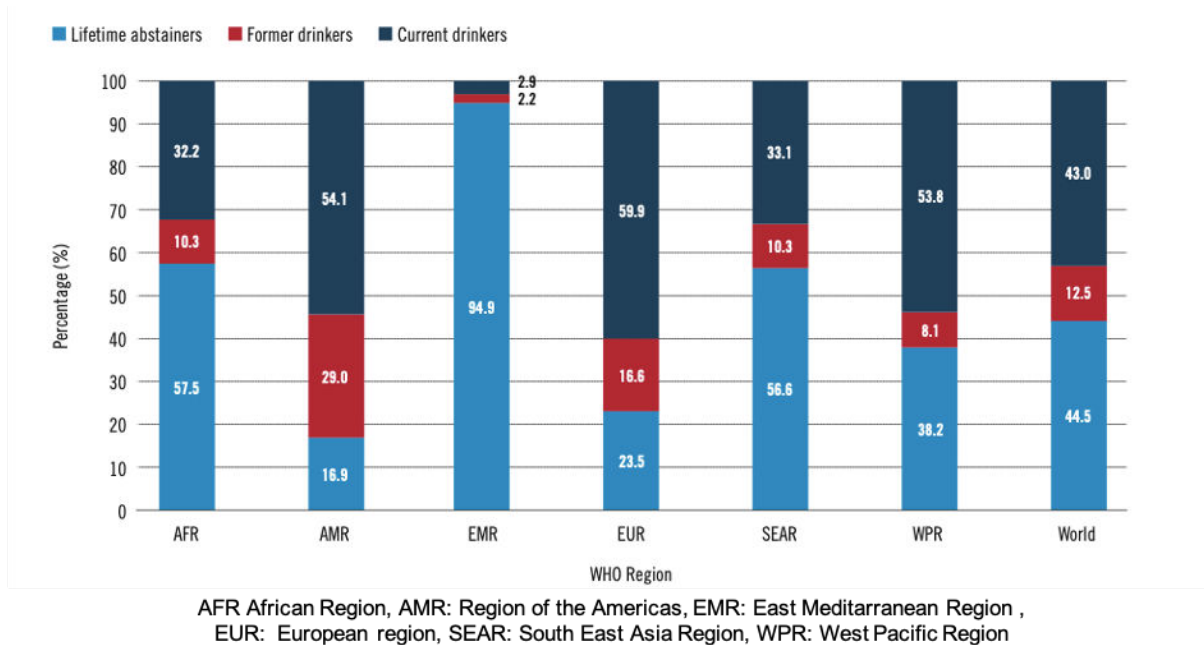
### 1. Épidémiologie

Depuis 2003, l'alcool est considéré comme étant la seule substance psychoactive, addictive, avec un impact délétère sur la santé des individus mais n'ayant, jusqu'à présent, pas été contrôlée à travers des cadres réglementaires juridiques et internationaux. L'alcool est en effet une substance psychoactive très largement consommée dans le monde, potentiellement du fait de son caractère socialement accepté dans la société moderne.

Bien que la consommation d'alcool ait diminué en passant de 12.3 litres par habitant en 2005 à 9.8 litres par habitant en 2016, l'Europe reste un des plus gros consommateurs d'alcool dans le monde. En 2016, l'Europe comptait 59.9% de consommateurs actifs d'alcool, âgés de 15 ans et plus, contre seulement 16.6% d'anciens consommateurs et 23.5% d'abstinents primaires, c'est-à-dire n'ayant jamais consommé d'alcool (World Health Organization, 2018) (**Figure 1**). La France, quant à elle, comptait en 2017 11.7 litres d'alcool consommés par habitant (Richard et al., 2019), soit une consommation bien supérieure à la moyenne des autres pays européens. De plus, les données du Baromètre de Santé Publique France indiquent qu'en 2017, 86.5% des français âgés entre 18 et 75 ans indiquent avoir consommé de l'alcool au cours des 12 derniers mois, 20.7% déclarent avoir connu un état d'ivresse, 10% sont des consommateurs quotidiens et 5% déclarent consommer six verres ou plus pour une même occasion toutes les semaines. Les hommes ont tendance à consommer plus d'alcool que les femmes et cette tendance augmente concernant la fréquence de consommation d'alcool (7.6% des hommes consommant de l'alcool 4 à 6 fois par semaines vs 2.6% des femmes et 15.2% des hommes consommant de l'alcool tous les jours vs 5.1% des femmes) (Richard et al., 2019).

La consommation chronique et excessive d'alcool a des conséquences sanitaires majeures. En 2016, elle entraînait 3 millions de décès par an, représentant 5.3% de la totalité

des décès dans le monde (OMS, 2018). Elle correspond ainsi au premier facteur de risque de mortalité prématurée et d'incapacité chez les individus âgés entre 15 et 49 ans (Griswold et al., 2018) et la deuxième cause de mortalité évitable après la consommation de tabac (Roerecke & Rehm, 2013).



*Figure 1. Pourcentage des consommateurs actifs d'alcool, d'anciens consommateurs et d'abstinents à vie dans la population totale âgée de 15 ans et plus et par région de l'OMS. OMS, 2016.*

En 2016, environ 283 millions d'individus, âgés de 15 ans et plus, présentaient un trouble d'usage d'alcool (TUAL), ce qui représente environ 5.1% des adultes à l'échelle mondiale. Le rapport de la même année a révélé que le TUAL a causé environ 146 000 décès, représentant ainsi 0.3% de l'ensemble des décès au niveau mondial (OMS, 2018). En effet, la consommation d'alcool est associée de manière directe à plus de 60 maladies (dépendance, maladies hépatiques, syndrome d'alcoolisation fœtale, encéphalopathies, cancers, ...) et contribue également de manière indirecte à l'apparition de nombreuses autres pathologies (digestives, pulmonaires, cardiovasculaires, psychiatriques neurologiques allant jusqu'au développement d'une démence (Connor et al., 2016; Onaemo et al., 2020; Schwarzinger et al., 2018). En plus des conséquences sur la santé, l'alcool a également un impact négatif sur le plan



personnel, interpersonnel, social et professionnel de l'individu (Rehm, 2011; Rehm et al., 2013).

## 2. Recommandations

Sur la base de ces constats, l'OMS a établi des recommandations pour une consommation à faible risque : maximum deux verres par jour et pas tous les jours, en ne dépassant pas dix verres standard par semaine. Ces recommandations concernent les adultes à l'exception des femmes ayant un projet de grossesse, enceintes ou allaitantes pour qui il est recommandé de ne pas consommer d'alcool.

Un verre standard, appelé également une unité d'alcool, contient approximativement 10 g d'alcool pur en France (**Figure 2**). Les verres standards, servis généralement dans les cafés, bars ou restaurants sont à distinguer des verres « maison » qui, généralement, contiennent plus d'alcool.



Figure 2. Équivalences des doses standard d'alcool correspondant à une unité d'alcool.

[www.alcolinfoservice.com](http://www.alcolinfoservice.com)

En 2017, Santé Publique France a proposé de nouveaux repères de consommation d'alcool : 10 unités/semaine maximum, pas plus de 2 unités par jour, et au moins 2 jours d'abstinence dans la semaine, pour les hommes et les femmes. Bien que ces recommandations puissent permettre de réduire les conséquences néfastes de la consommation d'alcool, les travaux récents ont montré qu'il n'existe aucun niveau de consommation avec un risque zéro.

Autrement dit, toute consommation d'alcool comporte des risques pour la santé des individus et ce risque s'accroît avec la quantité d'alcool consommée (Griswold et al., 2018).

### **3. D'une approche catégorielle à une approche dimensionnelle**

L'« alcoolisme », reconnu depuis 1978 par l'OMS comme une maladie, est un terme qui a toujours eu une connotation négative puisqu'il était associé à des jugements et stigmatisations envers les patients. Considérée comme un nouveau terme plus adapté et plus scientifique, la notion d'« alcoolo-dépendance » a émergé au 20<sup>ème</sup> siècle comme un concept clé de la prise en charge alcoologique. Plus précisément, la notion d'alcoolo-dépendance trouve son origine dans le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) proposé par l'American Psychiatric Association (APA) en 1994. Le DSM-IV considère la consommation excessive d'alcool avec une approche catégorielle binaire distinguant l'abus et la dépendance. Cependant, cette approche a été remise en question. En effet, la fiabilité et la validité des critères d'abus étaient plus faibles que ceux de dépendance (Hasin et al., 2006; Pierucci-Lagha et al., 2005). De plus, le diagnostic d'abus était défini comme un stade préalable à la dépendance alors que les études ont montré qu'il pouvait survenir après la dépendance et qu'elle pouvait elle-même être diagnostiquée sans que les critères d'abus ne soient réunis (Hasin et al., 2013). Un autre point concernait les « orphelins de diagnostic » : certains individus répondaient à un ou deux critères de dépendance mais ne remplissaient pas les critères d'abus donc étaient considérés comme « sains ». Ces individus pouvaient même présenter un niveau de gravité plus important que ceux ayant rempli des critères d'abus (Gazel et al., 2014). De plus, cette approche ne reflétait pas correctement la sévérité (Rolland, 2014 ; Saha et al., 2006) ni le pronostic de la maladie (Rolland, 2014). Enfin, les analyses factorielles ont montré que les notions d'« abus » et de « dépendance » ne constituaient qu'une seule et unique dimension (Gazel et al., 2014).

C'est dans ce contexte que la 5<sup>ème</sup> version du DSM a proposé en 2013 (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013), de regrouper les critères d'abus et de dépendance

sous un seul continuum dimensionnel appelé Trouble d'Usage d'Alcool (TUAL) ou « Alcohol Use Disorder » (**Figure 3**). L'approche dimensionnelle du DSM-5 permet ainsi une évaluation plus fine et personnalisée du patient. De plus, les conséquences cliniques sont importantes car cela permet un repérage plus précoce des consommations problématiques et donc la possibilité de proposer un programme de prise en charge adapté aux répercussions identifiées de la consommation d'alcool (Rolland, 2014).

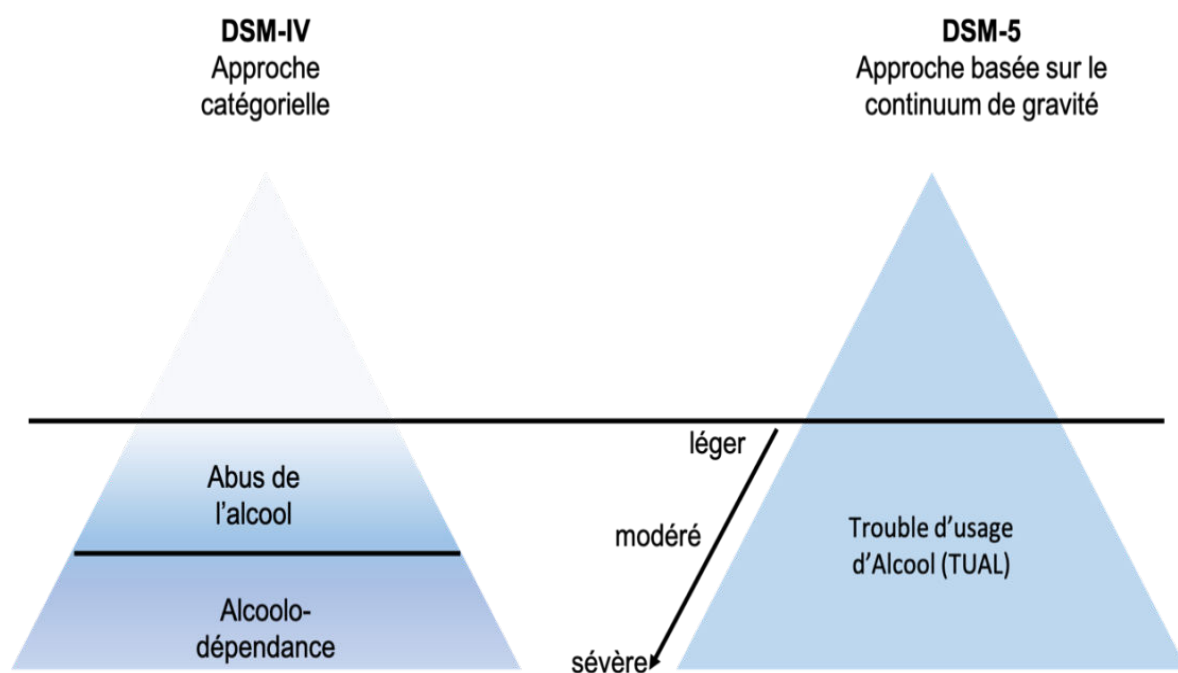


Figure 3. Évolution d'une approche catégorielle, distinguant l'abus et la dépendance (DSM-IV-TR) à une approche dimensionnelle (basée sur un continuum de sévérité) avec le Trouble d'Usage d'Alcool (DSM-5). Adapté de Le Berre et al. 2019.

Désormais, la mesure de la sévérité du TUAL est réalisée en fonction du nombre de critères présentés (11 maximum) selon trois niveaux sur une période consécutive de 12 mois (**Table 1**) : léger (2 ou 3 critères), modéré (4 ou 5 critères) ou sévère (6 critères ou plus). Ces 11 critères correspondent aux critères d'abus et de dépendance avec un seul changement : le critère des « problèmes judiciaires » présent dans le DSM-IV a disparu au profit d'un nouveau critère représentant le besoin impérieux de consommer de l'alcool appelé « *craving* ».

Ce continuum de sévérité dans le TUAL correspond bien à ce qui sera décrit plus tard dans le manuscrit en termes d'atteintes cérébrales et cognitives. En effet, certains patients présenteront des atteintes légères à modérées, tandis que d'autres auront des atteintes beaucoup plus sévères allant jusqu'à se rapprocher d'un profil de patients ayant un syndrome de Korsakoff (SK).

**Table 1. Critères diagnostiques du Trouble d'Usage d'Alcool.**

Utilisation répétée malgré le danger physique
Utilisation malgré des problèmes interpersonnelles et sociaux
Incapacité à remplir des obligations
Syndrome de sevrage
Tolérance
Perte de contrôle de l'utilisation
Désir persistant
Temps consacré
Poursuite de l'utilisation malgré les conséquences physiques
Abandon des activités socio-professionnelles
<i>Craving</i>

## Résumé

La consommation chronique et excessive d'alcool est une réelle problématique de santé publique à l'échelle internationale. Elle a des conséquences néfastes sur le plan personnel, professionnel, social et sociétal. L'OMS et Santé Publique France ont établi des recommandations quantitatives afin de limiter les conséquences négatives engendrées par la consommation d'alcool. Cependant, les études s'accordent désormais pour dire que toute consommation d'alcool peut comporter des risques pour les individus.

D'un point de vue nosographique, les classifications internationales des troubles mentaux ont proposé des critères afin de mieux caractériser les troubles liés à l'utilisation chronique et excessive d'alcool. L'arrivée du DSM-5 a permis d'apporter un nouvel éclairage avec le terme de trouble d'usage d'alcool (TUAL), qui se définit le long d'un continuum de sévérité. Contrairement à l'approche catégorielle qui précédait, cette approche dimensionnelle devrait permettre une meilleure prise en charge du patient grâce à une personnalisation plus fine des soins.



## II. ALTERATIONS CEREBRALES ET NEUROPSYCHOLOGIQUES DANS LE TUAL

La consommation chronique et excessive d'alcool peut avoir des conséquences néfastes sur le cerveau et la cognition des patients TUAL. Ces conséquences sont très variables d'un patient à l'autre. Dans les parties suivantes, nous allons présenter les altérations cérébrales structurales ainsi que le profil des troubles cognitifs caractérisant cette population. Selon la date de publication, les patients ont été inclus selon des critères d'alcoolisme, de dépendance ou de TUAL (généralement sévère). Même si les notions d'alcoolisme, de dépendance et de TUAL recouvrent des diagnostics qui ne sont pas équivalents, dans la suite de ce document et par souci de simplicité, ces patients seront tous appelés patients TUAL.

### 1. Atteintes cérébrales associées au TUAL

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est un outil non invasif qui permet d'identifier les atteintes structurales. Cette technique a joué un rôle très important dans la prise en charge des patients TUAL. En effet, grâce à l'IRM, les atteintes macrostructurales (grâce à l'IRM anatomique) et microstructurales (grâce à l'IRM de diffusion) du cerveau ont été mises en évidence et la distinction des effets permanents de l'alcool sur le cerveau et ceux qui sont réversibles avec une abstinence a été rendue possible. Dans l'ensemble, des atteintes structurales aussi bien de la substance grise (SG) que de la substance blanche (SB) ont été rapportées chez un grand nombre de patients TUAL (Zahr, 2014 pour revue).

#### 1.1 Atteintes de la substance grise

La diminution volumétrique de la SG, fréquemment observée en IRM anatomique chez les patients TUAL, concerne plusieurs régions cérébrales et notamment le cortex frontal qui est particulièrement sensible aux effets de la consommation chronique et excessive d'alcool (Fama

et al., 2019; Mackey et al., 2019). Plus précisément, le cortex frontal ventro-latéral (Durazzo & Meyerhoff, 2020; Mackey et al., 2019), dorso-latéral (Durazzo & Meyerhoff, 2020; Ritz et al., 2016; Rolland et al., 2020; Zou et al., 2018), orbito-frontal (Durazzo and Meyerhoff, 2020 ; Mackey et al., 2019 ; Zois et al., 2017; Zou et al., 2018) et médian (Le Berre et al., 2013) sont affectés.

De plus, l'atrophie affecte le cortex temporal, pariéto-occipital et insulaire (Mackey et al., 2019). Les volumes du cervelet, du vermis en particulier (Le Berre et al., 2013; Ritz et al., 2016) et de l'hippocampe (Zahr et al., 2019) sont également réduits. D'autres régions cérébrales sont également concernées par cette réduction volumétrique, telles que le gyrus cingulaire, les corps mamillaires et les thalami (Pitel et al., 2012; Segobin et al., 2019) ( **Figure 4**).

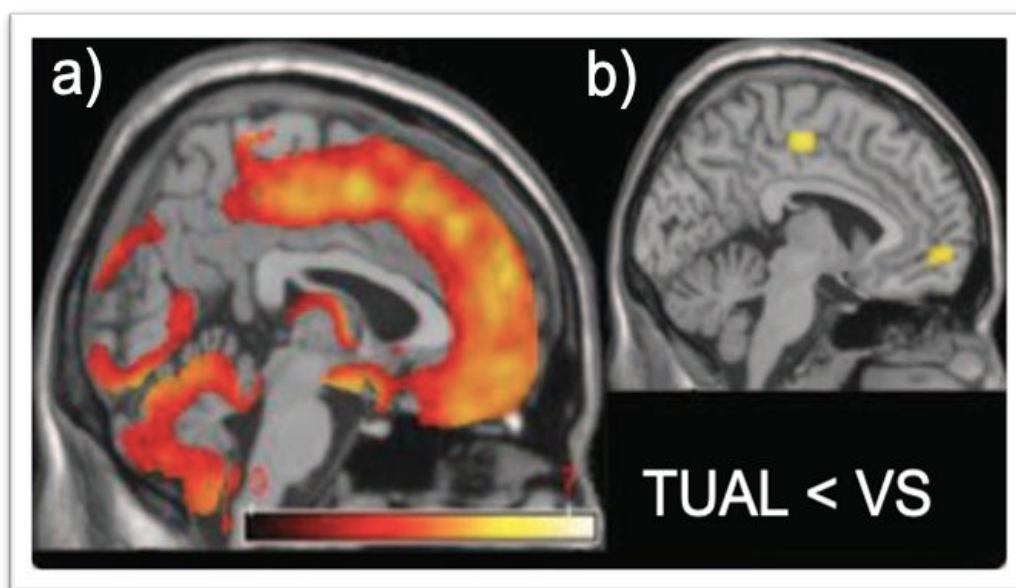


Figure 4. Altérations du volume de substance grise chez les patients TUAL en comparaison à des volontaires sains (VS). a)  $p < 0.05$ , correction False Discovery Rate ; b)  $p < 0.05$ , correction Family-Wise Error. Adapté de Pitel et al., 2012.

De manière intéressante, une récupération du volume cérébral peut être observée suite à l'arrêt des consommations. Cette récupération peut survenir après quelques semaines, mois, voire après des années d'abstinence (Demirakca et al., 2011; Durazzo & Meyerhoff, 2020; Segobin et al., 2014).



## 1.2 Atteintes de la substance blanche

De manière similaire, une diminution volumétrique de la SB est fréquemment observée dans l'ensemble du cerveau des patients TUAL (Pfefferbaum et al., 2001; Demiralca et al., 2011). Ces modifications concernent aussi bien la macrostructure (densité ou volume de la SB évalués par des séquences d'IRM anatomique) que la microstructure (intégrité des faisceaux de la SB évaluée par des séquences d'IRM de diffusion).

Comme pour la SG, en utilisant des séquences d'IRM anatomique, il a été montré que certaines régions étaient particulièrement touchées comme le pont (Mechtcheriakov et al., 2007), la partie antérieure du corps calleux (Pitel et al., 2012), le cervelet (Pitel et al., 2012) et la substance blanche du gyrus para hippocampique (Jang et al., 2007) (**Figure 5**).

D'un point de vue microstructural, les mesures d'anisotropie fractionnelle (FA) obtenues grâce à l'IRM de diffusion, indiquent une altération de l'intégrité des faisceaux de la SB dans le corps calleux (Pfefferbaum & Sullivan, 2005), la corona radiata, le faisceau longitudinal et le cervelet (De Santis et al., 2019; Fritz et al., 2019; Monnig et al., 2013; Segobin et al., 2015), le forceps frontal, la capsule interne et externe, le fornix, et le cingulum (Harris et al., 2008).

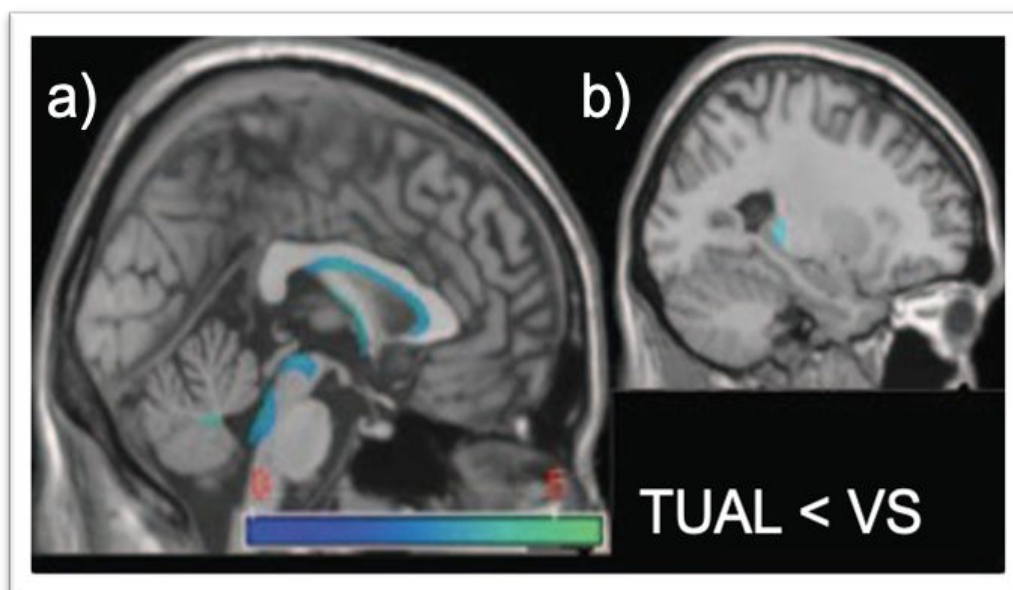


Figure 5. Altérations du volume de substance blanche chez les patients TUAL en comparaison à des volontaires sains VS. a)  $p < 0.05$ , correction False Discovery Rate; b)  $p < 0.05$ , correction Family-Wise Error. Adapté de Pitel et al., 2012.

Tout comme pour la SG, il existe une récupération des atteintes de la SB et ce dès la première année d'abstinence (De Santis et al., 2019; Durazzo et al., 2017).

### 1.3 Atteintes de deux circuits fonctionnels

Ces atteintes cérébrales structurales des régions de substance grise et des connexions de substance blanche entraînent notamment l'altération de deux réseaux cérébraux chez les patients TUAL : A) le circuit fronto-cérébelleux (CFC) qui comprend le cortex frontal, le thalamus, le cervelet et le pont et B) le circuit de Papez (CP) qui comprend le gyrus cingulaire, l'hippocampe, les corps mamillaires ainsi que le thalamus (Figure 6).

Le CFC comprend deux boucles parallèles : la boucle motrice et la boucle exécutive. La boucle motrice comprend les régions frontales motrices (Biswal et al., 1995) ainsi que le cervelet antérieur (en particulier les lobules IV, V et VI du vermis) et joue un rôle dans l'équilibre et le contrôle de la marche (Sullivan, 2003; Sullivan et al., 2010). La boucle exécutive comprend le cortex préfrontal (les aires 9 et 46 de Brodmann) ainsi que le cervelet

postérieur (lobules VII, VIII et Crus I, II) et serait impliquée dans les fonctions exécutives et la mémoire de travail (Marvel & Desmond, 2010; Salmi et al., 2010).

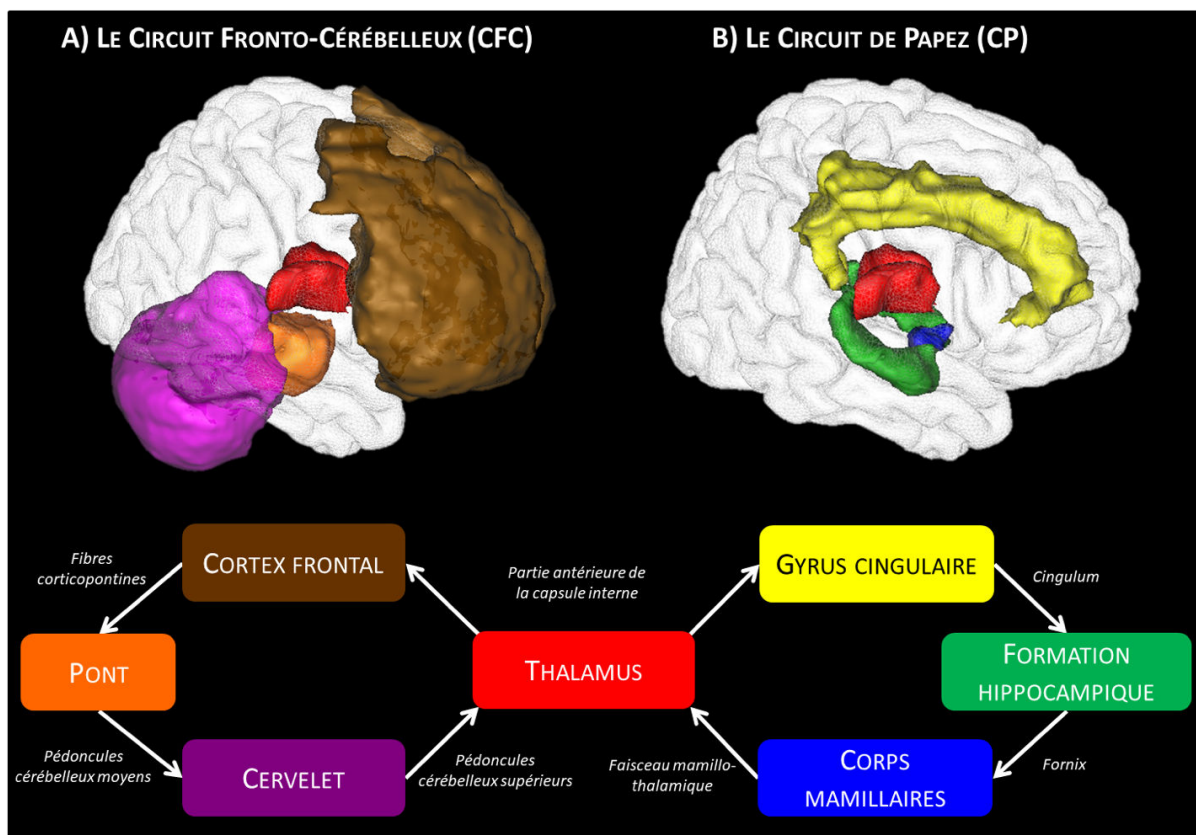


Figure 6. Régions et connexions des deux circuits cérébraux principalement atteints dans le TUAL : le Circuit Fonto-Cérébelleux (CFC) et le Circuit de Papez (CP). Adapté de Pitel et al., 2015.

Si le CFC est impliqué dans des aspects moteurs et exécutifs, le CP, quant à lui, contribue au fonctionnement mnésique et en particulier à la mémoire épisodique (Aggleton et al., 2016).

Les dysfonctionnements de ces deux circuits cérébraux vont être à l'origine de troubles cognitifs spécifiques chez les patients.

## 2. Troubles cognitifs dans le TUAL

En plus des critères diagnostiques du TUAL, le DSM-5 propose pour la première fois le concept de « troubles neurocognitifs induits par l'alcool ». Les troubles neurocognitifs font

donc désormais partie des troubles induits par l'alcool au même titre que le syndrome de sevrage, les troubles du sommeil, les troubles anxieux, ou les troubles mnésiques persistants (American Psychiatric Association, 2013). Dans cette partie, nous détaillerons les troubles neuropsychologiques observés chez 50 à 80% des patients TUAL (Oscar-Berman & Marinković, 2007). Nous nous focaliserons sur les fonctions exécutives et la mémoire de travail, la mémoire épisodique, les fonctions attentionnelles, les capacités visuo-spatiales et la cognition sociale.

## **2.1 Fonctions exécutives et mémoire de travail**

Les fonctions exécutives se définissent comme des fonctions dites de haut niveau ayant pour objectif de diriger nos actions vers un but bien déterminé. Elles permettent l'adaptation à des situations nouvelles et non routinières (Godefroy, 2003).

L'altération des fonctions exécutives est considérée comme l'atteinte la plus fréquente chez les patients TUAL puisqu'elle concernerait 2/3 des patients (Brion et al., 2017; Ihara et al., 2000). Ainsi, la flexibilité mentale réactive (Loeber et al., 2010; Moriyama et al., 2002; Noël et al., 2012; Noël et al., 2001; Oscar-Berman et al., 2009; Zinn et al., 2004), l'inhibition tant en modalité verbale (Noël et al., 2012; Noël et al., 2001) que visuelle (Noël et al., 2012, Noël et al., 2001; Pitel et al., 2007; Ratti et al., 2002; Schulte et al., 2012; Tedstone & Coyle, 2004) et les capacités de conceptualisation (Chanraud et al., 2007; Fama et al., 2004; Oscar-Berman et al., 2009; Ratti et al., 2002; Sullivan et al., 1993) sont déficitaires. De plus, les capacités de prise de décision face à un comportement à risque sont souvent altérées (Le Berre et al., 2014; Noël et al., 2001) ainsi que les capacités d'anticipation et de planification (Noël et al., 2001). Il est à noter qu'une récupération des fonctions exécutives peut être observée chez les patients TUAL non seulement suite à une abstinence à long terme (Fein et al., 2006; Stavro

et al., 2013; Sullivan et al., 2000) mais aussi après une courte période sans consommation d'alcool (quelques semaines par exemple, Maillard et al., 2020).

Les fonctions exécutives correspondent à l'administrateur central de la mémoire de travail qui est un système mnésique composé de trois systèmes esclaves : la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et le buffer épisodique (Baddeley, 2000). Les trois systèmes esclaves de la mémoire de travail semblent être altérés avec une réduction de l'empan tant en modalité verbale, non-verbale (Beatty et al., 1995; Kopera et al., 2012; Sullivan et al., 2000) que multimodale (Pitel et al., 2007). Toutes les composantes de la mémoire de travail peuvent donc être déficitaires dans le TUAL.

## **2.2 Mémoire épisodique**

La mémoire épisodique est le système mnésique en charge de l'encodage, du stockage et de la récupération des événements personnellement vécus, situés dans leur contexte temporo-spatial d'acquisition (Tulving, 2001). Ce système permet à l'individu d'avoir une conscience auto-noétique, c'est-à-dire de voyager mentalement dans le temps ainsi que de revivre les événements remémorés (Tulving, 2001; Wheeler et al., 1997).

L'atteinte de la mémoire épisodique est fréquemment observée chez les patients TUAL (Ihara et al., 2000). Cette atteinte peut être expliquée par des difficultés de récupération en mémoire épisodique associées à une diminution de la capacité à générer des stratégies d'apprentissage spontanées (Noël et al., 2012; Sullivan et al., 1992). De plus, les patients TUAL peuvent présenter une altération du contexte temporo-spatial d'encodage (Salmon et al., 1986; Sullivan et al., 1997) ainsi qu'une altération de l'état de conscience associé à la récupération du souvenir (Le Berre et al., 2010; Pitel et al., 2007, 2008). L'atteinte de la mémoire épisodique

serait authentique et ne pourrait s'expliquer entièrement par les déficits exécutifs (Pitel et al., 2007).

Quand on parle de mémoire épisodique, on fait souvent référence à la mémoire rétrospective, c'est-à-dire des événements passés. Or, il existe une composante prospective de la mémoire épisodique. La mémoire prospective correspond à la capacité de se souvenir d'exécuter une action prévue à un moment donné dans le futur (Meacham & Singer, 1977). La mémoire prospective est également déficitaire chez les patients TUAL (Heffernan, 2008 pour revue).

Tout comme pour les fonctions exécutives, une récupération des capacités de mémoire épisodique peut être observée après une abstinence à long terme (Bartels et al., 2007; Fein et al., 2006; Rourke & Grant, 1999) ou même après une période plus courte de sobriété (quelques mois dans Bell et al., 2016 et Pitel et al., 2009). Une étude longitudinale a montré une association entre l'amélioration du fonctionnement mnésique et la réduction volumétrique des ventricules latéraux chez les patients (Rosenbloom et al., 2007).

### **2.3 Fonctions attentionnelles**

De nombreux modèles théoriques ont tenté de définir l'attention comme celui de Van Zomeren et Brouwer (1994). Selon ce modèle, l'attention est un état cognitif non-unitaire subdivisé en deux domaines : la sélectivité et l'intensité. La *sélectivité* est composée de l'attention focalisée (dite également sélective), qui correspond à la capacité à sélectionner un stimulus pertinent en inhibant des distracteurs éventuels et l'attention divisée (dite également partagée), qui correspond à la capacité à répondre à plusieurs demandes simultanément. *L'intensité* renvoie à l'alerte phasique, qui correspond à la capacité à mobiliser rapidement ses ressources attentionnelles en réponse aux stimuli, et l'attention soutenue qui

correspond au maintien d'un niveau d'activité élevé durant une période prolongée. L'attention permettant de faciliter le traitement l'information, des liens très étroits entre l'altération des capacités attentionnelles et le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ont été retrouvés (Brochet, 2011).

Les fonctions attentionnelles n'ont pas fait l'objet de beaucoup d'investigations dans le cadre du TUAL et les résultats sont souvent divergents, potentiellement du fait de différences dans les méthodes d'évaluation des fonctions attentionnelles. Certaines études montrent une préservation de la vitesse de traitement de l'information (Noël et al., 2001), contrairement à d'autres qui rapportent son altération (Zinn et al., 2004; Nowakowska-Domagala et al., 2017). L'attention divisée, l'attention sélective et l'attention soutenue ont également fait l'objet d'investigations mais, là encore, les résultats divergent (Beatty et al., 1995; Maurage et al., 2014; Tedstone & Coyle, 2004). Des études ont également montré qu'il existerait un biais attentionnel chez les patients TUAL, se manifestant par une attention dirigée automatiquement vers les items liés à l'alcool (voir par exemple, Noël et al., 2005).

## **2.4 Capacités visuo-spatiales**

Les capacités visuo-spatiales font référence aux capacités visuo-perceptives et visuo-constructives impliquant des compétences visuelles guidées, conscientes et non conscientes. Les capacités visuo-perceptives ont pour but la reconnaissance de l'objet, cette reconnaissance peut se faire par le biais de l'analyse ainsi que de la synthèse des informations visuelles (Meacham and Singer, 1977). Les capacités visuo-constructives renvoient à l'association d'un ensemble d'éléments perçus en modalité visuelle en un tout par le biais d'une réponse motrice (Lezak, 1995). Ces capacités permettent à l'individu de s'orienter dans l'espace, de percevoir des objets de l'environnement et de l'organiser en une scène visuelle cohérente.

La consommation chronique et excessive d'alcool est associée à des déficits visuo-spatiaux

(Beatty et al., 1996; Glenn et al., 1996; Sullivan et al., 2000, 2002) qui peuvent persister malgré une abstinence à long terme (Fein et al., 2006). En effet, les capacités visuo-perceptives et visuo-constructives peuvent être déficitaires chez les patients TUAL (Oscar-Berman et al., 2014). Bien qu'il semble y avoir un certain niveau de récupération observée avec l'abstinence, les déficits sont souvent persistants (Fein et al., 2006 ; Oscar-Berman et al., 2014). Les épreuves visuo-constructives requièrent généralement un fonctionnement exécutif ainsi que des processus de mémoire épisodique préservés (Sullivan et al., 1992). De ce fait, pour déterminer le profil, l'étendue et la gravité de l'effet de la consommation chronique et excessive d'alcool sur le fonctionnement visuo-spatial, de nouvelles études contrôlant les capacités exécutives et de mémoire épisodique sont nécessaires.

peranz

## **2.5 Cognition sociale**

La cognition sociale fait référence à l'ensemble des processus cognitifs impliqués dans les relations interpersonnelles (Speranza, 2009). Plus précisément, elle renvoie à « la façon dont la personne conçoit, perçoit et réalise des inférences sur les états émotionnels et mentaux d'autrui dans le monde social » (Ziv et al., 2011).

Parallèlement aux troubles cognitifs abordés précédemment, les patients TUAL peuvent également présenter des difficultés dans l'identification des expressions faciales émotionnelles de base et complexes. Ils ont ainsi des difficultés à reconnaître les affects négatifs tels que le dégoût ou encore la colère (Bora & Zorlu, 2017; Castellano et al., 2015; D'Hondt et al., 2014; Donadon & Osório, 2014; Kornreich et al., 2001, 2002; Maurage et al., 2008, 2009; Uekermann & Daum, 2008). Les déficits de décodage des expressions faciales peuvent persister malgré une abstinence à moyen voire à long terme (Kornreich et al., 2001). Le TUAL est également associé à des difficultés de traitement de l'humour et de l'ironie (Amenta et al., 2013; Uekermann et al., 2007), à exprimer ses émotions (alexithymie par exemple ; Stasiewicz et al., 2012; Uzun et



al., 2003) ou à les identifier en se basant sur la prosodie (Brion et al., 2018) ou la posture corporelle (Maurage et al., 2009), ou encore à faire preuve d'empathie (Martinotti et al., 2009; Maurage et al., 2011; Uekermann et al., 2007). Des études ont montré que même lorsque la composante cognitive de l'empathie (c'est-à-dire la compréhension des états mentaux d'une autre personne) est relativement préservée, la composante émotionnelle de l'empathie (c'est-à-dire l'expérience et le partage des états émotionnels d'une autre personne) peut être altérée (Maurage et al., 2011).

La cognition sociale comprend également la théorie de l'esprit (en anglais *Theory of Mind*, ToM). La ToM se définit comme une aptitude cognitive qui permet à un individu d'inférer des représentations ainsi que des états mentaux à soi-même ou à d'autres individus (Duval et al., 2011). Ces représentations peuvent être de nature affective ou cognitive. La ToM affective correspond au fait de se représenter les émotions ainsi que les états affectifs d'autrui. La ToM cognitive, quant à elle, correspond à la capacité de se représenter les pensées ainsi que les connaissances d'autrui sans lien avec tout aspect émotionnel (Coricelli, 2005). La ToM a été fréquemment rapportée comme déficitaire chez les patients TUAL (Bosco et al., 2014; Maurage et al., 2015; Onuoha et al., 2016; Thoma et al., 2013). Cependant, contrairement à la théorie de l'esprit affective, la théorie de l'esprit cognitive semble préservée (Maurage et al., 2016; Nandrino et al., 2014). Le décodage des émotions et la cognition sociale sont à prendre en considération dans la prise de charge du TUAL car ils peuvent perturber le contrôle de soi (Maurage et al., 2009), impacter les relations interpersonnelles (Charles Kornreich et al., 2002) et ainsi constituer un facteur de risque de rechute très important.

## **2.6 Hétérogénéité des troubles**

Les résultats précédemment décrits concernent des comparaisons de groupes qui masquent la très grande hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives des patients TUAL

récemment sevrés. Cette hétérogénéité pourrait être due à plusieurs facteurs tels que l'histoire d'alcoolisation (Beatty et al., 2000; Sullivan et al., 2000; Zinn et al., 2004), une malnutrition associée à une carence en vitamine B<sub>1</sub> (Coulbault et al., 2019; Pitel et al., 2011; Ritz et al., 2016) ou un dysfonctionnement hépatique associé (Ritz et al., 2016). Cette hétérogénéité pourrait également être liée aux troubles du sommeil des patients (Laniece\*, Lahbairi\* et al., 2021).

La partie suivante visera donc à présenter les troubles du sommeil fréquemment observés dans le TUAL.

## Résumé

Le TUAL se caractérise par des altérations cérébrales et des atteintes cognitives. Les altérations cérébrales concernent aussi bien la substance blanche que la substance grise. Ces atteintes entraînent le dysfonctionnement de deux circuits : le circuit de Papez (CP) et le circuit fronto-cérébelleux (CFC).

L'atteinte de ces circuits cérébraux se traduit par des altérations cognitives telles que des troubles des fonctions exécutives, de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique. Les capacités de cognition sociale et visuo-spatiales sont également fréquemment déficitaires. L'altération des capacités attentionnelles fait moins consensus.

Les atteintes cognitives et cérébrales des patients TUAL se caractérisent par une très grande variabilité interindividuelle en termes de nature et de sévérité. Elles sont en partie réversibles avec l'abstinence.



### III. SOMMEIL ET TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL

Le sommeil est un état physiologique contribuant au bon fonctionnement cognitif, favorisant notamment la consolidation des souvenirs en mémoire à long terme (Rauchs et al., 2005; Diekelmann & Born, 2010; Lowe et al., 2017 pour revues) et permettant le maintien de l'intégrité cérébrale (André et al., 2021 pour revue). Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients atteints de TUAL. Cependant, les liens bidirectionnels entre alcool et sommeil sont à ce jour très peu documentés dans le TUAL. Afin de mieux comprendre la dynamique des troubles du sommeil dans le TUAL, leur rôle dans le développement et le maintien du TUAL et leur impact sur les atteintes cérébrales et cognitives, nous avons écrit une revue narrative de la littérature présentée à la fin de ce chapitre. Nous y décrivons les troubles du sommeil aux différentes étapes de la prise en charge du TUAL et détaillons notamment l'hypothèse assez récente selon laquelle la qualité du sommeil serait un facteur important pouvant expliquer en partie l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives des patients. Cette revue a été publiée dans « *Sleep Medicine Reviews* ».

#### 1. Caractéristiques des différents stades de sommeil

Le sommeil peut être défini comme « un état physiologique se caractérisant par une perte de conscience temporaire et une diminution de la réactivité aux stimuli extérieurs » (Siegel, 2009). Chez l'homme, il est composé de deux phases principales : le sommeil lent (appelé aussi sommeil NREM pour *Non Rapid Eye Movement sleep*) et le sommeil paradoxal (appelé aussi sommeil REM pour *Rapid Eye Movement sleep*). Le sommeil NREM est composé de 3 stades de profondeur croissante : les stades N1 et N2 correspondent au sommeil lent léger et le stade N3 au sommeil lent profond, caractérisé par la présence d'ondes lentes de grande amplitude. Le sommeil paradoxal est caractérisé par la présence de mouvements oculaires

rapides ainsi qu'une atonie musculaire. C'est durant ce stade que surviennent la majorité des rêves.

L'enchaînement de ces différentes phases de sommeil donne lieu à ce qu'on appelle des « cycles » qui durent environ 90 minutes chez l'adulte et vont se répéter 4 à 6 fois durant la nuit (Figure 7).

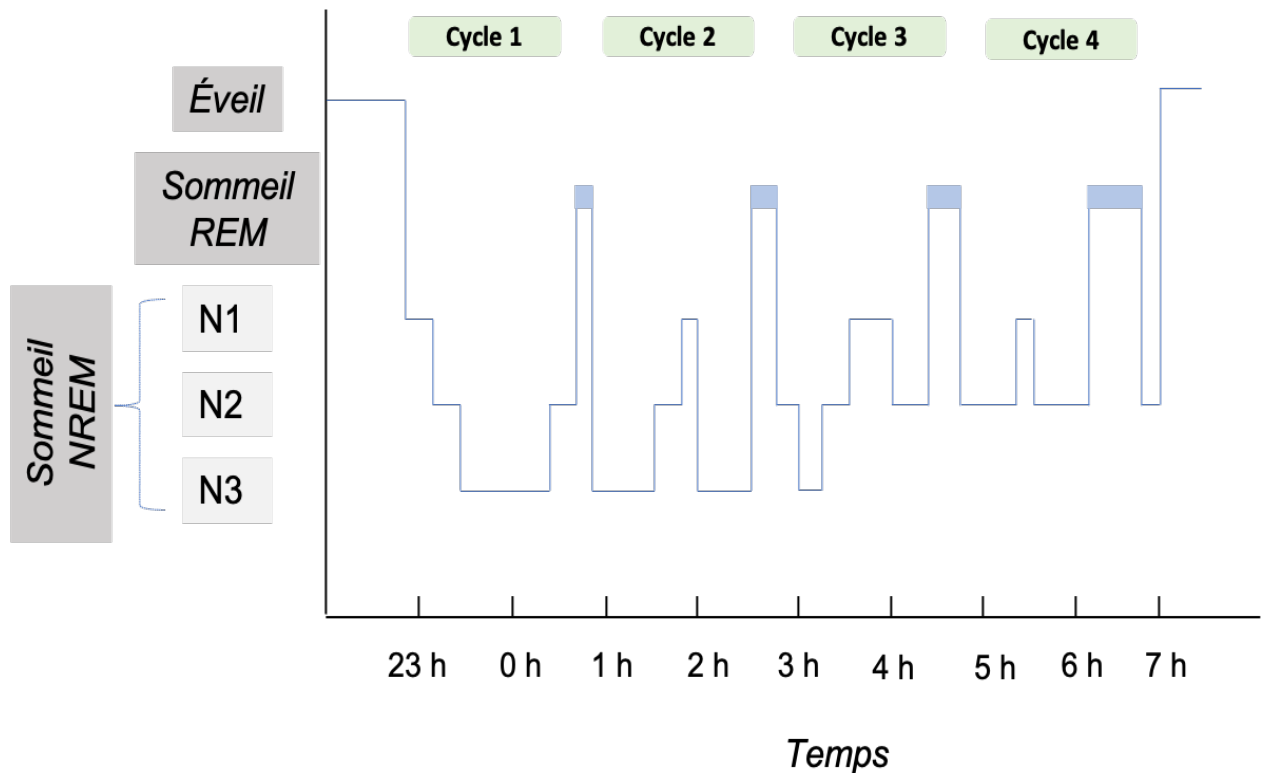


Figure 7. Organisation temporelle d'une nuit de sommeil représentée par un hypnogramme.

Le sommeil constitue une composante très importante du bien-être et représente fonction vitale de l'organisme. En effet, l'être humain consacre environ un tiers de sa vie à dormir. Le sommeil joue ainsi un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que la thermorégulation, la réparation tissulaire, l'immunité et le métabolisme énergétique (Barone & Krieger, 2015; Krueger et al., 2016 pour revues). De nombreuses études ont également souligné son rôle dans la plasticité synaptique (Tononi & Cirelli, 2006 pour revue) et la cognition (Rauchs et al., 2005 ; Diekelmann & Born, 2010 ; Lowe et al., 2017 pour revues),

la régulation des émotions (Palmer & Alfano, 2017 pour revue), le maintien de l'intégrité cérébrale, notamment au cours du vieillissement (André et al., 2021), et l'élimination de certains métabolites toxiques (Xie et al., 2013).

## **2. Méthodes d'exploration du sommeil**

Les méthodes d'exploration du sommeil sont diverses et permettent de recueillir de nombreuses informations, soit de nature qualitative (ressenti sur le sommeil obtenu grâce à un questionnaire), soit quantitative grâce à l'utilisation d'outils plus ou moins sophistiqués. On distingue ainsi les méthodes objectives et les évaluations subjectives.

### **2.1 Les méthodes objectives**

- Polysomnographie

La polysomnographie (PSG ; **Figure 8**) est considérée comme l'examen de référence pour explorer le sommeil, permettant de décrire de manière très précise l'architecture de la nuit de sommeil du sujet. La PSG comprend un enregistrement continu de l'activité cérébrale (électroencéphalogramme, EEG) par le biais d'électrodes disposées à la surface du scalp, un enregistrement des mouvements oculaires (électrooculogramme, EOG), une mesure du tonus musculaire au niveau des muscles mentonniers (électromyogramme, EMG) et une mesure de l'activité du cœur (électrocardiogramme, ECG). En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, les différents stades de sommeil se distinguent en fonction de l'activité électrique cérébrale, de la présence ou non d'un tonus musculaire et de mouvements oculaires. Cet examen est généralement complété par un électrocardiogramme et la pose de capteurs respiratoires et de saturation en oxygène dans le sang permettant de diagnostiquer un syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Bien que la PSG soit l'examen de référence pour l'exploration du sommeil, elle nécessite un personnel qualifié pour la mise en place des différents capteurs ainsi

que pour l'interprétation des enregistrements. Cette dernière est également coûteuse en temps. Ceci rend difficile son application en routine clinique à des patients ne présentant pas au premier plan du tableau clinique une pathologie du sommeil, comme c'est le cas des patients TUAL. En recherche, il est difficile de la proposer à de grandes cohortes de patients.

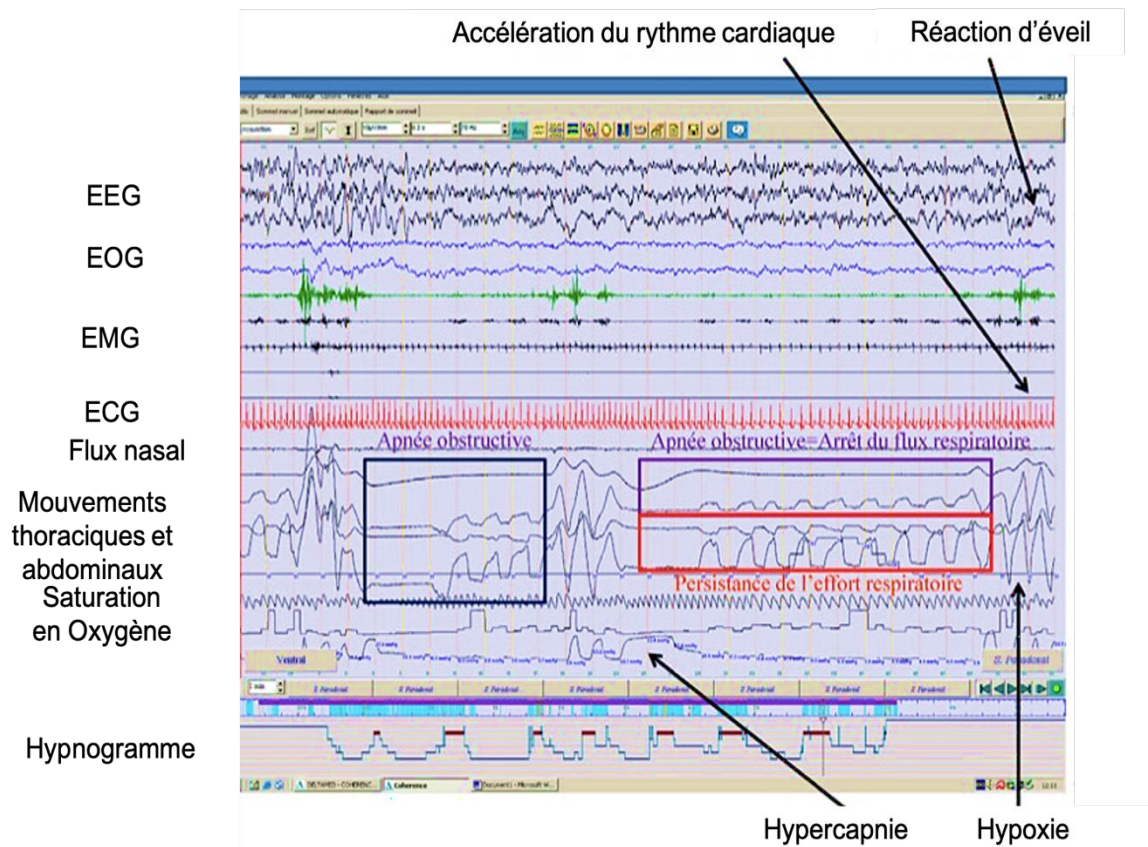


Figure 8. Exemple d'un enregistrement par polysomnographie lors d'une nuit de sommeil.

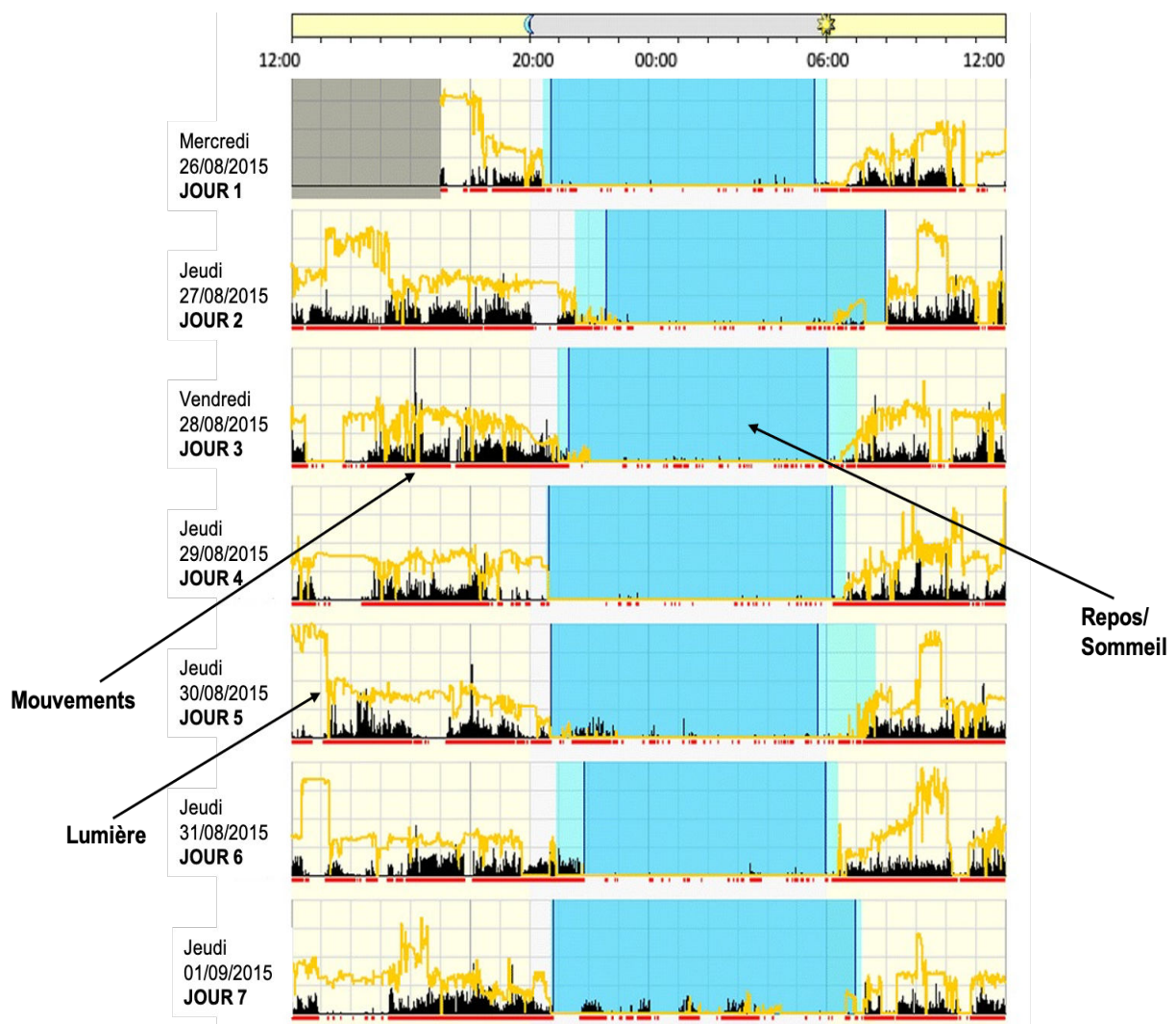
Adapté de Franco et al., 2017.

- Actimétrie

Une autre mesure objective du sommeil est l'actimétrie (Figure 9). L'actimètre se présente sous la forme d'un dispositif ressemblant à une montre, porté au poignet non-dominant. Il comporte un capteur piézoélectrique qui permet d'enregistrer l'accélération des mouvements dans les trois axes. Les périodes d'activité seront considérées comme des phases



d'éveil, et celles d'inactivité comme du repos ou du sommeil. L'actimétrie permet donc d'enregistrer le rythme activité/repos et de recueillir des paramètres généraux de sommeil, tels que la durée, l'efficacité ou encore la fragmentation, mais reste bien moins précise que la PSG en ne renseignant pas sur l'architecture du sommeil. Malgré cela, l'actimétrie est très utilisée car elle permet de recueillir des informations objectives sur plusieurs jours, semaines voire mois, et est particulièrement utile pour mettre en évidence des troubles des rythmes circadiens.



## 2.2 Les méthodes subjectives

Après l'entretien clinique, les évaluations subjectives constituent la base d'une évaluation du sommeil en pratique clinique. Elles permettent d'apprécier la nature (difficultés d'endormissement, difficultés à rester endormi, réveils nocturnes...), la sévérité de la plainte de sommeil chez le patient ainsi que le contexte de survenue des troubles. Les méthodes subjectives offrent l'avantage d'être rapides, peu coûteuses et relativement faciles d'utilisation. Les outils les plus communément utilisés dans ce cadre sont les agendas de sommeil et les auto-questionnaires.

- L'agenda de sommeil

L'agenda de sommeil est un outil d'auto-évaluation qui se présente sous la forme d'une grille que le sujet doit remplir quotidiennement au lever et au coucher pendant plusieurs jours. Il permet le recueil de données telles que les heures de coucher et de lever, les siestes, la qualité du réveil et du sommeil, la forme durant la journée. Le recueil de données sur plusieurs jours voire semaines permet de suivre l'évolution des rythmes de veille et de sommeil et est particulièrement utile pour révéler des troubles des rythmes circadiens tels que les décalages de phases (**Figure 10**).

DATE	HEURES										Appréciation par :			TRAITEMENT ET REMARQUES PARTICULIÈRES		
	20	22	24	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20		QUALITÉ DU SOMMEIL	QUALITÉ DU RÉVEIL
Nuit du ... au...	21	23	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19				
EXEMPLE																
7 au 8/12	↓ Travail ↑												M	TM	Moy	
8 au 9/12	↓ fête (cote) ↑												Moy			mal au dos
9 au 10/12	↓ (cote) ↑												Moy			fatigue, mal à la tête
10 au 11/12	↓ Travail (cote) ↑												Moy			(lecture)
11 au 12/12	↓ Travail (cote) ↑												TM			fatigue
12 au 13/12	↓ scotie ↑												Moy			mal à la tête
13 au 14/12	↓ Travail ↑												Moy			
14 au 15/12	↓ Travail ↑												B			
15 au 16/12	↓ Travail ↑												TB			écoulements
16 au 17/12	↓ Travail ↑												TM			cauchemars
17 au 18/12	↓ Travail ↑												Moy			suaves
18 au 19/12	↓ lecture ↑												M			terrifiants, suaves, cauchemars
19 au 20/12	↓ Travail ↑															suaves
20 au 21/12	↓ Travail ↑												B			
21 au 22/12	↓ Travail ↑												B			
22 au 23/12	↓ Travail ↑															
23 au 24/12	↓ Travail ↑												Moy			
24 au 25/12	↓ Travail ↑												Moy			
25 au 26/12	↓ Travail ↑												B			
26 au 27/12	↓ Travail ↑												Moy			
27 au 28/12	↓ Travail ↑												M			fatigue
28 au 29/12	↓ Travail ↑												B			
29 au 30/12	↓ Travail ↑												Moy			
30 au 31/12	↓ Travail ↑															

Figure 10. Exemple d'un agenda de sommeil, cas d'un retard de phase.

[www.reseau-morphee.fr](http://www.reseau-morphee.fr)

- Les questionnaires de sommeil

Il existe de nombreux questionnaires permettant d'évaluer la qualité du sommeil, mais aucun n'est spécifiquement destiné aux patients atteints de TUAL. Parmi ces questionnaires, nous citerons :

- L'index de qualité de sommeil de Pittsburgh

Le « Pittsburgh Sleep Quality Index » (ANNEXE 1, PSQI ; Buysse et al., 1989) représente la mesure subjective la plus communément utilisée dans la littérature. Le PSQI est un auto-questionnaire validé chez une population psychiatrique et standardisé qui explore la qualité subjective du sommeil au cours du dernier mois. Il comporte 19 items cotés sur une échelle en 4 points (de 0 = aucune difficulté à 3 = difficultés sévères). Ces questions permettent de calculer des sous-scores reflétant 7 composantes du sommeil : la qualité subjective du sommeil, la latence du sommeil, la durée du sommeil, l'efficacité habituelle du sommeil, les

troubles du sommeil, l'utilisation d'un médicament pour favoriser le sommeil et le dysfonctionnement diurne. Le score total correspond à la somme des scores obtenus aux 7 composantes et varie de 0 à 21. Un score supérieur à 5 traduit la présence d'une plainte de sommeil chez le patient.

Le PSQI présente plusieurs avantages : outre sa très bonne sensibilité (89.6%) et spécificité (86.5%) pour détecter des troubles du sommeil, il permet plusieurs applications en psychiatrie que ce soit en pratique clinique ou en recherche. En effet, le fait que le PSQI cible plusieurs domaines peut permettre au clinicien d'identifier/se focaliser sur certains dysfonctionnements/dimensions du sommeil afin de mieux caractériser la plainte. Enfin, il peut être proposé de manière répétée afin de suivre l'évolution des troubles du sommeil au fil du temps (Buisse et al., 1989).

➤ L'échelle de somnolence d'Epworth

L'échelle de somnolence d'Epworth (Johns, 1991) est une échelle validée évaluant le risque de somnolence durant la journée. Cette échelle est utilisée dans la pratique clinique, particulièrement chez les patients souffrants ou à risque d'avoir des apnées obstructives du sommeil (Miletin & Hanly, 2003). Elle évalue pour 8 situations de la vie quotidienne (par exemple : lire un livre, regarder la télévision, s'asseoir dans un lieu public...) le risque de s'endormir, sur une échelle en 4 points (de 0 : aucune chance de somnoler ou de s'endormir à 3 : forte chance de s'endormir). Un score total inférieur à 8 est considéré comme normal, un score entre 9 et 14 correspond à une probable dette de sommeil, et un score supérieur ou égal à 15 indique une somnolence diurne excessive.

➤ L'index de sévérité de l'insomnie

L'index de sévérité de l'insomnie (ISI ; Bastien et al., 2001; Morin et al., 2011) est une

autre approche subjective qui vise à mesurer la perception de l'insomnie par le patient. Plus précisément, l'ISI évalue la nature, la sévérité ainsi que les conséquences de l'insomnie à travers 7 items : la sévérité des difficultés de sommeil, la satisfaction du sommeil actuel, la perturbation du fonctionnement quotidien, la perception de l'entourage quant à la détérioration de la qualité de vie et le degré de préoccupations face aux difficultés de sommeil. Les items sont cotés sur une échelle de Likert en 5 points (0= aucune difficulté à 4= difficultés extrêmes). Le score total correspond à la somme des 7 items, varie de 0 à 28 et permet de classer les patients selon leur degré de sévérité : absence d'insomnie (score entre 0 et 7), insomnie sub-clinique (ou légère, score entre 8 et 14), insomnie clinique (ou modérée, score entre 15 et 21), insomnie clinique (ou sévère, score entre 22 et 28).

### **3. Troubles du sommeil dans le TUAL**

Dans le cadre de ce manuscrit, nous nous focaliserons sur la plainte du sommeil des patients TUAL, évaluée par le biais des évaluations subjectives que nous venons de décrire, puisqu'un de ces outils sera utilisé dans le travail expérimental. Les troubles objectifs de sommeil sont largement décrits dans l'article de revue que nous avons publié (Lanièce\*, Lahbairi\* et al., 2021).

#### **3.1 Plainte de sommeil aux différentes étapes de la prise en charge du TUAL**

Les troubles du sommeil sont très fréquents dans le TUAL (Koob & Colrain, 2020) et sont présents à toutes les étapes de la pathologie : pendant la période d'alcoolisation, lors du sevrage (c'est-à-dire 1 à 2 semaine après l'arrêt des consommations) et peuvent persister après plusieurs années d'abstinence (Brower, 2001 pour revue).

Pendant la période d'alcoolisation, une mauvaise qualité de sommeil est souvent reportée par les patients TUAL. En utilisant l'ISI, Chaudhary et al. (2015) rapportent des

symptômes d'insomnie chez 74% des patients TUAL. En utilisant la même échelle, une étude plus récente révèle que la plainte de sommeil des patients se caractérise principalement par des difficultés de maintien du sommeil (Hodges et al., 2018). Cette même étude a indiqué la présence d'une somnolence diurne excessive, évaluée par le biais de l'échelle de somnolence d'Epworth, et qui concernerait 37.9% des patients TUAL. D'autres investigations ont montré que, lors de cette période, des patients TUAL se plaignaient de ne pas se sentir reposés le lendemain au réveil, ainsi que d'une diminution de la quantité de sommeil (Chakravorty et al., 2010).

La plainte de sommeil est également présente à l'arrêt des consommations d'alcool, c'est-à-dire lors du sevrage. En effet, Foster et al. (2000) ont constaté que près des trois quarts des patients TUAL hospitalisés rapportent des problèmes de sommeil juste après le sevrage. Caetano et al. (1998) ont étudié la prévalence de l'insomnie durant cette période à travers un entretien structuré et ont montré que celle-ci affectait 67% des patients. De plus, cette plainte d'insomnie constituerait un facteur pouvant contribuer à la sévérité du syndrome de sevrage (Caetano et al., 1998).

Au-delà du sevrage, de nombreuses études s'accordent pour confirmer que la plainte de sommeil peut persister chez les patients récemment abstinents mais également chez les abstinents à plus long terme (Currie et al., 2003; Perney & Lehert, 2018; Wallen et al., 2014). Cette plainte se caractérise par la présence d'une somnolence diurne excessive chez environ un quart des patients (Wallen et al., 2014) ou par la présence de symptômes d'insomnie chez 36 à 72% des patients (Brower, 2001). La réduction des symptômes d'insomnie au fil des mois s'expliquerait par la réduction (Brower et al., 2011), voire l'arrêt total, des consommations d'alcool (Perney & Lehert, 2018).

Comme énoncé précédemment, dans le cadre de la partie expérimentale de ce travail, nous allons nous focaliser sur un auto-questionnaire d'évaluation du sommeil : le PSQI. La

**Table 2** synthétise les principaux résultats des études ayant évalué la plainte de sommeil dans le TUAL à l'aide de ce questionnaire. Toutes les études s'accordent sur la prévalence importante de la plainte de sommeil chez les patients TUAL variant de 61 % à 96.4% selon les études (Brower et al., 2001; Hodges et al., 2018) . De manière intéressante, la plainte de sommeil est associée à une somnolence diurne excessive (Perney et al., 2015), aux symptômes dépressifs (Kolla et al., 2020) ainsi qu'à la détresse psychologique (Hodges et al., 2018). Ces données suggèrent ainsi qu'il existerait un effet délétère des troubles du sommeil sur la qualité de vie des patients TUAL. Ces liens seront discutés ultérieurement dans ce manuscrit (partie IV).

**Table 2. Synthèse des études ayant exploré la plainte de sommeil (évaluée à l'aide du PSQI) dans le TUAL.**

<b>Auteurs</b>	<b>Taille de l'échantillon</b>	<b>Age moyen (± DS)</b>	<b>Genre (Hommes)</b>	<b>Durée du TUAL</b>	<b>Abstinence avant l'inclusion</b>	<b>Principaux résultats</b>
Brooks et al., 2021	TUAL : 149 VS : 0	47.3± 11.64	66.4 % (n=99)	NR	NR	Les patients TUAL ayant rechuté se plaignaient plus de leur sommeil, déclaraient davantage de croyances dysfonctionnelles sur le sommeil avant la fin de la prise en charge et avaient une plus faible efficacité du sommeil après la prise en charge.
Cohn et al., 2003	TUAL : 57. VS : les mêmes que l'étude de Foster & Peters, 1999.	TUAL :41. 6 ± 8.9	TUAL :67% (n=38)	NR	Au moins 7 jours (entre 7 et 191 jours)	Plainte de sommeil chez 91% des patients TUAL. La plainte se caractérise surtout par un allongement de la latence et des troubles du sommeil plus importants.
Foster & Peters, 1999	TUAL : 31 (10 légers, 10 modérés et 11 sévères) VS : 49	TUAL : 46 VS : 39.9	TUAL :77.42% (n=24) VS :46.94% (n=23)	NR	NR	Plainte de sommeil significativement plus importante chez les patients TUAL vs VS. Pas de différence entre les patients TUAL légers, modérés et sévères.
Hodges et al., 2018	TUAL : 29 VS : 0	45 (29-68)	51.72% (n=15)	NR	Avant le sevrage	Plainte de sommeil chez 96.4% des patients TUAL. Les composantes du sommeil les plus concernées étaient : la qualité du sommeil, les troubles du sommeil ainsi que le dysfonctionnement diurne. Une association significative entre les plaintes du sommeil et la détresse psychologique des patients a été retrouvée.
Kolla et al., 2014	TUAL : 119 VS : 0	50.6 ± 13.2	57.1% (n=68)	NR	NR	Plainte de sommeil chez 69.3% des patients TUAL à l'admission contre 49.1% à la fin de la prise en charge. L'utilisation de l'alcool ainsi que des médicaments à visée hypnotique était associée à des plaintes élevées.



<b>Auteurs</b>	<b>Taille de l'échantillon</b>	<b>Age moyen (± DS)</b>	<b>Genre (Hommes)</b>	<b>Durée du TUAL</b>	<b>Abstinence avant inclusion</b>	<b>Principaux résultats</b>
Kolla et al., 2020	TUAL : 303 VS : 0	42.22± 11.57 (18-80)	66.66% (n=202)	NR	Au moins 5 jours	Plaintes de sommeil chez 88% des patients. Ces plaintes sont associées aux symptômes dépressifs ainsi qu'à la propension à boire lors des situations désagréables et de conflits.
Laniece et al., 2019	TUAL : 37 SK : 17 VS : 20	TUAL : 45.59 ± 0.21 SK :56.41± 4.79 VS :42.50 ± 5.94	TUAL : 70.3% SK : 41.2% VS : 80%	TUAL : 8.65 ±7.73 années SK : NR	TUAL : 10.5 ± 3.99 jours SK > 10 ans	Plaintes de sommeil chez 70.3% des patients TUAL contre 17.6% des patients SK. Les patients TUAL et SK ne se plaignant pas de leur sommeil présentaient des déficits exécutifs ainsi que les altérations fronto-thalamiques plus sévères.
Liu et al., 2019	TUAL : 15 VS : 15	TUAL : 47.3 ± 5 VS :47.3. ± 4.9	NR	NR	Au moins 2 jours	Plaintes de sommeil plus importantes chez les patients TUAL. La plainte chez les patients concernait principalement une faible efficacité de sommeil.
Perney et al., 2015	TUAL : 257 VS : 0	49 (24-80)	34.2% (n=88)	28 ans ± 12 (âge de mésusage)	1.14 (± 0.65) an seulement pour 35.4% des patients	La prévalence des plaintes du sommeil concernait 73.5% des patients TUAL. La plainte du sommeil était fortement corrélée à la présence de somnolence diurne excessive.

Abréviations : TUAL : trouble de l'usage d'alcool (ce terme est utilisé ici pour désigner les patients présentant soit une "dépendance à l'alcool" selon les critères du DSM-IV, soit un "trouble de l'usage de l'alcool" selon le DSM-5.) ; PSQI : Pittsburgh sleep quality index ; VS : volontaires sains ; SK : syndrome de Korsakoff ; NR : non renseigné ; DS : déviation standard.

### 3.2 Troubles du sommeil, altérations cérébrales et cognitives dans le TUAL :

#### Quels liens ?

Les liens entre troubles du sommeil et consommation d'alcool sont souvent représentés par un cercle vicieux traduisant ainsi une relation bidirectionnelle initialement décrite par Brower (2001). En effet, d'une part, les troubles du sommeil peuvent favoriser l'augmentation de la consommation d'alcool dans un but d'automédication à visée hypnotique (Brower, 2001; Smith et al., 2014; Zhabenko et al., 2012). D'autre part, du fait de ses effets neurotoxiques, la consommation d'alcool peut elle-même donner lieu à des troubles du sommeil ou exacerber les troubles préexistants. D'une manière générale, l'abstinence peut mener à une amélioration des troubles du sommeil, cependant leur persistance pourrait constituer un facteur de rechute chez les patients (Brower et al., 2011; Conroy et al., 2006). A son tour, la reprise des consommations d'alcool contribuerait à la persistance ainsi qu'à l'aggravation des troubles du sommeil (**Figure 11**).

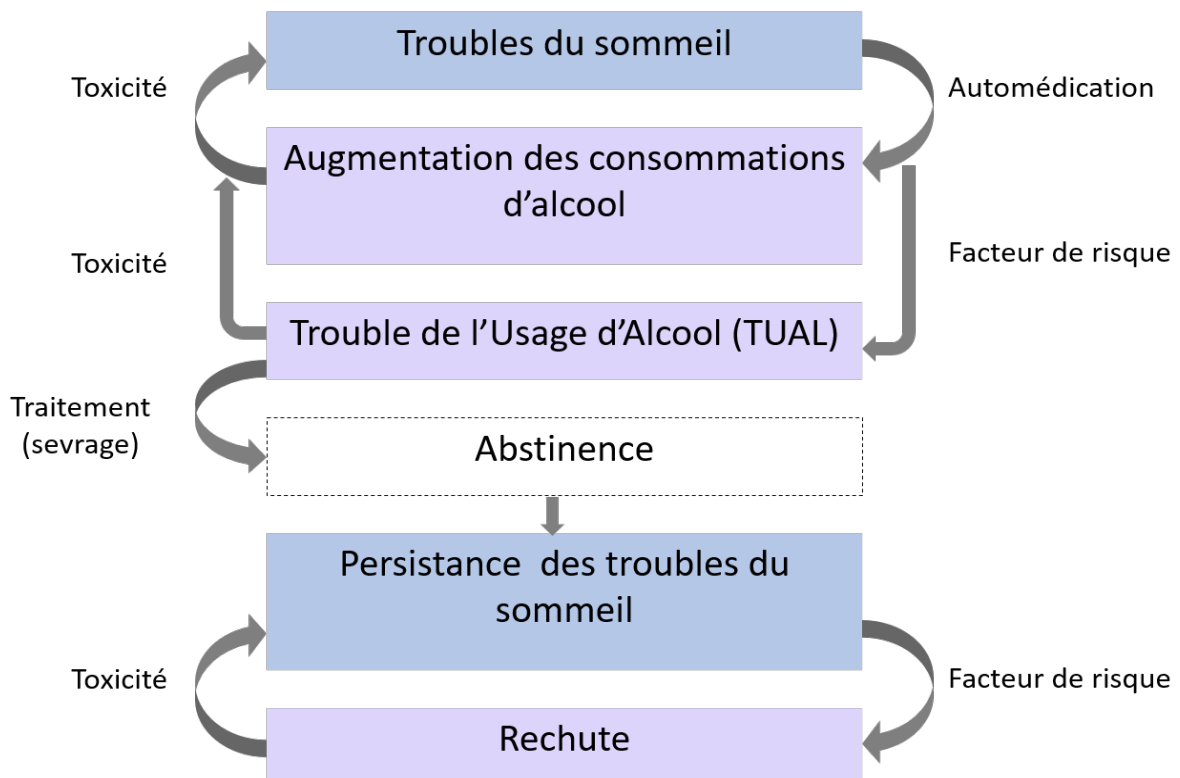


Figure 11. Relations bidirectionnelles entre troubles du sommeil et consommation d'alcool.

Adapté de Brower, 2001.

De plus, les troubles du sommeil pourraient être à la fois une cause et une conséquence des altérations cérébrales et des atteintes cognitives. Cette hypothèse, qui suscite un vif intérêt dans le cadre du vieillissement et de la maladie d'Alzheimer (Ju et al., 2014; Lucey & Bateman, 2014 pour revues), semble également tout à fait pertinente pour le TUAL. En effet, Junghanns et al. (2009) ont étudié les liens entre le sommeil et la mémoire épisodique chez des patients TUAL abstinentes et ont montré que la consommation chronique et excessive d'alcool a un effet délétère non seulement sur le sommeil mais aussi sur la consolidation mnésique. De plus, des liens entre troubles du sommeil et une atrophie corticale ont également été mis en évidence chez les patients TUAL (Ishibashi et al., 1987). L'ensemble des arguments en faveur de cette bidirectionnalité est discuté dans la revue narrative de la littérature que nous avons publiée dans *Sleep Medicine Reviews*.

Par ailleurs, si la relation entre le sommeil et l'intégrité cérébrale commence à être explorée dans le TUAL, l'association entre les troubles du sommeil et l'altération de la qualité de vie est claire et fait consensus (Foster et al., 1999; Levola et al., 2014 pour revues). Le sommeil est considéré comme une composante très importante de la QDV/QDVs puisque les questionnaires qui évaluent cette dernière comportent souvent des items sur le sommeil. En effet, dans le questionnaire WHOQOL-BREF (The Whoqol Group, 1998) on retrouve par exemple l'item « êtes-vous satisfait(e) de votre sommeil », de la même manière dans la Nottingham Health Profile (Hunt et al., 1985) on retrouve les items suivants « je prends des médicaments pour dormir » « je me réveille très tôt le matin et j'ai du mal à me rendormir » ou encore dans le questionnaire AQoLS (Luquiens et al., 2015; 2016), des items tel que « je n'ai pas eu de bonne nuit de sommeil » ou « je n'ai pas suffisamment dormi » font également partie de l'échelle. De manière intéressante, il a été montré que la qualité de vie joue un également un rôle très important non seulement dans le fonctionnement cognitif mais aussi dans la rechute des patients (Foster et al., 1999 pour revue). La partie suivante aura pour objectif de définir la

qualité de vie, de décrire ses méthodes d'évaluation, les résultats obtenus chez les patients TUAL et ses déterminants ainsi que ses substrats cérébraux.

## Résumé

Le sommeil est un état physiologique déterminant pour la santé de l'individu puisqu'il est impliqué dans de nombreuses fonctions vitales.

Pour évaluer le sommeil, il existe des méthodes objectives et subjectives ayant chacune ses avantages et ses limites. Si les méthodes objectives donnent des informations fines et détaillées, les évaluations subjectives accordent une très grande importance au ressenti du patient.

Une plainte de sommeil est fréquemment associée au TUAL. La relation entre alcool et sommeil est complexe et bidirectionnelle. La relation entre les troubles du sommeil et le fonctionnement cognitif et cérébral des patients TUAL a récemment commencé à être explorée et semble également complexe. En effet, les troubles du sommeil peuvent être à la fois une cause et une conséquence des atteintes cognitives et cérébrales dans le TUAL. De plus, les troubles du sommeil entretiennent des liens forts avec la qualité de vie des patients TUAL, laquelle est étroitement liée au fonctionnement cognitif et au risque de rechute. Ainsi, le sommeil semble être un élément clé dans la pathophysiologie du TUAL, en plus d'être un facteur de risque de rechute.



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 Laniepe <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 Bequerel, 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.

Abbreviations			
AUD	alcohol use disorder	NREM	non-rapid eye movement
AWS	alcohol withdrawal syndrome	PC	Papez circuit
CBT	cognitive behavioral therapy	PLMD	periodic limb movement disorder
CT	computed tomography	PLMs	Periodic limb movements
DSM	diagnostic and statistical manual of mental disorders	PSG	polysomnography
DTI	diffusion tensor imaging	PSQI	Pittsburgh sleep quality index
EEG	electroencephalography	REM	rapid-eye movement
FCC	fronto cerebellar circuit	SDB	sleep-disordered breathing
GABA	gamma aminobutyric acid	SOL	sleep onset latency
GM	gray matter	SWS	slow wave sleep
KS	Korsakoff's syndrome	ToM	theory of mind
MRI	magnetic resonance imaging	TST	total sleep time
		WASO	wake after sleep onset
		WM	white matter

associated neuropsychological deficits and sleep alterations. Then, we will describe the relationships between sleep quality, and cognitive and brain alterations observed in AUD.

#### Alcohol-related neuropsychological impairments and brain abnormalities

AUD is defined as "a chronic relapsing brain disease characterized by compulsive alcohol use, loss of control over alcohol intake, and a negative emotional state when not using". According to the DSM-5 [10], AUD ranges from mild to severe depending on the number of criteria (out of 11) met by patients. The presence of two or three criteria indicates mild AUD, four to five criteria suggest moderate AUD and more than six criteria defines severe AUD. AUD will be used throughout the article even though this term is relatively recent. Before 2013, "alcoholism" and later "alcohol dependence" or "alcohol abuse" were used as a diagnosis (with specific criteria for each) based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR; [11]) or the International Classification of Diseases [12].

Chronic and excessive alcohol consumption affects brain macrostructure and microstructure as well as cognition and motor abilities. These consequences of AUD have been recognized by the DSM-5 as mild or major "alcohol-induced neurocognitive disorders" depending on the severity of the impact on daily life and autonomy. Globally, three brain networks, involved in episodic memory, executive functions and emotion and social cognition, are particularly affected in AUD patients. In the following paragraphs, we will describe how the gray matter (GM) nodes and white matter (WM) connections of these three brain circuits are altered in AUD patients, in absence of alcohol-related neurological complications such as Korsakoff's syndrome (KS). We will also depict associated neuropsychological deficits observed in 50–80% of AUD patients [13].

#### Episodic memory network

Episodic memory deficits are observed in AUD patients, affecting learning, encoding, and retrieval abilities [14,15]. Moreover, patients had impaired recall of temporal and spatial context of encoding [14–16] as well as deficits of auto-noetic consciousness, which gives a subject the conscious feeling of travelling in time to relive the original event or to project into the future [14,15]. These episodic memory impairments have been described as genuine as they do not seem to be exclusively explained by executive dysfunction [14,15].

The Papez circuit (PC) [17], involved in episodic memory functioning, includes the hippocampal formation, which connects to

the mammillary bodies via the fornix. The thalamus then receives information from the mammillary bodies via the mammillothalamic tract. The anterior limb of the internal capsule connects the thalamus to the cingulate gyrus, which is in turn connected back to the hippocampus through the cingulum bundle.

Shrinkage of the GM nodes of the PC have repeatedly been found in AUD patients, with volume deficits in the hippocampus [18], mammillary bodies [19,20] and cingulate cortex [21]. Structural abnormalities have also been demonstrated in the thalamus of AUD patients [22] and more particularly a disconnection between the hippocampus and the anterior thalamic nuclei [23]. Altered WM fibers were found in the cingulum, fornix and anterior thalamic radiation [24]. Several studies explored brain-function relationships within the PC of AUD patients. Reduced hippocampal volume was reported in AUD patients without episodic memory deficits, suggesting that hippocampal shrinkage itself cannot explain alcohol-related episodic memory impairments [25]. When considering brain microstructure, low episodic memory performance was associated with altered parahippocampal GM [26] and WM integrity in the fornix and cingulum bundle [24].

#### Executive functions and motor network

Executive dysfunction has been considered as the most frequent cognitive impairment among AUD patients [27], including flexibility, updating, planning, and inhibition deficits [28]. AUD patients also exhibit impaired decision making abilities [28].

Executive deficits have been associated with damage of the fronto-cerebellar circuit (FCC). The FCC consists of two parallel closed loops within the cortico-thalamo-cerebellar circuitry: one executive and one motor [29]. The frontal cortex (dorsolateral prefrontal cortex for the executive loop, motor cortex for the motor loop) is connected to the pons via cortico-pontine tracts and back to the cerebellum (crus I and II for the executive loop, lobules IV–VI of the vermis) through the middle cerebellar peduncle. Then, the superior cerebellar peduncle connects the cerebellum to the thalamus, which is linked to the frontal cortex through the anterior limb of the internal capsule and the anterior corona radiata.

Studies have reached consensus regarding the significant and prominent damage of the frontal cortex and cerebellum in AUD patients [30]. In addition, macrostructural WM alterations have been observed in the pons, cerebellum and midbrain [31,32]. Structural connectivity within the FCC is also affected with altered WM microstructure in the anterior limb of the internal capsule, the anterior corona radiata, middle and superior cerebellar peduncles [24] and fibers connecting the midbrain to the pons [33].

Executive deficits observed in AUD were first related to frontal lobe damage [30]. More recent investigations highlighted that alterations of other nodes of the FCC may be better predictors of executive dysfunction than damage of the prefrontal cortex [31,34]. Executive deficits were related to shrinkage of the pons, thalamus and cerebellum [31,33] as well as to the number of WM fibers between the midbrain and the pons [33]. In a combined MRI-DTI study, Crespi et al. [35] found that executive performance correlated with GM volume and DTI measures of key nodes and fiber tracts of the salience, default-mode and central executive networks.

#### Social cognition network

Social cognition refers to the processes contributing to the perception and understanding of social environments and interactions [36]. It includes several abilities that enable an individual to behave appropriately in a social context or environment: the ability to decode emotions, empathy, and the Theory of Mind (ToM). Empathy refers to the ability to understand and experience what others feel without confusion between oneself and others. ToM refers to the ability to attribute mental (cognitive and affective) states to oneself and others. The social cognition network encompasses three circuits [37]. The cognitive ToM circuit is mediated by the medial and dorsolateral prefrontal cortex, dorsal anterior cingulate cortex, superior temporal sulcus, temporoparietal junction, and temporal poles [38]. The affective ToM (i.e., cognitive empathy) involves the ventromedial prefrontal cortex, temporoparietal junction, and precuneus. Finally, the affective empathy network is mediated by the inferior frontal gyrus, anterior cingulate cortex, amygdala, and insula.

Structural brain alterations in the frontal cortex have been described in the previous section. Temporal cortices are also affected, as well as the amygdala and insula [39,40]. As summarized in a recent narrative review [6], different emotional and social cognition impairments have been described in AUD: altered abilities to express emotions and to decode emotions on faces, in prosody, body postures, and music. Empathy and ToM abilities are also affected [6 for a review].

Very few studies examined the relationship between social cognition and brain structure in AUD. Trick et al. [41] found smaller GM volume in the inferior frontal cortex and insula in AUD patients with low fear recognition performance. Affective empathy was related to cortical thinning in the inferior frontal gyrus [42].

#### Heterogeneity of brain abnormalities and neuropsychological impairments among AUD patients

AUD is characterized by a marked variability between patients in the nature and extent of brain abnormalities and neuropsychological deficits [27]. Several factors were identified to explain this variability such as parameters related to alcohol history [43–46], or associated malnutrition, thiamine deficiency [47–49] and liver dysfunction [49]. Sleep quality is another factor that could contribute to the heterogeneity of altered brain structure and function in AUD. Indeed, many studies showed that sleep is essential for efficient cognitive abilities [50] and is related to brain integrity [51,52], and there is a considerable evidence that AUD is frequently associated with disturbed sleep.

#### Alcohol-induced sleep abnormalities

Described as alcohol-induced sleep disorder in the DSM-IV and the DSM-5, sleep disturbances can manifest at each stage of AUD, from active alcohol use to sustained abstinence. We will describe, in this section, the nature of sleep complaint and objective sleep

disturbances reported during periods of active alcohol use, acute alcohol withdrawal, early abstinence and late abstinence (respectively 1–2 wk, 2–8 wk and more than 8 wk after drinking cessation [53]; Fig. 1).

#### During active alcohol use

Using the Insomnia Severity Index [54], Chaudhary et al. reported insomnia symptoms in 74% of AUD patients [55]. Patients actively consuming alcohol complained of difficulties falling asleep (i.e., longer sleep latency [56]; as well as fragmented sleep [57]. Recent studies using the Pittsburgh Sleep Quality index (PSQI [58]) revealed that sleep disturbances are very frequent at this stage of AUD (>70% of AUD patients [57,59]), independently of age, sex and duration of alcohol dependency [59]. All the dimensions of sleep explored in the PSQI (subjective sleep quality, sleep latency and duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medications, daytime dysfunction) are affected [57]. The PSQI score during active drinking predicted sleep disturbances after two weeks of detoxification [59]. Mello and Mendelson reported that active alcohol use induces sleep fragmentation, which is not associated with a decrease in TST. In addition, patients also experience daytime sleepiness combined with occasional naps [60]. Sleepiness would concern about one-third of AUD patients [57].

Polysomnography (PSG) studies conducted at this stage of AUD are scarce but revealed substantial changes in sleep architecture. Thus, sleep onset latency (SOL) and REM sleep latency are increased. Total sleep time (TST) is generally decreased (but see [61] for different results). The amount of slow wave sleep (SWS) increases while time spent in REM sleep is reduced [62–64].

#### During acute alcohol withdrawal

Drinking cessation is associated in about 50% of AUD patients with clinical symptoms that constitute the alcohol withdrawal syndrome (AWS [65]). The severity of AWS is variable, ranging from a mild clinical form to a more severe one with seizures or *delirium tremens* potentially leading to death [66]. AWS results from a brain hyperexcitability due to increased glutamate transmission combined with decreased GABA transmission [66]. Sleep disturbances are mainly reported during the first week of drinking cessation, in more than 90% of AUD patients assessed with the PSQI [67,68].

These subjective sleep disturbances have been confirmed by actigraphy and PSG recordings. More precisely, studies revealed the persistence of decreased TST [69] and sleep efficiency [57], and increased SOL. The amount of SWS decreases [70], associated with higher sleep fragmentation [57,69,70]. Of note, the proportion of REM sleep, which was reduced during active alcohol consumption, increases during the withdrawal phase. This phenomenon, called REM sleep rebound [60,70–72], results from an increase in the number of REM episodes and shorter intervals in between. The severity of sleep disturbances during this phase varies importantly across patients, depending on the severity of AWS [69], the history of previous severe neurological complications related to withdrawal (such as *delirium tremens*; [73–75]) or even the global health and nutritional status of the patient [76].

#### Early in abstinence

Once the acute signs of withdrawal have disappeared and benzodiazepines prescribed during withdrawal no longer affect brain and cognition, AUD patients are generally referred as “early in abstinence” until about 8 wk of abstinence [9]. Numerous studies have been conducted during this phase and indicate that patients still complain about their sleep [59,67,68,77–89]. They mainly



		ACTIVE ALCOHOL USE	ACUTE WITHDRAWAL PHASE	EARLY IN ABSTINENCE (< 2 MONTHS)	LATE IN ABSTINENCE (> 2 MONTHS)
OBJECTIVE SLEEP QUALITY	SLEEP ONSET LATENCY	↑	↑	↑	↑
	SLEEP DURATION	↓	↓	↓	↓
	SLEEP FRAGMENTATION	↑	↑	↑	↑
	SWS%	↑	↓	↓	↓
	REM SLEEP %	↓	↑	↑	↑
SUBJECTIVE SLEEP ASSESSMENT	SLEEP COMPLAINT				EVEN AFTER 1 YEAR OF ABSTINENCE

**Fig. 1.** Objective and subjective sleep disturbances at each stage of AUD. This figure summarizes objective and subjective sleep disturbances in AUD patients during active alcohol use, acute withdrawal phase, early in abstinence (<2 mo of abstinence) and late in abstinence (>2 mo of abstinence). ↑: increased compared to controls or baseline in the case of longitudinal studies; ↓: decreased compared to controls or baseline in the case of longitudinal studies. The dotted arrows indicate inconsistent results (for more details, see section: Alcohol-induced sleep abnormalities).

complain of difficulties falling asleep, numerous nocturnal awakenings, decreased TST and daytime sleepiness [9]. Insomnia symptoms are very common in patients, being reported in 36–72% of them [53]. This variability can be explained by methodological issues such as different AUD diagnosis criteria, duration of abstinence, sleep measures or contexts in which the assessment was done (in a clinical setting or at home) [72].

Even if it is a little bit out of the scope of this review, it is important to mention that cognitive deficits are not prominent in non AUD insomnia patients. The studies have provided inconsistent findings that can be explained by methodological differences, the definition of the insomnia group and the tasks used that may not be sufficiently sensitive to reveal subtle deficits [90]. A meta-analysis showed that individuals with insomnia exhibit deficits in manipulation and retention in working memory, episodic memory and problem solving, these impairments being of small to mediate magnitude [91]. In another meta-analysis focusing on executive functions, insomnia patients were impaired on reaction time-based tasks assessing inhibitory control and mental flexibility [92]. Insomnia-related cognitive deficits appear to be observed in tasks relying to some extent on the integrity of the prefrontal cortex. In the case of AUD, we can surmise that insomnia symptoms do not induce major cognitive impairments, but rather exacerbate alcohol-related deficits.

Despite an improvement in sleep quality during the first month of abstinence (in particular, decreased SOL and increased TST), PSG studies revealed that AUD patients early in abstinence still exhibit longer SOL and poorer sleep efficiency than controls after drinking cessation [77,88,93–99]. In addition, such sleep changes are not systematically reported. SOL and SE did not differ from controls in the following studies [78,87,100], while Brower et al. found that only SOL was in the normal range [101]. Sleep is also more fragmented, due to nocturnal awakenings, increased time spent awake and numerous stage shifts [7]. Most of the studies reported significant changes in NREM sleep [7], including a decrease in time spent in N2 and N3 sleep [96,99–101], contrasting with an increase in lighter N1 sleep [77,78,87,88,93–96,98,100]. Compared to controls, EEG analyses showed lower delta activity in N1–N2 [98] and N3 sleep [96,98], supported by visual observation of lower amplitude of K-complexes (evoked delta waves) [85,102]. Changes in

REM sleep appear less consistent. Indeed, some studies reported an increase of about 10% in REM sleep proportion related to shorter REM latency [7,70,78,93,96,100,103], an increase in the number of REM sleep episodes and a shorter interval in between [77,88,93,96,101]. An increase in beta activity during REM sleep was also reported [98]. On the contrary, other studies did not observe any change in REM sleep [87,97,99]. These heterogeneous findings could be explained by the presence of psychiatric comorbidities such as depressive symptoms [78,104].

#### Late in abstinence

Sleep disturbances may persist for a considerable period of time after drinking cessation. The perception of sleep quality remains significantly poorer compared to healthy controls after 3 mo [67,79,89], 6 mo [77,81] or even one year of abstinence [86]. The significant improvement of insomnia symptoms during the first six months is explained by drinking cessation (55% of the variance explained; [81]) but is also observed with a reduction of alcohol consumption [105].

Longitudinal PSG studies confirmed the persistence of all sleep disturbances listed above. Increased SOL, decreased TST as well as SWS and REM sleep stages abnormalities are still observed in late abstinence. Lower slow wave activity was reported in NREM sleep, especially over frontal derivations [85]. Difficulties falling asleep (reflected by longer SOL) tend to disappear 5–9 mo after drinking cessation, while sleep fragmentation seems to persist during 21 mo, and TST to normalize within 2 yr [93,103]. SWS progressively reaches normal amounts by 2 yr of sobriety [93,103]. Regarding REM sleep, here again findings diverge across studies. Drummond et al. reported that, after 27 mo of abstinence, most of sleep measures recovered within the normal range, except the proportion of REM sleep which was still higher an REM sleep latency which remained shorter in AUD patients compared to controls [93]. By contrast, other data indicate that after only 3 mo of abstinence, REM sleep returns to normal values, and others did not find any significant differences in REM sleep when comparing patients to healthy controls [103,106,107]. These inconsistencies in the dynamic of sleep recovery may be explained by differences in patients' characteristics and the duration of sobriety.

### Other sleep disturbances in AUD

Besides changes in sleep quality and architecture, AUD patients also frequently suffer from sleep-disordered breathing (SDB) and periodic limb movement disorder (PLMD) that can both contribute to alter sleep quality. We will also briefly describe alterations in circadian rhythms.

A recent meta-analysis showed that alcohol consumption is a risk factor for the development or worsening of SDB [108]. Few investigations have been conducted on SDB in recently detoxified AUD patients. In a study carried out in 188 AUD patients, a moderate SDB (defined as 10 or more apneas-hypopneas per hour of sleep) was observed in 23.5% of patients aged 40 or over and 50% of patients aged 60 or over [109]. Respiratory events are both central [110] and obstructive [97,109,110]. Several hypotheses have been proposed to explain the high prevalence of SDB in AUD patients. First, alcohol consumption reduces genioglossal muscle tone, favoring upper airway collapse [109]. Second, excessive alcohol consumption represents an important caloric intake, that may lead on the long-term to overweight or obesity, which are known as risk factors for SDB [111]. Finally, alcohol has neurotoxic effects on the brain stem and vagus nerve that are involved in respiratory functions [107].

PLMD is diagnosed when a patient meets the criterion of 15 repetitive limb movements per hour of sleep. The prevalence of PLMD in the general population is 3.9% [112]. Alcohol use has been shown to increase the frequency of periodic limb movements (PLMs; [113]) but, to the best of our knowledge, there is no prevalence estimation in AUD patients. Two studies observed more PLMs in AUD patients compared to controls [106,114] but this result was not consistently reported [97]. In a study conducted in 139 AUD patients, Brower & Hall [115] showed that AUD patients, and especially those aged over 55, had more PLMs than younger ones and healthy individuals. This higher PLMs-index in AUD patients may be explained by a decrease in dopaminergic neurotransmission [114].

Finally, alterations of circadian rhythms are also common in AUD (see [116] for a recent review). Briefly, acute alcohol intake induces dose-dependent changes in biological rhythms (e.g., core body temperature, melatonin and cortisol secretions) but these changes normalize within 24 h. In AUD patients, because of chronic alcohol use, those changes are more severe and persist over time. During acute alcohol withdrawal, the desynchronization of circadian rhythms correlates with the severity of AWS and is associated with neurological complications. With abstinence, alterations of circadian rhythms generally recover within one month, except for melatonin secretion whose disruption can last several months [116].

### Impact of sleep disturbances on cognitive impairments in AUD

The role of sleep in cognitive and emotional functioning has been well described in healthy individuals [117,118] and accumulating evidence suggests that sleep disturbances are associated with cognitive deficits in ageing [119], Alzheimer's disease [120] and in psychiatric diseases such as schizophrenia [121]. However, the impact of sleep disturbances on cognitive deficits in AUD remains unclear. In this section, we will focus on episodic memory, executive functions, emotion and social cognition, which are known to be frequently impaired in AUD patients as previously mentioned (Table 1).

#### Sleep and episodic memory

One of the essential functions of sleep is to favor the consolidation of recently acquired information into long-term stores [122,123]. For episodic memories, this process mainly operates

during NREM sleep [122], but some studies also reported a beneficial effect of REM sleep [124], especially for emotionally-laden memories [125].

To our knowledge, only one study investigated sleep-dependent memory consolidation in AUD patients [79]. The authors proposed a face-name association task to two groups of patients with different lengths of abstinence (short-term (2–4 wk) and long-term (10–22 wk) abstinence). In both groups of patients, daily alcohol consumption before drinking cessation negatively correlated with memory performance, and the duration of alcohol dependence negatively correlated with the amount of NREM sleep. The two groups did not differ from each other with respect to sleep parameters and presented similar overnight decline in recall performance. In the group of long-term abstainers, the duration of abstinence positively correlated with the amount of SWS. The authors concluded that chronic and excessive alcohol consumption negatively affects NREM sleep, which in turn impairs sleep-dependent memory consolidation. In this study, patients also performed a mirror tracing task to assess procedural memory consolidation. Both groups improved significantly their performance with practice. The overnight improvement in mirror tracing performance negatively correlated with SOL and positively correlated with the amount of REM sleep. Compared to normative data, AUD patients showed higher amount of REM sleep [79], but this may not be pathological, as increases in REM sleep were observed after procedural learning [126]. Overall, sleep-dependent memory consolidation has been seldom investigated in recently sober AUD patients. Even though the available data suggest a dissociation between episodic and procedural memory consolidation, the former being impaired and the latter one rather preserved, further studies are needed to confirm these results.

Beyond its contribution to overnight memory consolidation, poor sleep before learning has a negative impact on new learning. Yoo et al. [127] showed that one single night of sleep deprivation reduces hippocampal activity during encoding and modifies functional connectivity in alertness networks, compromising successful encoding of new experiences. A similar phenomenon was also described after multiple nights of partial sleep restriction [128] and in individuals reporting short sleep duration [50]. No study has been conducted in AUD patients, but these results suggest that poor sleep may also have an impact on patients' encoding abilities.

#### Sleep and executive functions

Executive functions are particularly vulnerable to poor sleep quality [129], total sleep deprivation and chronic sleep restriction [50] in young and middle-aged individuals. Sleep deprivation impairs flexibility [130], inhibition (by increasing perseverations, errors, omissions and the sensibility to interference [50]) and working memory [131]. Sleep duration has an inverse U shaped relationship with executive functions: short and very long sleep durations are associated with lower working memory and mental flexibility performance in young individuals [132,133]. Beyond sleep quantity, impaired sleep continuity (reflected by increased time spent awake after sleep onset) and lower proportion of SWS also have a negative impact on working memory performance [131,132]. In addition, sleep is essential for decision making, which requires the integration of complex cognitive and emotional information. Sleep deprivation impairs decision making [134], favors risk taking [134], and increases impulsivity [135]. Indeed, total sleep deprivation may alter the functioning of brain areas involved in the reward network, which in turn may favor unrealistic expectations of gains and underestimation of the consequences of losses [136]. Concerning the impact of sleep restriction, results are less clear. Although some studies showed that sleep restriction

**Table 1**  
Descriptive characteristics and main findings of studies conducted on the relationships between sleep disturbances, brain abnormalities and cognitive impairments in abstinent AUD patients.

Authors, (reference number)	Sample size	Mean age (years)	Duration of alcohol dependence	Abstinence before inclusion	Sleep measure	Neuropsychological assessment	Neuroimaging variables	Main results
Benson et al., 1978 [140]	AUD: 20 No controls	46.9	13.9 yr (alcohol misuse)	77.6 days	PSG	Working memory (Digit span task)	/	Significant positive correlation between lower percentage of REM sleep and digit span performance.
Ishibashi et al., 1987 [157]	AUD: 9 No controls	43 ± 7.76	>10 yr	180 d	PSG	/	GM volumes (CT scan)	Significant association between lower percentage of SWS and cortical atrophy.
Junghanns et al., 2009 [79]	AUD: 36 (24 early abstainers (EA) and 12 longer abstainers (LA)) No controls	EA: 40.8 ± 6.2 LA: 40.0 ± 9.0	EA: 116.3 ± 75.6 mo LA: 160.7 ± 96.8 mo	EA: 21.9 ± 7.6 d LA: 115.7 ± 43.8 d	PSG	Declarative memory (face-name association task) Procedural memory (Mirror-tracing task)	/	Significant association between alcohol-related NREM sleep alteration and decrease in declarative memory performance.
Colrain et al., 2011 [158]	AUD: 40 HC: 40	AUD-M: 50.2 ± 7.5 AUD-W: 49 ± 9.6 HC-M: 51.1 ± 10.3 HC-W: 51.6 ± 10.1 44 ± 10.3	AUD-M: 27.5 ± 8.8 years AUD-W: 22.7 ± 9.4 yr	AUD-M: 135.9 ± 147 d AUD-W: 260.2 ± 209.6 d At least 3 d	PSG	/	GM volumes (MRI)	Lower regional GM volumes contributed to the changes in the amplitude of K-complexes.
Chaudhary et al., 2015 [55]	AUD: 123 No controls		/	At least 3 d	ISI	Psychosocial problems (SIP questionnaire)	/	Moderate to severe insomnia was associated with higher psychosocial problems.
Liu et al., 2019 [165]	AUD: 15 HC: 15	AUD: 47.3 ± 5 HC: 47.3 ± 4.9	/	At least 2 d	PSQI	/	Resting state functional connectivity	Functional abnormalities within thalamocortical circuits were associated with drinking behavior and sleep impairments.
Laniece et al., 2019 [141]	KS: 17 AUD: 37 HC: 20	KS: 56.41 ± 4.79 AUD: 45.59 ± 9.21 HC: 42.50 ± 5.94	AUD: 8.65 ± 7.73 yr KS: not available	AUD: 10.5 ± 3.99 d KS: > 10 yr	PSQI	Executive functions (composite score) Episodic memory (composite score)	GM volumes (MRI) WM integrity (DTI)	In AUD and KS patients, the absence of sleep complaint reflects the presence of severe executive deficits and fronto thalamic damage.
Kolla et al., 2020 [149]	AUD: 303 No controls	AUD: 42.22 ± 11.57	/	At least 5 d	PSQI	Self-report alcohol-related psychosocial problems (IDTS questionnaire)	/	Significant positive association between sleep disturbance and the propensity to drink when experiencing unpleasant emotions and conflict.

Abbreviations: AUD: alcohol use disorder (this term is used here to refer to patients with either "alcohol-dependence" according to the DSM-IV criteria or "alcohol use disorder" according to the DSM-5); HC: Healthy controls; KS: patients with Korsakoff's Syndrome; PSG: polysomnography; PSQI: Pittsburg sleep quality index [58]; ISI: insomnia severity index [54]; SIP questionnaire: short index of problems [204]; IDTS questionnaire: inventory of drug-taking situations [205]; CT: computed tomography; GM: gray matter; WM: white matter; DTI: diffusion tensor imaging; REM: rapid eye movement; SWS: slow wave sleep; NREM: non rapid eye movement; /: not available. For age, duration of alcohol dependence and abstinence before inclusion, the mean was reported and the standard-deviation when this information was available.

impairs decision making abilities [137,138], a meta-analysis concluded that evidence in favor of a negative impact of chronic sleep restriction on risk taking is insufficient [50]. Finally, Seeley et al. [139] proposed trials of the Iowa Gambling Tasks prior and after a period of sleep and showed that post-learning sleep, especially theta activity during REM sleep, enhanced decision-making performance.

The impact of sleep disturbances on the executive deficits frequently observed in AUD was explored in only one study reporting that the amount of REM sleep positively correlated with performance on a backward span task, suggesting a relationship between REM sleep and the ability to manipulate information in working memory [140]. Two hypotheses were proposed to explain these results. First, chronic and excessive alcohol consumption alters REM sleep, which in turn impairs the processes underlying the central executive of working memory. Second, chronic and excessive alcohol consumption disrupts common neurobiological mechanisms involved in both sleep and working memory.

A recent study combined an assessment of subjective sleep quality using the PSQI, with cognitive testing and a neuroimaging examination in a sample of AUD patients with and without KS. The authors found that only the AUD patients who did not complain about their sleep presented executive deficits, similar to those of KS patients who did not complain either [141]. These results suggest that certain cognitive deficits, especially executive dysfunction, may alter the ability to self-evaluate sleep quality. From a clinical perspective, sleep problems could be neglected in AUD patients who are not cognitively able to complain and would therefore remain untreated. Such a situation would worsen sleep-related consequences in AUD patients, and affect the treatment outcome.

#### *Sleep, emotion and social cognition*

In healthy individuals, chronic sleep restriction and total sleep deprivation impair the ability to decode emotional expressions, especially anger [142], happiness [142,143] and sadness [143,144]. In addition, total sleep deprivation [145], lower subjective sleep quality [146], and shorter sleep duration [146] alter the ability to infer the emotional state of other individuals (affective ToM). Sleep deprivation has also been related to more stereotyping and implicit bias toward minority groups, influencing social decision made about individual's trustworthiness based on facial features [147,148]. Finally, poor sleepers are more susceptible to social rejection and conflicting relationships, contributing to social withdrawal and loneliness.

Overall, these studies highlight the links between poor sleep and impaired social cognition abilities, which could accentuate social issues and interpersonal difficulties frequently observed in AUD patients [6]. Complaining about sleep is associated with more severe subjective reports of alcohol-related psychosocial problems in AUD [55,149]. However, no study has investigated the potential moderation effect of sleep disturbances on the relationships between AUD and impaired emotional and social cognition. Finally, social difficulties (loneliness, interpersonal conflicts, perceived social rejection) also have an impact on both subjective and objective sleep quality, suggesting a potential bidirectional relationships between sleep disturbances and interpersonal problems [150].

To sum up, only a few studies have explored the links between sleep alterations and cognitive and emotional impairments in AUD patients. First, these studies show that sleep-dependent episodic memory consolidation is impaired and associated with the amount of SWS. In contrast, consolidation in procedural memory appears as preserved [79]. Second, executive deficits are related to low amounts of REM sleep [140] and an altered ability to self-evaluate sleep quality leading to rare or mild sleep complaint in those

patients [141]. Finally, greater self-reported psychosocial problems are associated with major sleep complaints [55,149]. Further studies are now required to deepen our understanding regarding the role of the different sleep components/parameters on cognitive and emotional deficits and to determine whether these associations last with sustained abstinence.

#### **Relationships between sleep disturbances and brain alterations in AUD**

Considering the relationships between sleep disturbances and cognitive impairments, it is relevant to investigate how sleep is related to structural (including GM and WM volume) and functional brain alterations in AUD patients.

#### *Structural brain imaging*

Cross-sectional studies conducted in middle-aged individuals revealed that poor self-reported sleep quality [51], early morning awakening [151] and daytime sleepiness [152] are associated with lower GM volume in frontal areas. In addition, short sleep duration was related to global atrophy [153], to lower thalamic volume [154] and to altered white matter microstructure in frontal areas, superior corona radiata and the inferior longitudinal fasciculus [155]. In addition, the presence of subjective sleep disturbances correlated with reduced white matter integrity in frontal, anterior cingulate and limbic regions as well as in the insula [155] (but see [156] for different results).

Three studies investigated the association between sleep abnormalities and structural brain alterations in abstinent AUD patients. Using a descriptive analysis of nine AUD patients, Ishibadi et al. [157] showed that with prolonged abstinence, a recovery of structural damage measured with computerized tomography (CT) scans was observed in five patients, four of them also presenting an increase in the amount of SWS. The authors concluded that early in abstinence, low amounts of SWS may result from cortical atrophy. In a more recent study, Colrain et al. [158] showed that lower regional GM volumes (in frontal, temporal, sensorimotor, parietal and occipital cortices) contributed to the changes in the amplitude of K-complexes observed in long-term abstinent AUD patients. Regarding subjective sleep quality, a relationship was found between subjective sleep disturbances and brain structure: only the AUD patients who did not complain about their sleep presented brain shrinkage and altered white matter integrity in fronto-temporal regions and in the thalamus. These brain alterations were as severe as those observed in KS patients who did not complain either [141]. Such findings reinforce the idea that preserved brain integrity is required to be able to efficiently self-evaluate sleep quality.

#### *Functional brain imaging*

Sleep disturbances are also associated with changes in brain metabolism and functional connectivity in healthy individuals. In young to middle-aged adults, a decrease of the metabolic activity in the frontal cortex, anterior cingulate gyrus, thalamus, basal ganglia and cerebellum has been described following sleep deprivation [159]. Moreover, several brain regions constituting the default mode network, the limbic, salience and executive networks are functionally altered following sleep deprivation [160]. Changes in functional connectivity have been commonly reported after sleep deprivation, notably between the thalamus and middle temporal regions, superior and medial frontal areas, and anterior cingulate cortex [161]. In particular, functional changes in frontal and anterior cingulate areas induced by sleep deprivation have been related to

executive deficits [162]. When exposed to emotional faces, sleep-deprived subjects exhibited higher amygdala activation and lower activity in the prefrontal cortex compared to individuals who slept normally, resulting in a prefrontal-amygdala disconnection [163]. Moreover, sleep-deprived individuals exhibited lower activity in the ToM network (including the temporo-parietal junction, the precuneus and the medial prefrontal cortex) associated with higher subjective rating of loneliness [164].

Poor sleep quality may thus contribute to the changes in brain metabolism and functional connectivity reported in AUD patients. However, studies conducted on that topic are scarce. Only a recent investigation showed that the severity of AUD was associated with poor subjective sleep quality, this association being mediated by the strength of the functional connectivity between the thalamus and the medial prefrontal cortex in AUD patients [165]. However, patients were asked to stop drinking for at least 48 h before inclusion, which may have directly altered sleep and modified functional brain connectivity through potential AWS.

To sum up, sleep disturbances appear to be associated with structural and functional brain alterations in abstinent AUD patients. While the number of studies is too limited to draw definite conclusions, integrity of fronto-temporal regions and thalamus may be related to sleep quality in this disease [141,165]. Previous studies differ in terms of inclusion criteria, sleep parameters analyzed and neuroimaging approaches used. Further studies are thus needed to specify the brain regions that are particularly vulnerable to poor sleep quality in AUD using multimodal neuroimaging (brain structure, metabolism and functional connectivity), and to determine whether recovery occurs with sustained abstinence.

## Discussion

Overall, very few studies have explored the relationships between sleep quality, brain alterations and cognitive deficits in AUD patients. Regarding sleep complaint, subjective sleep quality was associated with both structural [141] and functional brain alterations [165], notably in fronto-temporal regions and the thalamus. Subjective sleep disturbances were also related to poor executive abilities [141] and more severe interpersonal difficulties [55,149]. Regarding objective sleep quality, the decrease in SWS was associated with structural brain alterations [157] and impaired episodic memory consolidation [79]. In contrast, low amounts of REM sleep were rather related to executive deficits [140]. While further studies are required to confirm these relationships, these data suggest that both subjective and objective sleep quality correlate with alcohol-related brain damage and cognitive deficits in AUD patients. Below, we discuss the directionality of these relationships and their time course, as well as their potential role in alcohol relapse (Fig. 2).

- Sleep disturbances and alcohol-related brain damage: bidirectional relationships?

A crucial question concerns the directionality of the relationships between sleep disturbances, and alcohol-related brain abnormalities and dysfunction in AUD. We propose that two complementary hypotheses may explain these bidirectional relationships (●, Fig. 2). First, sleep disturbances may be a consequence of alcohol-related brain damage. Both chronic and excessive alcohol consumption, as well as alcohol withdrawal, induce brain damage in sleep-promoting regions. Structural and/or functional abnormalities in frontal temporal and parietal cortices, as well as in the thalamus and the insula [166–168] may contribute to sleep disturbances, which may in turn result in cognitive deficits in AUD patients. Second, poor sleep quality may contribute to the

development of alcohol-related brain damage. Alcohol-related sleep disturbances and brain damage may co-occur since resulting from common mechanisms such as impaired neurogenesis [169], increased glutamate levels [170,171], neuroinflammation [172] and oxidative stress [173]. Brain abnormalities and cognitive deficits would thus be exacerbated in AUD patients with poor sleep quality. These two hypotheses seem difficult to disentangle in clinical studies and require preclinical investigations to be put to the test. However, exploration of sleep quality in the course of the disease may provide some first insights.

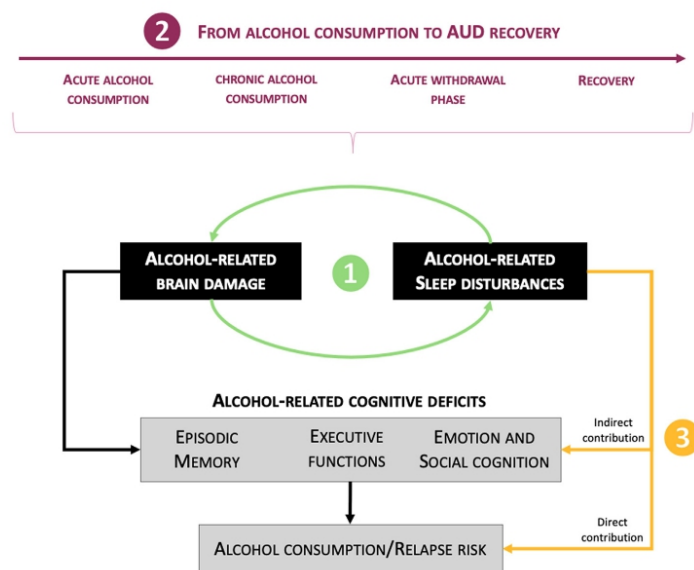
- Contribution of sleep disturbances at all stages of AUD

Sleep disturbances are present at all stages of AUD i.e., during acute alcohol intoxication, the acute alcohol withdrawal phase, as well as early and late in abstinence (●, Fig. 2). Several studies indicated that sleep disruption may even precede the development of AUD. Retrospective investigations showed that some AUD patients report sleep disruption before the onset of the disease [86]. Moreover, studies conducted in adolescents [174,175] and young adults [176,177] suggest that difficulties in initiating and maintaining sleep may favour excessive alcohol consumption and binge drinking. Finally, the disruption of circadian rhythms may also be a factor contributing to the development of addictive behaviors [116]. In particular, the evening chronotype has been associated with a higher risk of developing AUD [116]. These results first suggest that sleep disturbances may be considered as an early vulnerability factor for substance abuse [178] and notably AUD. In addition, alcohol-related brain abnormalities and cognitive deficits tend to recover [179], at least partially, with sustained abstinence while sleep quality remains poor even in long-term abstainers. It will be relevant, in future studies, to understand how sleep could modulate cerebral and cognitive recovery, and whether poor sleep quality could explain, at least partly, the persistence of some cognitive deficits despite sobriety. Long-lasting sleep difficulties may thus contribute to persisting functional and structural brain abnormalities in AUD.

- Direct and indirect role of sleep disturbances in relapse

Previous studies demonstrated that sleep disturbances constitute a poor prognostic for treatment outcomes in AUD patients, by directly increasing the risk of alcohol relapse [180]. An association was observed between relapse and sleep disruption assessed using both questionnaires (global sleep complaint and difficulty to fall asleep) and objective measures (longer SOL, number of awakenings, increased REM sleep pressure, higher beta activity during REM sleep and decreased amount of NREM sleep; increased PLMS-arousal index) [77,83,88,93,104,114,181,182]. More recently, some authors proposed that sleep disturbances may indirectly contribute to relapse notably by increasing psycho-affective symptoms [94] and alcohol craving [84,183]. Psycho-affective symptoms, such as anxiety and depression, often co-occur in AUD [184,185] and increase the risk of relapse [186]. In AUD, sleep disturbances, and more particularly REM sleep abnormalities have been associated with more severe depressive symptoms [78,104] and relapse [77,83]. We can thus hypothesize an association between sleep disturbances, psycho-affective symptoms and relapse.

Craving, defined as the persistent urge or desire to use a substance [10], is experienced by 54–72% of AUD patients [84]. Some studies reported that a higher alcohol craving score (assessed using the Penn Alcohol Craving Scale, [187]) was related to difficulties falling asleep in recently detoxified AUD patients [84,183] but also after 3 mo of abstinence [183]. Different hypotheses have been proposed to explain this relationship. At first, during the acute



**Fig. 2.** Contribution of sleep disturbances to alcohol-related brain alterations and cognitive deficits in AUD. This figure summarizes the potential relationships between sleep disturbances and alcohol-related brain damage and cognitive deficits in AUD. First, bidirectional relationships may exist between sleep disturbances and alcohol-related brain damage in AUD (represented by the green arrows ❶); sleep disturbances could be a consequence of alcohol-related brain damage, but may also contribute to the pathophysiology of AUD by exacerbating pathophysiological mechanisms underlying alcohol-related brain damage in AUD. Second, these bidirectional relationships may exist from acute alcohol consumption to alcohol recovery, suggesting precocity and persistence of these associations (represented by the purple arrow ❷). Finally, sleep disturbances have direct consequences on alcohol relapse through increased craving notably, but may also indirectly influence alcohol relapse by increasing alcohol-related cognitive deficits (represented by the yellow arrows ❸). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

alcohol intoxication, many AUD patients use alcohol as a coping strategy to treat their sleep problems [80,188,189]. With prolonged alcohol consumption, the initially helpful effect of alcohol to fall sleep is reduced, due to a progressive tolerance to this hypnotic effect, leading to increased sleep disturbances, fatigue and/or negative mood state. These alterations, together an ineffective coping response to sleep problems or positive expectancies about the effects of alcohol on sleep, may in turn increase their urge to drink [183]. Other mechanisms have been reported, notably the existence of common neurobiological substrates between sleep-wake regulation [190] and the modulation of alcohol consumption by regions involved in the reward system [191]. Further studies are needed to clarify the interactions between sleep, psycho-affective symptoms and craving in the context of alcohol relapse but their co-existence suggests the clinical relevance to manage them simultaneously.

Here, we propose that alcohol-related sleep disturbances may also indirectly increase the risk of alcohol relapse through their contribution to brain alterations and cognitive deficits (❸, Fig. 2). In this review, we highlighted the fact that alcohol-related sleep alterations are associated with structural and functional abnormalities mainly in fronto-temporal regions and their connections, as well as in the thalamus. These brain regions, involved in several brain networks underlying episodic memory, executive functions, emotion and social cognition, are commonly damaged in recently detoxified AUD patients and such cognitive deficits are consequently frequently observed. Altered episodic memory abilities, executive function or social cognition could have negative consequences on patients' capacity to benefit fully from treatment [192] or to maintain abstinence or reduce alcohol consumption. Indeed, psychosocial treatments, including cognitive-behavioral therapies

or motivational interview, require these cognitive abilities [28]. When they decide to change drinking behavior, patients must plan new strategies, inhibit old routines and make the right decision in risky situations. From a clinical perspective, improving sleep quality should thus not only be considered as a therapeutic target to directly reduce alcohol craving and psycho-affective symptoms, but also to improve brain structure and function, which would indirectly favor treatment outcome.

Overall, sleep quality seems 1) to constitute a critical factor for the development of AUD, 2) to be a consequence of alcohol-related brain damage, 3) to contribute to the development of alcohol-related brain damage and cognitive deficits, and 4) to affect alcohol treatment outcome. It is thus crucial to manage sleep disturbances in AUD patients.

#### Management of sleep disorders in AUD

Clinical observation and questioning of the patient are fundamental to reveal and characterize sleep difficulties. Identifying the nature of sleep complaint (difficulties falling asleep, early morning awakening, daytime sleepiness ...) is essential to propose adapted intervention strategies and to avoid the use of alcohol as self-medication. In addition, it is of utmost importance to interpret sleep complaint in the light of the cognitive deficits of the patients, especially when those patients present severe executive dysfunction that may alter their self-evaluation abilities [141]. Sleep quality should be assessed in a dynamic way, at each step of the patients' management, to determine the origin of sleep disturbances and when they began. Indeed, a particular attention should be provided to AUD patients who used alcohol as a coping strategy for sleep

problems because it may be associated with high risk of craving and subsequent relapse [183].

In this way, treatment of sleep disturbances requires therapeutic options that result in both rapid and lasting sleep improvements. The very first strategy to improve sleep quality must systematically be to favor alcohol drinking cessation [81]. Non-pharmacological sleep interventions can be used from the acute withdrawal period to long-term sobriety. Psychoeducation on sleep hygiene, aiming notably at identifying and correcting the false beliefs about sleep and about the effect of alcohol on sleep, is generally a good starting point but is not sufficient *per se*. Cognitive behavioral therapies can be conducted in case of persistent insomnia (CBT-I; [193]). This kind of therapy has been successfully used in AUD patients [9]. CBT programs require experienced staff, potentially limiting their application in clinical settings, and their efficacy is observed after several weeks of therapy. However, studies assessing internet-based [194–196] and app-based [197] versions of CBT-1 revealed similar efficacy to more traditional therapy. Thus, these tools could be a relevant option in the treatment of insomnia. In parallel, a short-term prescription of pharmacological agents could also be proposed to promote a rapid sleep improvement in AUD patients with severe sleep difficulties [198]. For instance, a 12 wk treatment by Gabapentin, a widely prescribed generic calcium channel/ $\gamma$ -aminobutyric acid-modulating medication, has been shown to improve the rate of abstinence and reduced the number of heavy drinking days in AUD patients. The treatment also improved mood, sleep disturbances and craving [199]. However, a recent meta-analysis of 16 studies indicated that the effect on mood and sleep are not consistently observed [200]. Physical activity may also have a beneficial effect on sleep both in the general population and in patients with psychiatric diseases [201,202]. Thus, the development of physical activity programs, adjusted to patients' comorbidities, may be useful to improve sleep, but also cognitive abilities and quality of life, in AUD patients.

A persisting sleep complaint and/or the observation of daytime symptoms such as fatigue or excessive daytime sleepiness, may be signs of sleep disturbances and especially sleep apneas. Complementary examinations should be proposed to those patients to confirm the presence of sleep apneas and treat them (for instance with continuous positive airway pressure). Finally, it is also crucial to take psychiatric and other addictive comorbidities into account for the treatment of sleep disorders. These comorbidities could exacerbate existing sleep difficulties. For example, nicotine substitutes should be proposed in smoking AUD patients to reduce the effects of nicotine withdrawal overnight (i.e., multiple awakenings contributing to sleep fragmentation, [203]).

### Conclusion and future directions

To sum up, alcohol-related sleep disturbances are present at all stages of AUD, can persist several months after drinking cessation and predict relapse. They can also be observed before the onset of AUD, favoring the emergence of substance abuse. In AUD patients early in abstinence, sleep disturbances seem to be related to altered structure and function of brain networks underlying episodic memory, executive functions, emotions and social cognition. Sleep disturbances may rather precede the development of AUD than be a consequence of alcohol-related brain damage, and may thus contribute to the pathophysiology of AUD. The understanding of the interactions between sleep disturbances, cognitive deficits and brain alterations in AUD is still in its infancy. Studies combining sleep assessments, multimodal neuroimaging examinations (structural MRI, brain metabolism and functional connectivity) and fine-grained cognitive measures will undoubtedly improve our knowledge of this disease, favor the development of adapted treatment strategies and limit the risk of relapse.

### Research agenda

- Research needs to clarify the particular aspects of sleep quality, architecture and microstructure that are related to specific cognitive deficits in alcohol use disorder.
- Future studies are needed to specify the brain regions that are particularly vulnerable to poor sleep in alcohol use disorder.
- Longitudinal designs are required to better understand how sleep can modulate brain and cognitive recovery and to determine whether long-lasting poor sleep can explain, at least partly, the persistence of some cognitive deficits in patients with AUD.
- Studies combining sleep assessments, multimodal neuroimaging and cognitive evaluations are needed to improve our knowledge about sleep disturbances in alcohol use disorder, and adapt treatment strategies to reduce the risk of relapse.

### Practice points

- Sleep disturbances are very frequent at all stages of alcohol use disorder (i.e., from active alcohol use to sustained abstinence) and can favor relapse.
- Complex bidirectional relationships seem to exist between sleep and alcohol use disorder: sleep disturbances could be the consequence of alcohol-related brain damage, but may also contribute to brain alterations and cognitive deficits.
- Sleep may contribute to the heterogeneity of brain alterations and cognitive deficits observed in patients with in alcohol use disorder.
- Long-lasting sleep difficulties may contribute to persistent functional and structural brain abnormalities in alcohol use disorder.
- Clinicians in Addiction departments should pay a particular attention to sleep disorders to optimize treatment of AUD patients.

### Conflicts of interest

The authors do not have any conflicts of interest to disclose.

### References

- [1] Carvalho AF, Heilig M, Perez A, Probst C, Rehm J. Alcohol use disorders. *Lancet* 2019;394:781–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31775-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31775-1).
- [2] World Health Organization. Global status report on alcohol and health. 2018.
- [3] Rehm J, Gmel GE, Gmel G, Hasan OSM, Imtiaz S, Popova S, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction* 2017;112:968–1001. <https://doi.org/10.1111/add.13757>.
- [4] Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *Lancet* 2016;387:988–98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00122-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00122-1).
- [5] Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, Chou SP, Jung J, Zhang H, et al. Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder. *JAMA Psychiatr* 2015;72:757. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0584>.

\* The most important references are denoted by an asterisk.

- [6] Le Berre A-P. Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology* 2019;33:808–21. <https://doi.org/10.1037/neu0000572>.
- \*[7] Koob GF, Colrain IM. Alcohol use disorder and sleep disturbances: a feed-forward allostatic framework. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:141–65. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0446-0>.
- [8] Colrain IM, Nicholas CL, Baker FC. Alcohol and the sleeping brain. *Handb Clin Neurol* 2014;125:415–31. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00024-0>. 1st ed., Elsevier B.V.
- [9] Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ. Alcohol dependence and its relationship with insomnia and other sleep disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2016;40:2271–82. <https://doi.org/10.1111/acer.13217>.
- [10] American Psychiatric Association. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- [11] American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.*. In: Text revision (DSM-IV-TR), vol. 1. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2000. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>.
- [12] World Health Organization. Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use. *World Heal Organ* 1990;1–10. [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/ICD10ClinicalDiagnosis.pdf?ua=1](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/ICD10ClinicalDiagnosis.pdf?ua=1).
- [13] Oscar-Berman M, Marinović K. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev* 2007;17:239–57. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9038-6>.
- [14] Pitel A-L, Beauieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, et al. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1169–78. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00418.x>.
- [15] Noël X, Van der Linden M, Brevers D, Campanella S, Hanak C, Kornreich C, et al. The contribution of executive functions deficits to impaired episodic memory in individuals with alcoholism. *Psychiatr Res* 2012;198:116–22. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.10.007>.
- [16] Pitel A-L, Beauieux H, Witkowski T, Vabret F, de la Sayette V, Viader F, et al. Episodic and working memory deficits in alcoholic Korsakoff patients: the continuity theory revisited. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:1229–41. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00677.x>.
- [17] Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatr* 1937;38(4):725–43. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003>.
- [18] Wilson S, Bair JL, Thomas KM, Iacono WG. Problematic alcohol use and reduced hippocampal volume: a meta-analytic review. *Psychol Med* 2017;47:2288–301. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000721>.
- [19] Sullivan EV, Lane B, Deshmukh A, Rosenbloom MJ, Desmond JE, Lim KO, et al. In vivo mammillary body volume deficits in amnesic and non-amnesic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1629–36. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1999.tb04054.x>.
- [20] Pitel A-L, Chételat G, Le Berre A-P, Desgranges B, Eustache F, Beauieux H. Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. *Neurology* 2012;78:1330–3. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318251834e>.
- [21] Klaming R, Harlé KM, Infante MA, Bomyea J, Kim C, Spadoni AD. Shared gray matter reductions across alcohol use disorder and posttraumatic stress disorder in the anterior cingulate cortex: a dual meta-analysis. *Neurobiol Stress* 2019;10:100132. <https://doi.org/10.1016/j.yinstr.2018.09.009>.
- [22] Pitel A-L, Segobin SH, Ritz L, Eustache F, Beauieux H. Thalamic abnormalities are a cardinal feature of alcohol-related brain dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;54:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.023>.
- [23] Segobin S, Laniece A, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Cabé N, et al. Dissociating thalamic alterations in alcohol use disorder defines specificity of Korsakoff's syndrome. *Brain* 2019;142:1458–70. <https://doi.org/10.1093/brain/awz056>.
- [24] Segobin S, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, et al. Integrity of white matter microstructure in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome. *Hum Brain Mapp* 2015;36:2795–808. <https://doi.org/10.1002/hbm.22808>.
- [25] Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:110–22. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01478.x>.
- [26] Chanraud S, Leroy C, Martelli C, Kostogianni N, Delain F, Aubin H-J, et al. Episodic memory in detoxified alcoholics: contribution of grey matter microstructure alteration. *PLoS One* 2009;4:e6786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006786>.
- [27] Ihara H, Berrios GE, London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:731–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.6.731>.
- [28] Le Berre A-P, Laniece A, Segobin S, Pitel A-L, Sullivan EV. Alcohol use disorder permanent and transient effects on the brain and neuropsychological functions. In: Alosco ML, Stern RA, editors. *Oxford University Press*; 2019. p. 302–32.
- [29] Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 2003;23:8432–44. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003>.
- [30] Zahr NM, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Perspectives on fronto-fugal circuitry from human imaging of alcohol use disorders. *Neuropharmacology* 2017;122:189–200. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.018>.
- [31] Sullivan EV. Compromised pontocerebellar and cerebellothalamic systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1409–19. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000085586.91726.46>.
- [32] Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin H-J, et al. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:429–38. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301219>.
- [33] Chanraud S, Reynaud M, Wessa M, Penttilä J, Kostogianni N, Cachia A, et al. Diffusion tensor tractography in mesencephalic bundles: relation to mental flexibility in detoxified alcohol-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1223–32. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.101>.
- [34] Zahr NM, Pitel A-L, Chanraud S, Sullivan EV. Contributions of studies on alcohol use disorders to understanding cerebellar function. *Neuropsychol Rev* 2010;20:280–9. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9141-y>.
- [35] Crespi C, Galandra C, Manera M, Basso G, Poggi P, Canessa N. Executive impairment in alcohol use disorder reflects structural changes in large-scale brain networks: a joint independent component analysis on gray-matter and white-matter features. *Front Psychol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02479>.
- [36] Frith CD. Social cognition. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2008;363:2033–9. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0005>.
- [37] Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 2011;49:2971–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>.
- [38] Dvash J, Shamay-Tsoory SG. Theory of mind and empathy as multidimensional constructs. *Top Lang Disord* 2014;34:282–95. <https://doi.org/10.1097/FLD.0000000000000040>.
- [39] Yang X, Tian F, Zhang H, Zeng J, Chen T, Wang S, et al. Cortical and subcortical gray matter shrinkage in alcohol-use disorders: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;66:92–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.034>.
- [40] Mackey S, Allgaier N, Chaarani B, Spechler P, Orr C, Bunn J, et al. Mega-analysis of gray matter volume in substance dependence: general and substance-specific regional effects. *Am J Psychiatr* 2019;176:119–28. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17040415>.
- [41] Trick L, Kempton MJ, Williams SCR, Duka T. Impaired fear recognition and attentional set-shifting is associated with brain structural changes in alcoholic patients. *Addiction Biol* 2014;19:1041–54. <https://doi.org/10.1111/adb.12175>.
- [42] Schmidt T, Roser P, Ze O, Juckel G, Suchan B, Thoma P. Cortical thickness and trait empathy in patients and people at high risk for alcohol use disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234:3521–33. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4741-3>.
- [43] Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:611–21.
- [44] Ryback RS. The continuum and specificity of the effects of alcohol on memory. A review. *Q J Stud Alcohol* 1971;32:995–1016.
- [45] Zinn S, Stein R, Swartzwelder HS. Executive functioning early in abstinence from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1338–46.
- [46] Beatty WW, Tivis R, Stott HD, Nixon SJ, Parsons OA. Neuropsychological deficits in sober alcoholics: influences of chronicity and recent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:149–54. <https://doi.org/10.1097/0000374-200002000-00003>.
- [47] Coulbault L, Ritz L, Vabret F, Lannuzel C, Boudehent C, Nowoczyn M, et al. Thiamine and phosphate esters concentrations in whole blood and serum of patients with alcohol use disorder: a relation with cognitive deficits. *Nutr Neurosci* 2019;1–12. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1652438>.
- [48] Pitel A-L, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:580–8. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.189>.
- [49] Ritz L, Coulbault L, Lannuzel C, Boudehent C, Segobin S, Eustache F, et al. Clinical and biological risk factors for neuropsychological impairment in alcohol use disorder. *PLoS One* 2016;11:e0159616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159616>.
- [50] Lowe CJ, Safati A, Hall PA. The neurocognitive consequences of sleep restriction: a meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;80:586–604. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.010>.
- [51] Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, Johansen-Berg H, Fjell AM. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology* 2014;83:967–73. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000774>.



- [52] Sexton CE, Zsoldos E, Filippini N, Griffanti L, Winkler A, Mahmood A, et al. Associations between self-reported sleep quality and white matter in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *Hum Brain Mapp* 2017;38:5465–73. <https://doi.org/10.1002/hbm.23739>.
- \*[53] Brower KJ. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health* 2001;25:110–25.
- [54] Bastien C, Vallières A, Morin C. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297–307. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(00)00065-4).
- [55] Chaudhary NS, Kampman KM, Kranzler HR, Grandner MA, Debbama S, Chakravorty S. Insomnia in alcohol dependent subjects is associated with greater psychosocial problem severity. *Addict Behav* 2015;50:165–72. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.06.021>.
- [56] Skoloda T, Alterman A, Gottheil E. Sleep quality reported by drinking and non-drinking alcoholics. NY: *Addict Res Treat Converging Trends Proc First Annu Coatesville-Jefferson Conf Addict Pergamon Press Elmsford*; 1979. p. 102–12.
- [57] Hodges CJ, Ogeil RP, Lubman DI. The effects of acute alcohol withdrawal on sleep. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2018;33:e2657. <https://doi.org/10.1002/hup.2657>.
- [58] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatr Res* 1989;28:193–213.
- [59] Neu P, Sofin Y, Danker-Hopfe H. The effect of detoxification on sleep: how does sleep quality change during qualified detoxification treatment? *J Addict* 2018;2018:1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/9492453>.
- [60] Mello NK, Mendelson JH. Behavioral studies of sleep patterns in alcoholics during intoxication and withdrawal. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1970;175:94–112.
- [61] Allen RP, Wagman AM, Funderburk FR, Wells DT. Slow wave sleep: a predictor of individual differences in response to drinking? *Biol Psychiatr* 1980;15:345–8.
- [62] Gross MM, Goodenough DR, Hastey J, Lewis E. Experimental study of sleep in chronic alcoholics before, during, and after four days of heavy drinking with a nondrinking comparison. *Ann N Y Acad Sci* 1973;215:254–65. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1973.tb28281.x>.
- [63] Gross MM, Hastey JM. The relation between baseline slow wave sleep and the slow wave sleep response to alcohol in alcoholics. *Adv Exp Med Biol* 1975;59:467–75. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0632-1\\_33](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0632-1_33).
- [64] Wagman AM, Allen RP. Effects of alcohol ingestion and abstinence on slow wave sleep of alcoholics. *Adv Exp Med Biol* 1975;59:453–66. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0632-1\\_32](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0632-1_32).
- [65] Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:492–501. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60009-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60009-X).
- [66] Wood E, Albarqouni L, Tkachuk S, Green C, Ahamad K, Nolan S, et al. Will this hospitalized patient develop severe alcohol withdrawal syndrome? *J Am Med Assoc* 2018;320:825. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10574>.
- [67] Cohn TJ, Foster JH, Peters TJ. Sequential studies of sleep disturbance and quality of life in abstaining alcoholics. *Addiction Biol* 2003;8:455–62. <https://doi.org/10.1080/13556210310001646439>.
- [68] Steinig J, Foraita R, Happe S, Heinze M. Perception of sleep and dreams in alcohol-dependent patients during detoxification and abstinence. *Alcohol Alcohol* 2011;46:143–7. <https://doi.org/10.1093/alcalcal/agq087>.
- [69] Lahti T, Methuen T, Roine R, Seppa K-L, Sinclair D, Partinen M, et al. The impacts of nitrous oxide gas on sleep quality during alcohol withdrawal. *BMC Res Notes* 2011;4:108. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-108>.
- [70] Johnson LC, Burdick JA, Smith J. Sleep during alcohol intake and withdrawal in the chronic alcoholic. *Arch Gen Psychiatr* 1970;22:406–18. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1970.01740290022004>.
- [71] Allen RP, Faillace LA, Wagman A. Recovery time for alcoholics after prolonged alcohol intoxication. *Johns Hopkins Med J* 1971;128:158–64.
- [72] Stein MD, Friedmann PD. Disturbed sleep and its relationship to alcohol use. *Subst Abuse* 2005;26:1–13.
- [73] Greenberg R, Pearlman C. Delirium tremens and dreaming. *Am J Psychiatr* 1967;124:133–42. <https://doi.org/10.1176/ajp.124.2.133>.
- [74] Kotorii T, Nakazawa Y, Yokoyama T, Ohkawa T, Sakurada H, Nonaka K, et al. Terminal sleep following delirium tremens in chronic alcoholics - polysomnographic and behavioral study. *Drug Alcohol Depend* 1982;10:125–34. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(82\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0376-8716(82)90003-5).
- [75] Nakazawa Y, Yokoyama T, Koga Y, Kotorii T, Ohkawa T, Sakurada H, et al. Polysomnographic study of terminal sleep following delirium tremens. *Drug Alcohol Depend* 1981;8:111–7. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(81\)90106-X](https://doi.org/10.1016/0376-8716(81)90106-X).
- [76] Landolt HP, Gillin JC. Sleep abnormalities during abstinence in alcohol-dependent patients. *Aetiology and management*. *CNS Drugs* 2001;15:413–25. <https://doi.org/10.2165/00023210-200115050-00006>.
- [77] Gann H, Feige B, Hohagen F, van Calker D, Geiss D, Dieter R. Sleep and the cholinergic rapid eye movement sleep induction test in patients with primary alcohol dependence. *Biol Psychiatr* 2001;50:383–90. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01172-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01172-6).
- [78] Irwin MR, Bjurstrom MF, Olmstead R. Polysomnographic measures of sleep in cocaine dependence and alcohol dependence: implications for age-related loss of slow wave, stage 3 sleep. *Addiction* 2016;111:1084–92. <https://doi.org/10.1111/add.13300>.
- [79] Junghans K, Horbach R, Ehrental D, Blank S, Backhaus J. Chronic and high alcohol consumption has a negative impact on sleep and sleep-associated consolidation of declarative memory. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:893–7. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00909.x>.
- \*[80] Kolla BP, Schneekloth T, Biernacka J, Mansukhani M, Geske J, Karyak V, et al. The course of sleep disturbances in early alcohol recovery: an observational cohort study. *Am J Addict* 2014;23:21–6. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12056.x>.
- [81] Perney P, Lebert P. Insomnia in alcohol-dependent patients: prevalence, risk factors and acamprostate effect: an individual patient data meta-analysis. *Alcohol Alcohol* 2018;53:611–8. <https://doi.org/10.1093/alcalcal/gyy013>.
- [82] Wallen GR, Brooks AT, Whiting B, Clark R, Krumlauf MC, Yang L, et al. The prevalence of sleep disturbance in alcoholics admitted for treatment. *Fam Community Health* 2014;37:288–97. <https://doi.org/10.1097/FCH.000000000000040>.
- [83] Brower KJ, Aldrich MS, Hall JM. Polysomnographic and subjective sleep predictors of alcoholic relapse. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1864–71. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1998.tb03995.x>.
- [84] Chakravorty S, Kuna ST, Zaharakis N, O'Brien CP, Kampman KM, Oslin D. Covariates of craving in actively drinking alcoholics. *Am J Addict* 2010;19:450–7. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2010.00067.x>.
- [85] Colrain IM, Crowley KE, Nicholas CL, Padilla M, Baker FC. The impact of alcoholism on sleep evoked  $\Delta$  frequency responses. *Biol Psychiatr* 2009;66:177–84. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.010>.
- [86] Currie SR, Clark S, Rimeas S, Malhotra S. Comprehensive assessment of insomnia in recovering alcoholics using daily sleep diaries and ambulatory monitoring. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1262–9. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000081622.03973.57>.
- [87] de Zambotti M, Baker FC, Sugarbaker DS, Nicholas CL, Trinder J, Colrain IM. Poor autonomic nervous system functioning during sleep in recently detoxified alcohol-dependent men and women. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:1373–80. <https://doi.org/10.1111/acer.12384>.
- [88] Feige B, Scaal S, Homyak M, Gann H, Riemann D. Sleep electroencephalographic spectral power after withdrawal from alcohol in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:19–27. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00260.x>.
- [89] Foster JH, Peters TJ. Impaired sleep in alcohol misusers and dependent alcoholics and the impact upon outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1044–51. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1999.tb04223.x>.
- [90] Brownlow JA, Miller KE, Gehrman PR. Insomnia and cognitive performance. *Sleep Med Clin* 2020;15:71–6. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2019.10.002>.
- [91] Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin CM. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2012;16:83–94. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.03.008>.
- [92] Ballesio A, Aquino MRJV, Kyle SD, Ferlazzo F, Lombardo C. Executive functions in insomnia disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Front Psychol* 2019;10:101. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00101>.
- [93] Drummond SPA, Gillin JC, Smith TL, DeModena A. The sleep of abstinent pure primary alcoholic patients: natural course and relationship to relapse. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1796–802. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1998.tb03983.x>.
- [94] Gann H, van Calker D, Feige B, Cloot O, Brück R, Berger M, et al. Polysomnographic comparison between patients with primary alcohol dependency during subacute withdrawal and patients with a major depression. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2004;254:263–71. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0494-1>.
- [95] Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Kripke DF, Schuckit M. EEG sleep studies in "pure" primary alcoholism during subacute withdrawal: relationships to normal controls, age, and other clinical variables. *Biol Psychiatr* 1990;27:477–88. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90439-9](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90439-9).
- [96] Irwin M, Miller C, Gillin JC, Demodena A, Ehlers CL. Polysomnographic and spectral sleep EEG in primary alcoholics: an interaction between alcohol dependence and african-american ethnicity. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1376–84. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2000.tb02106.x>.
- [97] Le Bon O, Verbanck P, Hoffmann G, Murphy JR, Staner L, De Groote D, et al. Sleep in detoxified alcoholics: impairment of most standard sleep parameters and increased risk for sleep apnea, but not for myoclonias—a controlled study. *J Stud Alcohol* 1997;58:30–6. <https://doi.org/10.15288/jsa.1997.58.30>.
- [98] Singh LK, Nizamie SH, Tikka SK. Sleep architecture and EEG power spectra in recently detoxified alcohol dependent patients. *Asian J Psychiatr* 2018;32:126–36. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.12.005>.
- [99] Snyder S, Karacan I. Sleep patterns of sober chronic alcoholics. *Neuropsychobiology* 1985;13:97–100. <https://doi.org/10.1159/00018169>.
- [100] Irwin M, Gillin JC, Dang J, Weissman J, Phillips E, Ehlers CL. Sleep deprivation as a probe of homeostatic sleep regulation in primary alcoholics. *Biol Psychiatr* 2002;51:632–41. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01304-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01304-X).
- [101] Brower KJ, Hoffmann R, Conroy DA, Arnedt JT, Armitage R. Sleep homeostasis in alcohol-dependent, depressed and healthy control men. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2011;261:559–66. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0195-5>.

- [102] Willoughby AR, de Zambotti M, Baker FC, Colrain IM. Partial K-complex recovery following short-term abstinence in individuals with alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39:1417–24. <https://doi.org/10.1111/acer.12769>.
- [103] Williams HL, Rundell OH. Altered sleep physiology in chronic alcoholics: reversal with abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:318–25. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1981.tb04905.x>.
- [104] Gillin JC. Increased pressure for rapid eye movement sleep at time of hospital admission predicts relapse in nondepressed patients with primary alcoholism at 3-month follow-up. *Arch Gen Psychiatr* 1994;51:189. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950030025003>.
- [105] Brower KJ, Krentzman A, Robinson EA. Persistent insomnia, abstinence, and moderate drinking in alcohol-dependent individuals. *Am J Addict* 2011;20:435–40. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2011.00152.x>.
- [106] Schiavi RC, Stimmel BB, Mandeli J, White D. Chronic alcoholism and male sexual function. *Am J Psychiatr* 1995;152:1045–51. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.7.1045>.
- \*[107] Vitiello MV. Sleep, alcohol and alcohol abuse. *Addiction Biol* 1997;2: 151–8. <https://doi.org/10.1080/1355621972697>.
- [108] Kolla BP, Foroughi M, Saediard F, Chakravorty S, Wang Z, Mansukhani MP. The impact of alcohol on breathing parameters during sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;42:59–67. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.05.007>.
- [109] Aldrich MS, Brower KJ, Hall JM. Sleep-disordered breathing in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:134–40.
- [110] Tan ETH, Lambie DG, Johnson RH, Robinson BJ, Whiteside EA. Sleep apnoea in alcoholic patients after withdrawal. *Clin Sci* 1985;69:655–61. <https://doi.org/10.1042/cs0690655>.
- [111] Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136–43. <https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG>.
- [112] Ohayon M-M, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 2002;53:547–54. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00443-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00443-9).
- [113] Aldrich MS, Shipley JE, Tandon R, Kroll PD, Brower KJ. Sleep-disordered breathing in alcoholics: association with age. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:1179–83.
- [114] Gann H, Feige B, Fashi S, Van Calker D, Voderholzer U, Riemann D. Periodic limb movements during sleep in alcohol dependent patients. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2002;252:124–9. <https://doi.org/10.1007/s00406-002-0371-8>.
- [115] Brower KJ, Hall JM. Effects of age and alcoholism on sleep: a controlled study. *J Stud Alcohol* 2001;62:335–43. <https://doi.org/10.15288/jsa.2001.62.335>.
- [116] Meyrel M, Rolland B, Geoffroy PA. Alterations in circadian rhythms following alcohol use: a systematic review. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2020;99:109831. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109831>.
- \*[117] Rauchs G, Desgranges B, Forest J, Eustache F. The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res* 2005;14:123–40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00450.x>.
- [118] Walker MP, van der Helm E. Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychol Bull* 2009;135:731–48. <https://doi.org/10.1037/a0016570>.
- [119] Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol* 2014;13:1017–28. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70172-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70172-3).
- [120] Peter-Dexel L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev* 2015;19:29–38. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.03.007>.
- [121] Winsky-Sommerer R, de Oliveira P, Loomis S, Wafford K, Dijk D-J, Gilmour G. Disturbances of sleep quality, timing and structure and their relationship with other neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and schizophrenia: insights from studies in patient populations and animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;97:112–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.027>.
- [122] Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:114–26. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>.
- [123] Harand C, Bertran F, Doidy F, Guérolé F, Desgranges B, Eustache F, et al. How aging affects sleep-dependent memory consolidation? *Front Neurol* 2012;3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00008>.
- [124] Rauchs G, Bertran F, Guillery-Girard B, Desgranges B, Kerrouche N, Denise P, et al. Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep* 2004;27:395–401. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.3.395>.
- [125] Wagner U, Gais S, Born J. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem* 2001;8:112–9. <https://doi.org/10.1101/lm.36801>.
- [126] Smith CT, Nixon MR, Nader RS. Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learn Mem* 2004;11:714–9. <https://doi.org/10.1101/lm.74904>.
- [127] Yoo SS, Hu PT, Gujar N, Jolesz FA, Walker MP. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci* 2007;10:385–92. <https://doi.org/10.1038/nn1851>.
- [128] Cousins JN, Sasmita K, Chee MWL. Memory encoding is impaired after multiple nights of partial sleep restriction. *J Sleep Res* 2018;27:138–45. <https://doi.org/10.1111/jsr.12578>.
- [129] Benitez A, Gunstad J. Poor sleep quality diminishes cognitive functioning independent of depression and anxiety in healthy young adults. *Clin Neuropsychol* 2012;26:214–23. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.658439>.
- [130] Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychol Bull* 2010;136:375–89. <https://doi.org/10.1037/a0018883>.
- [131] Ferrarelli F, Kaskie R, Laxminarayan S, Ramakrishnan S, Reifman J, Germain A. An increase in sleep slow waves predicts better working memory performance in healthy individuals. *Neuroimage* 2019;191:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.020>.
- [132] Wilckens KA, Aizenstein HJ, Nofzinger EA, James JA, Hasler BP, Rosario-Rivera BL, et al. The role of non-rapid eye movement slow-wave activity in prefrontal metabolism across young and middle-aged adults. *J Sleep Res* 2016;25:296–306. <https://doi.org/10.1111/jsr.12365>.
- [133] van Oostrom SH, Nooyens ACJ, van Boxtel MPJ, Verschuren WMM. Long sleep duration is associated with lower cognitive function among middle-aged adults – the Doetinchem Cohort Study. *Sleep Med* 2018;41:78–85. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.07.029>.
- [134] Killgore WD, Balkin TJ, Wesensten NJ. Impaired decision making following 49 h of sleep deprivation. *J Sleep Res* 2006;15:7–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00487.x>.
- [135] Anderson C, Platten CR. Sleep deprivation lowers inhibition and enhances impulsivity to negative stimuli. *Behav Brain Res* 2011;217(2):463–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.09.020>.
- [136] Venkatraman V, Chuah YL, Huettel SA, Chee MWL. Sleep deprivation elevates expectation of gains and attenuates response to losses following risky decisions. *Sleep* 2007;30:603–9. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.5.603>.
- [137] Womack SD, Hook JN, Reyna SH, Ramos M. Sleep loss and risk-taking behavior: a review of the literature. *Behav Sleep Med* 2013;11:343–59. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.703628>.
- [138] Maric A, Montvai E, Werth E, Storz M, Leemann J, Weissengruber S, et al. Insufficient sleep: enhanced risk-seeking relates to low local sleep intensity. *Ann Neurol* 2017;82:409–18. <https://doi.org/10.1002/ana.25023>.
- [139] Seelley CJ, Smith CT, MacDonald KJ, Beninger RJ. Ventromedial prefrontal theta activity during rapid eye movement sleep is associated with improved decision-making on the Iowa Gambling Task. *Behav Neurosci* 2016;130:271–80. <https://doi.org/10.1037/bne0000123>.
- [140] Benson K, Cohen M, Zarcone V. REM sleep time and digit span impairment in alcoholics. *J Stud Alcohol* 1978;39:1488–98. <https://doi.org/10.15288/jsa.1978.39.1488>.
- \*[141] Laniepe A, Segobin S, Lannuzel C, Boudehent C, Ritz L, Urso L, et al. Neuropsychological and neuroimaging examinations of self-reported sleep quality in alcohol use disorder with and without Korsakoff's syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2019;43:952–64. <https://doi.org/10.1111/acer.13997>.
- [142] van der Helm E, Gujar N, Walker MP. Sleep deprivation impairs the accurate recognition of human emotions. *Sleep* 2010;33:335–42. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.3.335>.
- [143] Killgore WD, Balkin TJ, Yarnell AM, Capaldi VF. Sleep deprivation impairs recognition of specific emotions. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythm* 2017;3:10–6. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2017.01.001>.
- [144] Macdonald KJ, Cote KA. Sleep physiology predicts memory retention after reactivation. *J Sleep Res* 2016;25:655–63. <https://doi.org/10.1111/jsr.12423>.
- [145] Guadagni V, Burles F, Ferrara M, Iaria G. The effects of sleep deprivation on emotional empathy. *J Sleep Res* 2014;23:657–63. <https://doi.org/10.1111/jsr.12192>.
- [146] Guadagni V, Burles F, Ferrara M, Iaria G. Sleep quality and its association with the insular cortex in emotional empathy. *Eur J Neurosci* 2018;48: 2288–300. <https://doi.org/10.1111/ejn.14124>.
- [147] Alkozei A, Haack M, Skalamera J, Smith R, Satterfield BC, Raikes AC, et al. Chronic sleep restriction affects the association between implicit bias and explicit social decision making. *Sleep Heal* 2018;4:456–62. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2018.07.003>.
- [148] Alkozei A, Killgore WD, Smith R, Dailey NS, Bajaj S, Haack M. Chronic sleep restriction increases negative implicit attitudes toward arab muslims. *Sci Rep* 2017;7:4285. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04585-w>.
- [149] Kolla BP, Mansukhani MP, Biernacka J, Chakravorty S, Karpayak VM. Sleep disturbances in early alcohol recovery: prevalence and associations with clinical characteristics and severity of alcohol consumption. *Drug Alcohol Depend* 2020;206:107655. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107655>.

- [150] Gordon AM, Mendes WB, Prather AA. The social side of sleep: elucidating the links between sleep and social processes. *Curr Dir Psychol Sci* 2017;26:470–5. <https://doi.org/10.1177/0963721417712269>.
- [151] Stoffers D, Moens S, Benjamins J, Van Tol MJ, Penninx BW, Veltman DJ, et al. Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: a neural correlate of insomnia complaints? *Front Neurol* 2012;3:1–7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00105>.
- [152] Killgore WD, Schwab ZJ, Kipman M, DelDonno SR, Weber M. Voxel-based morphometric gray matter correlates of daytime sleepiness. *Neurosci Lett* 2012;518:10–3. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.04.029>.
- [153] Lo JC, Loh KK, Zheng H, Sim SK, Chee MW. Sleep duration and age-related changes in brain structure and cognitive performance. *Sleep* 2014;37:https://doi.org/10.5665/sleep.3832. 821–821.
- [154] Liu C, Kong X, Liu X, Zhou R, Wu B. Long-term total sleep deprivation reduces thalamic gray matter volume in healthy men. *Neuroreport* 2013;1. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000091>.
- [155] Khalsa S, Hale JR, Goldstone A, Wilson RS, Mayhew SD, Bagary M, et al. Habitual sleep durations and subjective sleep quality predict white matter differences in the human brain. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythm* 2017;3:17–25. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2017.03.001>.
- [156] Kocovska D, Cremers LGM, Lysen TS, Luik AI, Ikram MA, Vemooij MW, et al. Sleep complaints and cerebral white matter: a prospective bidirectional study. *J Psychiatr Res* 2019;112:77–82. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.02.002>.
- [157] Ishibashi M, Nakazawa Y, Yokoyama T, Koga Y, Miyahara Y, Hayashida N, et al. Cerebral atrophy and slow wave sleep of abstinent chronic alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 1987;19:325–32. [https://doi.org/10.1016/0376-8718\(87\)90019-6](https://doi.org/10.1016/0376-8718(87)90019-6).
- \*[158] Colrain IM, Sullivan EV, Rohlfing T, Baker FC, Nicholas CL, Padilla ML, et al. Independent contributions of cortical gray matter, aging, sex and alcoholism to K-complex amplitude evoked during sleep. *Sleep* 2011;34:787–95. <https://doi.org/10.5665/SLEEP1050>.
- [159] Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res* 2000;9:335–52. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00225.x>.
- [160] Ben Simon E, Maron-Katz A, Lahav N, Shamir R, Hendler T. Tired and misconnected: a breakdown of brain modularity following sleep deprivation. *Hum Brain Mapp* 2017;38:3300–14. <https://doi.org/10.1002/hbm.23596>.
- [161] Krause AJ, Simon EB, Mander BA, Greer SM, Saletin JM, Goldstein-Pekarski AN, et al. The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:404–18. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.55>.
- [162] Killgore WD. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res* 2010;185:105–29. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5>.
- [163] Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP. The human emotional brain without sleep - a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol* 2007;17. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.007>.
- [164] Ben Simon E, Walker MP. Sleep loss causes social withdrawal and loneliness. *Nat Commun* 2018;9:3146. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05377-0>.
- [165] Liu J, Cai W, Zhao M, Cai W, Sui F, Hou W, et al. Reduced resting-state functional connectivity and sleep impairment in abstinent male alcohol-dependent patients. *Hum Brain Mapp* 2019;40:4941–51. <https://doi.org/10.1002/hbm.24749>.
- [166] Dube J, LaFortune M, Bedetti C, Bouchard M, Franc J, Doyon J, et al. Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *J Neurosci* 2015;35:7795–807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015>.
- [167] Latreille V, Gaubert M, Dube J, Lina J-M, Gagnon J-F, Carrier J. Age-related cortical signatures of human sleep electroencephalography. *Neurobiol Aging* 2019;76:106–14. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.012>.
- [168] Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci* 2013;16:357–64. <https://doi.org/10.1038/nn.3324>.
- [169] Fernandes C, Rocha NBF, Rocha S, Herrera-Solis A, Salas-Pacheco J, Garcia-García F, et al. Detrimental role of prolonged sleep deprivation on adult neurogenesis. *Front Cell Neurosci* 2015;9:140. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00140>.
- [170] Cortese BM, Mitchell TR, Galloway MP, Prevost KE, Fang J, Moore GJ, et al. Region-specific alteration in brain glutamate: possible relationship to risk-taking behavior. *Physiol Behav* 2010;99:445–50. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.12.005>.
- [171] Dash MB, Douglas CL, Vyazovskiy VV, Cirelli C, Tononi G. Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking states. *J Neurosci* 2009;29:620–9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5486-08.2009>.
- [172] Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatr* 2016;80:40–52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.014>.
- [173] Villafuerte G, Miguel-Puga A, Murillo Rodríguez E, Machado S, Manjarrez E, Arias-Carrión O. Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: a systematic review. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:1–15. <https://doi.org/10.1155/2015/234952>.
- [174] Miller MB, DiBello AM, Lust SA, Meisel MK, Carey KB. Impulsive personality traits and alcohol use: does sleeping help with thinking? *Psychol Addict Behav* 2017;31:46–53. <https://doi.org/10.1037/adb0000241>.
- [175] Hasler BP, Soehner AM, Clark DB. Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder. *Alcohol* 2015;49:377–87. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.06.010>.
- [176] Chung SS, Joung KH. Risk factors related to binge drinking. *J Sch Nurs* 2019;35:367–77. <https://doi.org/10.1177/1059840518785439>.
- [177] Popovici I, French MT. Binge drinking and sleep problems among young adults. *Drug Alcohol Depend* 2013;132:207–15. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.02.001>.
- [178] Hasler BP, Pedersen SL. Sleep and circadian risk factors for alcohol problems: a brief overview and proposed mechanisms. *Curr Opin Psychol* 2020;34:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.09.005>.
- [179] Perry CJ. Cognitive decline and recovery in alcohol abuse. *J Mol Neurosci* 2016;60:383–9. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0798-4>.
- \*[180] Brower KJ. Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Med Rev* 2003;7:523–39. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)90005-0](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)90005-0).
- [181] Conroy DA, Todd Arnett J, Brower KJ, Strobbe S, Consens F, Hoffmann R, et al. Perception of sleep in recovering alcohol-dependent patients with insomnia: relationship with future drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:1992–9. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00245.x>.
- [182] Clark CP, Gillin JC, Golshan S, Demodena A, Smith TL, Danowski S, et al. Increased REM sleep density at admission predicts relapse by three months in primary alcoholics with a lifetime diagnosis of secondary depression. *Biol Psychiatr* 1998;43:601–7. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00457-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00457-5).
- [183] He S, Brooks AT, Kampman KM, Chakravorty S. The relationship between alcohol craving and insomnia symptoms in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Alcohol* 2019;54:287–94. <https://doi.org/10.1093/alcalag/29>.
- [184] McHugh R. Alcohol use disorder and depressive disorders. *Alcohol Res Curr Rev* 2019;40. <https://doi.org/10.35946/arczv40.1.01>.
- [185] Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and persistent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatr* 2004;61:807–16. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.8.807>.
- [186] Hasin D, Liu X, Nunes E, McCloud S, Samet S, Endicott J. Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. *Arch Gen Psychiatr* 2002;59:375. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.4.375>.
- [187] Flannery BA, Volpicelli JR, Pettinati HM. Psychometric properties of the Penn alcohol craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1289–95. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1999.tb04349.x>.
- [188] Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EA, Zucker RA, Greden JF. Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *Am J Psychiatr* 2001;158:399–404. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.3.399>.
- [189] Brooks AT, Krumlau M, Beck KH, Fryer CS, Yang L, Ramchandani VA, et al. A mixed methods examination of sleep throughout the alcohol recovery process grounded in the social cognitive theory: the role of self-efficacy and craving. *Health Educ Behav* 2019;46:126–36. <https://doi.org/10.1177/1090198118757820>.
- [190] Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:339–49. <https://doi.org/10.1038/nrn808>.
- [191] Valentino RJ, Volkow ND. Drugs, sleep, and the addicted brain. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:3–5. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0465-x>.
- [192] Fein G, Bachman L, Fisher S, Davenport L. Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *West J Med* 1990;152:531–7.
- [193] Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487–504.
- [194] Ritterband LM, Thorndike FP, Gonder-Frederick LA, Magee JC, Bailey ET, Saylor DK, et al. Efficacy of an internet-based behavioral intervention for adults with insomnia. *Arch Gen Psychiatr* 2009;66:692–8. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.66>.
- [195] Espie CA, Kyle SD, Williams C, Ong JC, Douglas NJ, Hames P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of online cognitive behavioral therapy for chronic insomnia disorder delivered via an automated media-rich web application. *Sleep* 2012;35:769–81. <https://doi.org/10.5665/sleep.1872>.
- [196] Zachariae R, Lyby MS, Ritterband LM, O'Toole MS. Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2016;30:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.10.004>.

- [197] Horsch CHG, Lancee J, Griffioen-Both F, Spruit S, Fitrianie S, Neerinx MA, et al. Mobile phone-delivered cognitive behavioral therapy for insomnia: a randomized waitlist controlled trial. *J Med Internet Res* 2017;19:e70. <https://doi.org/10.2196/jmir.6524>.
- [198] Geoffroy PA, Lejoyeux M, Rolland B. Management of insomnia in alcohol use disorder. *Expet Opin Pharmacother* 2020;21:297–306. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1705279>.
- [199] Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:70–7. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11950>.
- [200] Cheng YC, Huang YC, Huang WL. Gabapentinoids for treatment of alcohol use disorder: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2020:e2751. <https://doi.org/10.1002/hup.2751>. Jul 15.
- [201] Kredlow MA, Capozzoli MC, Hearon BA, Calkins AW, Otto MW. The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *J Behav Med* 2015;38:427–49. <https://doi.org/10.1007/s10865-015-9617-6>.
- [202] Lederman O, Ward PB, Firth J, Maloney C, Carney R, Vancampfort D, et al. Does exercise improve sleep quality in individuals with mental illness? A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2019;109:96–106. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.004>.
- [203] Garcia AN, Salloum IM. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: a focused review. *Am J Addict* 2015;24:590–8. <https://doi.org/10.1111/ajad.12291>.
- [204] Feinn R, Tennen H, Kranzler HR. Psychometric properties of the short index of problems as a measure of recent alcohol-related problems. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1436–41. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000087582.44674.AF>.
- [205] Turner NE, Annis HM, Sklar SM. Measurement of antecedents to drug and alcohol use: psychometric properties of the Inventory of Drug-Taking Situations (IDTS). *Behav Res Ther* 1997;35:465–83. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(96\)00119-2](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(96)00119-2).

## IV. QUALITÉ DE VIE

### 1. Intérêt clinique de l'utilisation du concept

La qualité de vie est un concept qui concerne différents domaines de fonctionnement, s'applique à plusieurs champs et correspond au vécu subjectif de chaque individu. Depuis les années 60 (Elkinton, 1966), la qualité de vie a pris une place cruciale dans les systèmes de soin, et ce pour de nombreuses raisons. Tout d'abord, les traitements médicaux ont permis un allongement de la durée de vie des patients parfois au détriment de leur qualité de vie, ou parfois l'inverse, c'est-à-dire que ces traitements pouvaient améliorer la qualité de vie sans pour autant allonger la durée de vie (Kaplan & Bush, 1982). Ensuite, le système de santé s'est pendant longtemps principalement préoccupé du taux de mortalité (reflétant « la quantité de vie »). Toutefois, ce dernier n'est plus considéré comme un critère pertinent pour mesurer l'état de santé de la population (Bergner, 1985). Finalement, la nécessité d'aller au-delà des mesures objectives et/ou quantitatives (telles que la morbidité, le fonctionnement biologique...) (Spitzer, 1987; Ware, 1995; Wenger et al., 1984) et de considérer les individus comme des êtres actifs et intégrés (Nordenfelt, 1993) a confirmé l'intérêt d'intégrer des mesures comme la qualité de vie. L'accent n'est plus seulement mis sur le diagnostic d'une maladie, mais également sur la santé, le fonctionnement et le bien-être du patient (Greenfield & Nelson, 1992). En effet, l'organisation mondiale de la santé (OMS) définit, dès 1946, la santé comme « un état de complet bien-être physique, mental et social ». La santé n'est donc plus considérée comme une absence de diagnostic, et les critères subjectifs/ qualitatifs tels que l'alliance thérapeutique, la satisfaction du patient, la sévérité perçue du trouble et la qualité de vie commencent à avoir une place très importante dans les soins.

## **2. Définitions et évaluation de la qualité de vie : vers un changement de paradigme ?**

De manière générale, il existe dans la littérature deux types de mesures pour évaluer la qualité de vie : la qualité de vie globale (QDV) et la qualité de vie liée à la santé (QDVs) (Aaronson, 1988), l'utilisation du terme QDV ayant précédé celui de QDVs. Parmi les échelles qui évaluent la QDVs, certaines sont utilisables dans toutes les pathologies, elles sont donc dites génériques tandis que d'autres sont dites spécifiques car elles s'appliquent à une pathologie ou à un problème de santé en particulier.

### **2.1 Qualité de vie globale (QDV)**

La QDV est un concept difficile à définir et qui inclut plusieurs dimensions : le bien être subjectif, les attentes de l'individu ou encore ses besoins (Bowling, 2005). Une définition générale et très répandue dans la littérature scientifique a été proposée par l'OMS en 1984. Elle présente la qualité de vie comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes » (World Health Organization, 1984). A partir de cette définition, il apparaît que la QDV représente un idéal propre à chacun. Il est par conséquent très difficile de comparer les individus entre eux sur la base de ce type de définition. Les travaux scientifiques ont effectivement montré que la QDV n'est pas recommandée pour évaluer l'efficacité d'une intervention (European Medicines Agency, 2005). De plus, elle est très peu sensible au changement (Leplège, 2011). Parmi les échelles les plus répandues mesurant la QDV, on retrouve la World Health Organization Quality of Life scale – BREF (The Whoqol Group, 1998). La WHOQOL-BREF est un auto-questionnaire abrégé de sa forme initiale la WHOQOL-100. La WHOQOL-BREF a été traduite en 18 langues et comprend 26 items. L'échelle explore 4 domaines : la santé physique, le bien être psychique, les relations sociales et l'environnement.

## **2.2 Qualité de vie liée à la santé (QDVs)**

La QDVs est un concept qui est né du besoin de définir la qualité de vie dans le contexte des recherches biomédicales (Levola et al., 2014). Elle explore la perception de l'impact d'une maladie ou d'un problème de santé sur la vie des patients concernés (Leplège, 2011). Plus précisément, la QDVs se définit comme « la perception subjective qu'a le patient de l'impact de sa maladie et son traitement sur sa vie quotidienne, aux plans physiques, psychologiques, de son fonctionnement social et de son bien-être » (European Medicines Agency, 2005). La QDVs est donc constituée de 4 composantes : l'état physique, le fonctionnement psychologique, le fonctionnement social et le bien-être.

La mesure de la QDVs est devenue primordiale tant en recherche qu'en clinique (Ninot, 2012). Contrairement à la QDV, la QDVs est reconnue comme une mesure pertinente pour évaluer l'efficacité d'un traitement dans les maladies chroniques (Luquiens et al., 2015 ; Ninot, 2014) et plus sensible au changement au fil du temps (Luquiens et al., 2015a) . Comme pour la QDV, les auto-questionnaires sont utilisés pour mesurer la QDVs. Parmi ces auto-questionnaires, on retrouve l'EuroQol Five Dimensions scale (EQ5D; EuroQol Group, 1990) et la Short Form-36 (SF-36; Stewart & Ware, 1992; Ware, 1990). L'EQ-5D et la SF-36 sont des outils génériques, c'est-à-dire non-spécifiques à une pathologie en particulier, elles peuvent par conséquent être administrées à des patients ayant différents problèmes de santé.

L'EQ-5D a pour objectif d'évaluer l'impact de l'état de santé sur la qualité de vie à travers 5 dimensions : La mobilité (e.g je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied), l'autonomie de la personne (e.g je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi), les activités courantes (e.g je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes), les douleurs/la gêne (e.g je n'ai ni douleurs ni gêne) et l'anxiété/dépression (je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)). Chaque dimension comprend 5 items et chaque item comporte 3 niveaux de

réponse : « pas de problèmes », « quelques problèmes » et « problèmes majeurs ». Plus le score total des dimensions est élevé, moindre est la QDVs. L'EQ-5D est composé également d'une échelle visuelle analogique (EQ-5D VAS) qui permet au sujet d'auto-évaluer son état de santé sur une échelle allant de 0 à 100, 100 reflétant le meilleur état de santé possible. L'EQ-5D présente de bonnes propriétés psychométriques en population générale, mais seulement une faible sensibilité aux changements dans le TUAL (Günther et al., 2008).

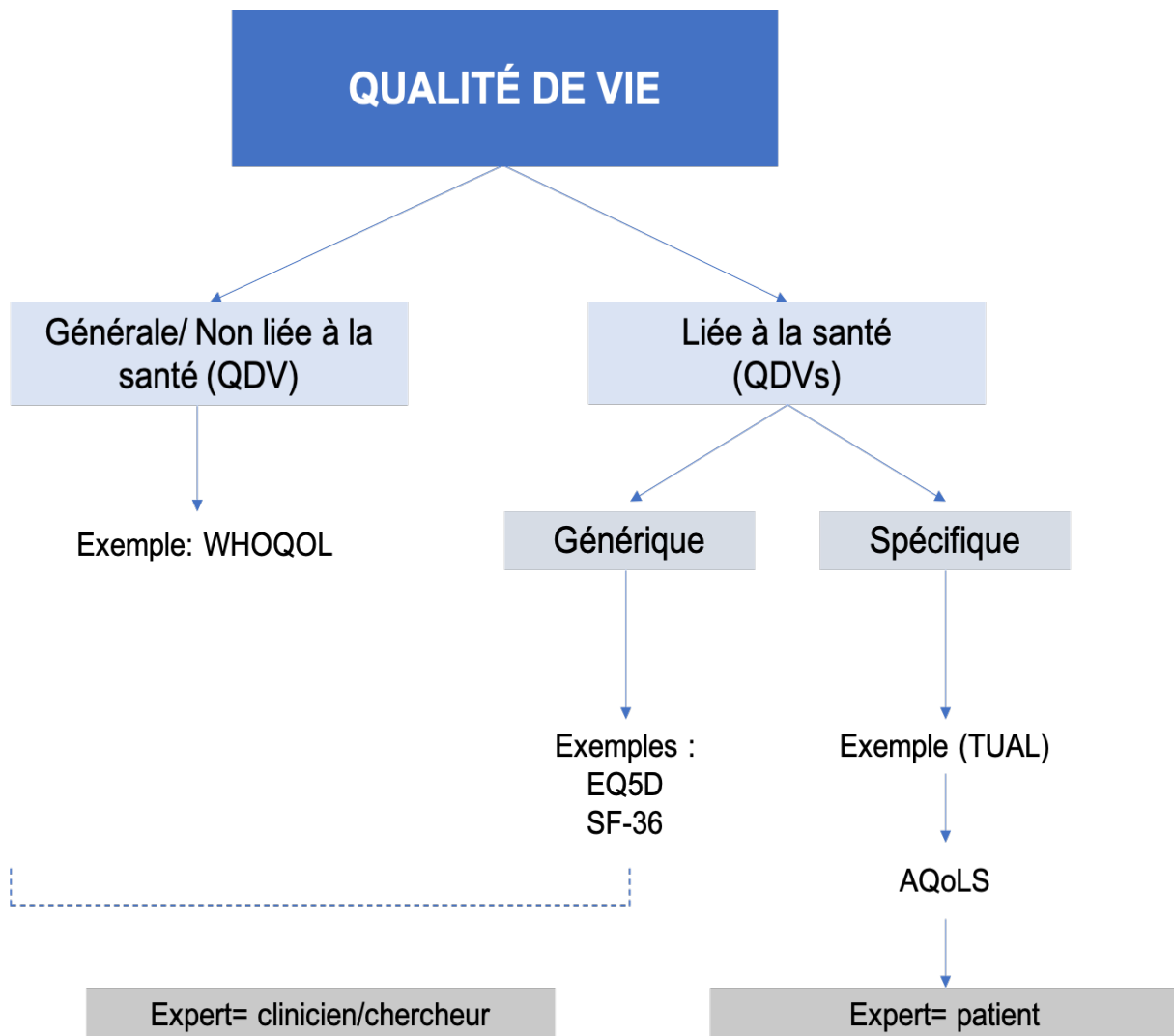
La SF-36 est un auto-questionnaire validé qui comporte 36 questions explorant 9 dimensions : le fonctionnement physique, les limitations liées à la santé physique, les douleurs, la santé perçue, la vitalité, le fonctionnement ou bien-être social, les limitations liées à la santé psychique, la santé psychique et l'évolution de la santé perçue. Pour chaque dimension, les scores vont de 0 à 100 et plus les scores sont élevés, meilleure est la QDVs. Les analyses de composantes ont montré que le SF-36 mesure en effet deux composantes différentes représentées par un score résumé : la composante physique (qui comprend les 4 premières dimensions) et la composante mentale (comprenant les 4 suivantes). La dernière dimension (évolution de la santé perçue) ne fait pas parti des scores résumés. Pour chacune des 9 dimensions, les scores vont de 0 à 100 et plus les scores sont élevés, meilleure est la QDVs. La SF-36 propose 3 versions : les deux premières destinées au patient (version normale ou version pour situation aiguë qui concerne uniquement les problèmes rencontrés lors de la dernière semaine) et la dernière destinée à un proche du patient (hétéro-questionnaire). Enfin, la SF-36 a été validée chez des patients TUAL et est caractérisée par de bonnes propriétés psychométriques en population générale (Daeppen et al., 1998).

Bien que de la QDV et la QDVs renvoient à des notions différentes, comme indiqué ci-dessus, ces deux concepts sont souvent utilisés de manière interchangeable, menant ainsi quelques fois à des confusions (Karimi & Brazier, 2016). Concernant les échelles EQ5D et SF-



36, elles sont décrites de manière très variable dans la littérature, parfois comme des mesures de la QDV (Hill et al., 2010; Kalantar-Zadeh et al., 2001; Schrag et al., 2000) et parfois comme des mesures de la QDVs (Brazier et al., 2002; Makai et al., 2014). Cette interchangeabilité est due, potentiellement, au fait qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la définition de ces deux concepts.

La **figure 12** résume les types de mesure de la qualité de vie avec des exemples d'échelles dans chaque cas de figure.



*Figure 12. Présentation et caractéristiques de quelques échelles évaluant la qualité de vie générale (non liée à la santé) et liée à la santé.*

### **3. Qualité de vie dans le TUAL**

#### **3.1 Limites des mesures classiques de l'efficacité du traitement**

Dans la pratique médicale, il existe des critères utilisés dans les essais cliniques pour mesurer l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention. En addictologie, ces critères reposent généralement sur des aspects tels que la quantité d'alcool consommée et le nombre de jours d'abstinence (Allen, 2003). L'étude de l'efficacité des interventions est donc souvent basée sur des critères purement quantitatifs et très stricts. Ce principe pose beaucoup de problèmes dans la prise en charge des patients, notamment en alcoologie, car (i) une proportion non négligeable de patients TUAL déclare ne pas se sentir prêts à arrêter définitivement les consommations d'alcool, (ii) ces critères ne reflètent pas les changements observés chez les patients qui présentent un tableau complexe, non linéaire et qui peuvent présenter des consommations assez fluctuantes au fil du temps (Zywiak et al., 2011), (iii) même après une longue période d'abstinence, le risque de rechute reste toujours très important (Jin et al., 1998). Par ailleurs, le TUAL est considéré comme une pathologie complexe qui affecte non seulement la sphère médicale également les sphères psychologiques et sociales (Alcohol and Public Policy Group, 2010).

La pratique addictologique actuelle repose sur la stratégie de réduction des risques/de la consommation qui s'avère être un objectif plus approprié, pour le patient et pour le clinicien. Comme abordé lors de la partie I, l'avènement du DSM-5 a permis de passer de critères catégoriels binaires à un diagnostic le long d'un continuum qui se caractérise par un degré de sévérité reflétant ainsi l'hétérogénéité qui caractérise cette population. Dans ce contexte, l'application de ces nouvelles stratégies paraît très importante dans la personnalisation des soins et l'adaptation des objectifs de traitement.

### 3.2 QDVs dans le TUAL

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la QDVs apparaît comme une mesure pertinente de l'effet thérapeutique d'une intervention ou d'un traitement. Si les échelles de QDVs génériques sont nombreuses et utilisables dans plusieurs pathologies, Reaney et al., (2008) ont souligné le manque d'échelles spécifiques évaluant la QDVs chez les patients TUAL. Ces auteurs ont identifié les domaines les plus importants de la QDVs dans le cadre du TUAL et qui seraient intéressants à explorer chez ces patients (**Figure 13**).



Figure 13. Aspects de la qualité de vie liée à la santé susceptibles d'être affectés par le TUAL.

Adapté de Reaney et al., 2008.

Par la suite, un travail de revue systématique de littérature a été mené par Luquiens et al. (2012) afin de synthétiser les études utilisant des outils mesurant la QDVs chez les patients TUAL. Cette revue a confirmé qu'il n'existait pas d'instrument de QDVs spécifique aux patients présentant un TUAL et que les échelles les plus utilisées étaient génériques. A vrai dire, une seule échelle mesurant la QDVs spécifique des patients TUAL était disponible : l'échelle

AlQoL-9 (Malet et al., 2006) développée à partir d'une autre échelle plus générique (SF-36) en éliminant les items pas ou peu pertinents. La revue de la littérature de Luquiens et al. (2012) a également montré que certains essais ne retrouvaient pas d'amélioration en termes de QDVs, bien que les interventions aient été jugées efficaces sur la base de critères objectifs comme par exemple la quantité d'alcool consommée. Les auteurs ont émis l'hypothèse que, du fait de leur manque de précision et de pertinence, les échelles génériques de QDVs n'étaient pas optimales. De plus, ces échelles étaient toutes générées par des experts (cliniciens, chercheurs...) sans prise en compte de l'avis du patient et de sa propre perception de l'impact qu'a l'alcool sur sa QDVs. Ceci va à l'encontre des recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) sur le développement d'instruments centrés sur le patient (« Patients-Reported-Outcomes, PRO ») qui se rapprochent le plus possible des préoccupations des patients. En effet, les instruments de type PRO ont pour objectif de faire participer le patient au développement des outils d'évaluations ainsi qu'à la génération même des items (FDA, 2009 ; Patel, 2012). Les approches centrées sur le patient requièrent non seulement d'inclure le patient dans les évaluations et décisions en relation avec sa prise en charge, mais aussi de le reconnaître en tant qu'expert de son état de santé (Mullin, 2012). Par ailleurs, les échelles de type PRO sont pertinentes d'un point de vue clinique puisque de nombreux travaux ont montré que le TUAL représente l'un des troubles psychiatriques les plus stigmatisés (Andersen & Davidson, 1996; Stuart, 2012). Cette stigmatisation peut provenir aussi bien de la population générale que des équipes de soins (Konkolý Thege et al., 2015; Luquiens et al., 2011; Peele, 1987; Ronzani et al., 2009) qui ne seraient donc pas les plus à même de construire des échelles de QDV.

Sur la base de ces constats, Luquiens et al ont créé et validé une échelle de QDVs spécifique aux patients TUAL : Alcohol Quality of Life Scale (AQoLS). Le but était de générer un questionnaire spécifique, de type PRO, prenant donc en considération l'avis ainsi que la contribution du patient en le mettant au cœur même de la génération des items (Luquiens et al.,

2015, 2016).

### **3.3 L'échelle AQoLS**

AQoLS est un auto-questionnaire mesurant spécifiquement la QDVs des patients TUAL. Cette échelle évalue l'impact négatif de la relation à l'alcool sur la QDVs (ANNEXE II : AQoLS). Il s'agit d'une échelle de type PRO puisqu'elle a été développée en impliquant des patients et en utilisant leurs propres mots dans la génération des items. Ces patients avaient la particularité de présenter des profils de consommation différents afin de refléter la diversité des profils de cette population clinique.

L'échelle est composée de 34 items pour lesquels les patients sont invités à indiquer leur niveau d'accord sur une échelle de 4 points (0 = pas du tout, 1= un peu, 2= beaucoup, 3= énormément). Elle mesure 7 dimensions : activités, relations avec les autres, conditions de vie, émotions négatives, estime de soi, perte de contrôle et sommeil. Les dimensions « perte de contrôle » et « estime de soi », proposées par les patients, sont novatrices car elles n'avaient jamais été incluses dans un instrument utilisé précédemment pour évaluer la QDVs dans le TUAL. La perte de contrôle, qui se traduit souvent par de l'impulsivité, est d'une grande importance clinique, il s'agit généralement du symptôme qui caractérise l'addiction au premier plan. D'un point de vue cognitif, elle est considérée comme la fonction la plus altérée (Gan et al., 2014; Wilcox et al., 2014). Par ailleurs, en comparaison aux sujets sains, les patients TUAL ont une plus faible estime de soi (Tikka et al., 2014) et sont capables de l'identifier comme facteur ayant un impact sur leur QDVs.

L'échelle AQoLS porte sur les quatre dernières semaines, et interroge les patients TUAL qu'ils soient en période de consommation active ou en abstinence récente. Afin de limiter le biais de désirabilité sociale, il est recommandé de laisser le patient remplir seul le questionnaire. Dans le but de limiter le risque d'items culturo-dépendants et/ou difficilement

traductibles, l'échelle AQoLS a été développée simultanément de façon bilingue (anglais et français). Elle a ensuite été traduite et adaptée en japonais, chinois, coréen et allemand. Les propriétés psychométriques de l'échelle sont excellentes : la consistance interne (ou l'homogénéité) mesurée par le coefficient alpha de Cronbach est de 0.96 et la validité de construit évaluée en examinant les corrélations avec la SF-36 et l'EQ-5D est significative (Luquiens et al., 2016).

#### **4. Substrats cérébraux de la QDV/QDVs**

Comme évoqué dans le chapitre II, le TUAL est une pathologie caractérisée par des altérations cérébrales variables d'un patient à l'autre et qui impactent aussi bien la SG que la SB. Il semble très intéressant de pouvoir examiner le retentissement de ces altérations cérébrales sur la QDV/QDVs, afin de mieux prendre en charge les patients.

##### **4.1 Substrats cérébraux de la QDV dans différentes pathologies**

Avant d'aborder le versant pathologique, il convient de regarder les substrats cérébraux de la QDV/QDVs dans un cadre « normal ». A cet effet, Takeuchi et ses collaborateurs (2014) ont étudié les corrélats neuro-anatomiques de la QDV chez de jeunes volontaires sains. Des corrélations négatives entre la QDV et le volume de la SG dans le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur ont été mises en évidence. Les auteurs concluent qu'étant donné que ces régions sont associées au traitement des émotions négatives telle que la peur ou la colère, leur diminution volumétrique conduit à une altération de la QDV chez les jeunes volontaires sains. Une autre étude, menée cette fois dans le contexte du vieillissement, a rapporté une association entre la QDV et le volume de la SG dans les régions cingulaires, préfrontales et orbito frontales et dans l'insula (Hahm et al., 2019 ; Elderkin-Thompson et al., 2008).

Dans le cadre de pathologies psychiatriques ou neurologiques, des études ont exploré les liens entre QDV/QDVs et atteintes structurales de la substance grise. Ainsi, chez des patients

souffrant de schizophrénie, une étude s'intéressant à l'association entre les atteintes structurales et la QDV évaluée par une échelle spécifique à la pathologie a révélé que la dimension motivation/ énergie (Ubukata et al., 2013) était négativement corrélée au volume des régions frontales supérieures, du gyrus parahippocampique gauche et du gyrus temporal inférieur. Par ailleurs, la dimension psychosociale était négativement associée au volume du cortex préfrontal dorsal. Les auteurs concluent que les régions cérébrales associées à une altération de la QDV chez les patients atteints de schizophrénie correspondent à celles associées à l'altération de la cognition sociale.

Dans le cadre de la dépression, une étude menée par Elderkin-Thompson et ses collègues (2008) a montré que la QDV (évaluée par le questionnaire SF-36) était associée à des atteintes de la SG et de la SB. En effet, ces auteurs ont montré que les atteintes volumétriques de SB étaient associées à la dimension « vitalité » et que les atteintes de la SG étaient associées à la dimension « santé perçue ». Perez et al. (2017) ont réalisé la même étude dans le cadre de troubles neurologiques fonctionnels, en se basant sur le questionnaire SF-36 pour évaluer la QDV. Ces auteurs ont montré que la composante physique était associée à une diminution du volume de l'insula gauche chez les patients par rapport au groupe contrôle, tandis que la composante psychique était associée à une augmentation volumétrique de l'amygdale droite chez les patients.

En résumé, les études investigant les substrats cérébraux de la QDV/QDVs sont, de manière générale, très peu nombreuses. Il s'agit en effet d'un champ de recherche relativement récent. Néanmoins, les travaux mettent en évidence des régions principalement frontales, cingulaires et insulaires (Elderkin-Thompson et al., 2008 ; Faget-Aigus et al., 2015 ; Perez et al., 2017 ; Takeuchi et al., 2014). De manière très intéressante, les données de la littérature montrent que ces régions sont atteintes dans le TUAL (Li et al., 2021, pour revue).

#### **4.2 Substrats cérébraux de la QDV dans le TUAL**

Dans le TUAL, aucune étude n'a évalué les relations entre la QDV/QDVs et le fonctionnement ou la structure du cerveau. Il nous semble donc important d'analyser ces liens et d'investiguer plus précisément les relations entre les domaines qui constituent la QDVs dans le TUAL, à travers l'échelle développée spécifiquement pour cette population (AQoLS), et les atteintes cérébrales structurales (volume de SG et intégrité des faisceaux de la SB). L'objectif est d'identifier d'éventuels substrats cérébraux de la QDVs, de voir le retentissement des atteintes cérébrales sur cette dernière, tout cela dans le but de mieux prendre en charge les patients.

#### **5. Déterminants de la QDV/QDVs**

La QDV (initialement) et la QDVs (par la suite) étant considérées comme une mesure pertinente de l'efficacité d'un traitement, il est crucial de comprendre et d'identifier leurs déterminants. Des recherches ont été menées dans plusieurs pathologies, telles que la sclérose en plaques (SEP) (Buhse et al., 2014; Lamargue Hamel et al., 2015), la démence (Scaravilli et al., 2003), les cancers (Quinten et al., 2015), les troubles bipolaires (Kim et al., 2013; Victor et al., 2011) et le TUAL (Daeppen et al., 2014; Foster et al., 2000; Lahmek et al., 2009; Levola et al., 2014; Malet et al., 2006; Morgan et al., 2004; Nogueira & Rodríguez-Míguez, 2015). Les auteurs ont identifié plusieurs catégories de déterminants : démographiques, cognitifs et cliniques (**Figure 14**).



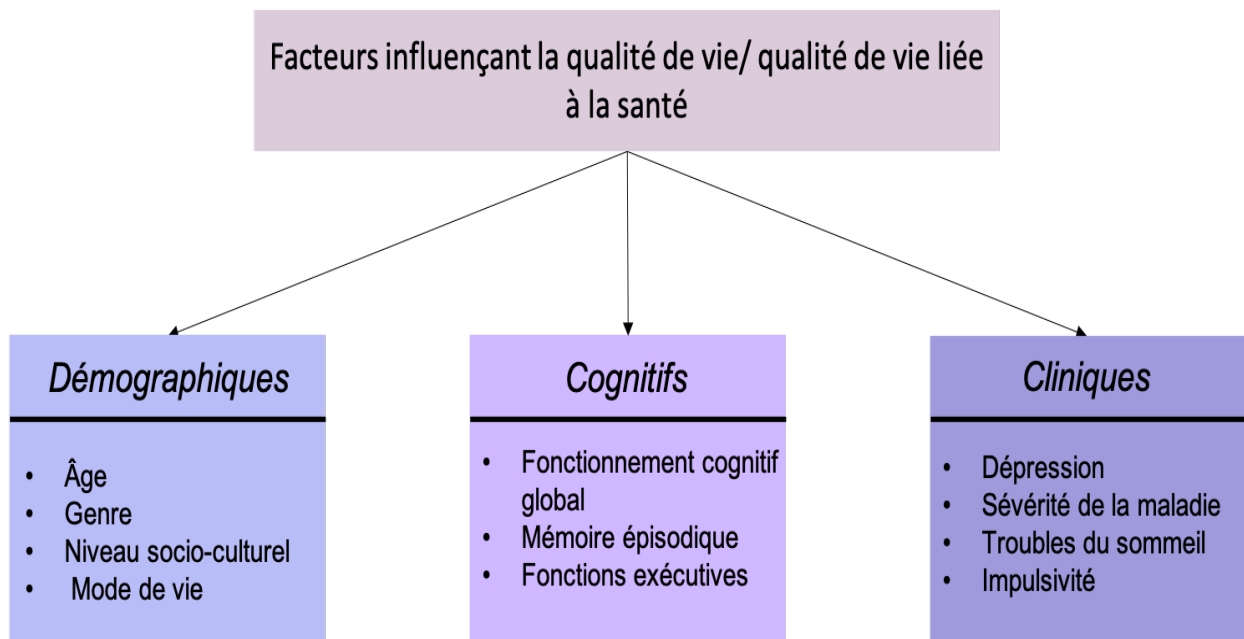


Figure 14. Déterminants de la qualité de vie/ qualité de vie liée à la santé dans plusieurs pathologies.

Étant donné que le seul outil PRO spécifique de la QDVs dans le TUAL est relativement récent, la partie qui suit va traiter essentiellement des facteurs liés à la QDV ainsi que la QDVs générique.

#### 4.1 Variables démographiques

La QDV et la QDVs semblent toutes les deux être étroitement liées à un ensemble de facteurs démographiques. En effet, l'avancée en âge (Lahmek et al., 2009), le fait d'être de sexe féminin (Foster et al., 2000; Lahmek et al., 2009; Malet et al., 2006; Morgan et al., 2004) et d'avoir un faible niveau d'éducation (Morgan et al., 2004) semble avoir un impact négatif sur la QDV/QDVs des patients TUAL. Cependant, ces liens ne sont pas retrouvés dans l'ensemble des travaux (voir par exemple Manning et al., 2012). Une étude récente a montré que le mode de vie (vivre seul ou accompagné) jouerait également un rôle très important dans la QDV des patients TUAL (Nogueira & Rodríguez-Míguez, 2015). Ainsi, le fait de vivre seul est associé à

une altération de la QDV dans cette population.

## **4.2 Variables cognitives**

Les relations entre le fonctionnement cognitif et la QDV/QDVs ont été investiguées dans plusieurs pathologies telles que la maladie d'Alzheimer ou le Mild Cognitive Impairment (MCI) (Stites et al., 2018), la maladie de Huntington, la sclérose en plaques (SEP) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (Mitchell et al., 2010, pour revue). Les mesures cognitives concernaient essentiellement le fonctionnement cognitif global, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives. Les études ont ainsi montré que plus les patients présentaient des troubles cognitifs, plus leur QDV/QDVs était altérée (Croyle et al., 2001; Cutajar et al., 2000; Hochstenbach et al., 2001; Kauhanen et al., 2000; Klepac et al., 2008; Kwa et al., 1996; Schrag et al., 2000; Shawaryn et al., 2002). A notre connaissance, aucune étude n'a exploré les liens entre troubles cognitifs et QDV/QDVs dans le TUAL.

## **4.3 Variables cliniques**

### ***4.3.1 Facteurs psycho-affectifs***

La dépression semble jouer un rôle déterminant dans la qualité de vie des patients ayant présenté un AVC (Kauhanen et al., 2000; Wan-Fei et al., 2017), même longtemps après l'AVC (Sturm et al., 2004). Une autre étude réalisée dans la même pathologie a montré que l'anxiété, indépendamment de la dépression, aurait également des effets négatifs sur la QDVs des patients (Tang et al., 2013). Dans le cadre du TUAL, plusieurs études montrent les liens qu'entretiennent la QDV/QDVs des patients et les facteurs psycho-affectifs (Saatcioglu et al., 2008), principalement la dépression (McHugh & Weiss, 2019 pour revue) et l'anxiété (Anker & Kushner, 2019 pour revue) qui augmenteraient la sévérité des problèmes associés au TUAL.

### ***4.3.2 Sommeil***

En population générale, les études s'accordent pour dire que les problèmes de sommeil

altèrent la QDV (Hinz et al., 2017) et la QDVs (Darchia et al., 2018; Lo & Lee, 2012). Un certain nombre d'études retrouvent également ces liens dans différentes pathologies. Par exemple, Tabrizi & Radfar (2015) ont retrouvé une association entre la qualité de sommeil des patients présentant une SEP et leur QDV. Le sommeil serait aussi un facteur important de QDV chez les patients TUAL (Roehrs & Roth, 2008; Foster et al., 1998). Comme mentionné précédemment, les patients TUAL sont caractérisés par des comorbidités psychiatriques fréquentes, elles-mêmes associées à des troubles du sommeil ayant tout particulièrement un impact négatif sur la QDV des patients TUAL de sexe féminin (Peters et al., 2003).

#### ***4.3.3 Histoire d'alcoolisation***

Certains chercheurs ont investigué les liens que peut entretenir la QDV/QDVs avec les variables directement liées à la pathologie elle-même. Dans le cadre du TUAL, la sévérité du trouble d'usage (Daepfen et al., 1998) a été identifiée comme variable directement liée à l'altération de la QDV des patients. De plus, l'âge du début du TUAL était également un facteur très important expliquant l'altération de cette dernière (Fischer et al., 2015; Solomon et al., 2018).

Parallèlement à ces déterminants démographiques, cognitifs et cliniques, l'impulsivité peut également jouer un rôle crucial dans le TUAL et ses liens avec la QDV/QDVs ont été étudiés dans de nombreuses pathologies. L'impulsivité fera donc l'objet du chapitre suivant.

## Résumé

La qualité de vie liée à la santé (QDVs) est un concept relativement récent qui explore la qualité de vie dans un contexte lié à une pathologie ou à un problème de santé. La QDVs est considérée comme une mesure importante de l'efficacité d'un traitement dans le cadre de nombreuses pathologies et notamment dans le TUAL.

Les études s'accordent à dire que la QDV/QDVs est altérée dans de nombreuses pathologies et notamment chez les patients TUAL. Les substrats cérébraux de la QDV n'ont jamais été explorés dans le TUAL, alors même que les patients TUAL présentent des atteintes de régions cérébrales ayant été montrées comme liées à la QDV dans d'autres pathologies.

Certains travaux ont cherché à explorer les facteurs associés à cette altération et montrent l'implication de variables démographiques, cognitives et cliniques. Toutefois, dans le TUAL, aucune étude n'a exploré ces facteurs en utilisant le seul outil PRO et spécifique des patients TUAL qui existe. Cliniquement, une identification des facteurs associés à l'altération de la QDVs grâce à un tel outil serait très pertinent, car cela permettrait de les cibler comme objectif pour améliorer l'efficacité de la prise en charge.

## V. IMPULSIVITÉ

L'impulsivité est un concept clé dans le TUAL. En effet, comme nous l'avons évoqué dans les chapitres II et III, la plupart des patients TUAL ont des troubles du sommeil conjointement à des altérations cérébrales et cognitives. Ces altérations peuvent donner lieu à des atteintes exécutives favorisant la désinhibition qui mènerait elle-même à une exacerbation de l'impulsivité. L'impulsivité joue un rôle non négligeable dans la rechute et peut impacter la QDV/QDVs des patients et par conséquent leur prise en charge. Dans ce chapitre, nous présenterons le concept d'impulsivité, ses approches, ses modèles théoriques et méthodes d'évaluation. Nous aborderons ensuite les liens entre impulsivité TUAL et QDV et terminerons par la question des liens de l'impulsivité et le sommeil dans le TUAL.

### 1. Approches et définitions

Plusieurs approches ont tenté de définir et d'explorer le construit complexe et multidimensionnel - dont les différentes facettes sont sous tendues par des mécanismes psychologiques bien distincts (Dawe & Loxton, 2004 ; Enticott & Ogloff, 2006) - qu'est l'impulsivité. L'impulsivité est ainsi parfois étudiée via l'approche de l'activation physiologique (Eysenck et al., 1985), les théories de l'apprentissage (Newman et al., 1985), la neurobiologie (Stein et al., 1993) ou les théories du traitement de l'information (Dickman, 1990). Ces différentes conceptualisations ont en commun de chercher à identifier les processus fonctionnels neurobiologiques ainsi que les structures qui sont impliqués dans les comportements impulsifs. Une autre approche envisage l'impulsivité en tant que dimension de la personnalité et propose donc de l'évaluer à l'aide d'outils psychométriques, d'échelles et de questionnaire cliniques qui seront détaillés plus loin dans le document.

Il est aussi important de noter que certains auteurs distinguent l'impulsivité

fonctionnelle qui correspond à une réponse rapide adaptée à une demande urgente (souvent avec des conséquences positives) et l'impulsivité dysfonctionnelle qui correspond à une action imprudente et sans évaluation des conséquences négatives (Caci et al., 2003 ; Dickman, 1990). Dans le cadre de ce manuscrit, nous considérons la dimension dysfonctionnelle de l'impulsivité, celle qui caractérise principalement notre population clinique.

La littérature propose plusieurs définitions de l'impulsivité et ces dernières ne tiennent pas forcément compte des mêmes composantes. En l'absence d'une définition consensuelle de l'impulsivité, il existe, de manière générale, trois aspects principaux qui peuvent la caractériser (Moeller et al., 2001 pour revue) :

- une sensibilité réduite aux conséquences négatives du comportement,
- des réactions rapides et imprévues aux stimuli avant le traitement complet des informations,
- un manque de considération pour les conséquences à long terme.

De ce fait, l'impulsivité peut être définie comme une tendance à réagir rapidement ou de manière imprévue à des stimuli sans tenir compte des conséquences ou des risques (Lejuez et al., 2010 pour revue).

## **2. Modèles théoriques et évaluations**

Pour évaluer l'impulsivité, il existe différentes méthodes recensées dans la littérature : les méthodes génétiques (l'implication de l'enzyme monoamine oxidase-A, connue sous le nom du gène MAOA, par exemple), les méthodes endophénotypiques (les circuits d'activations cérébrales ou le système sérotoninergique par exemple) et enfin les méthodes phénotypiques (comportements, échelles, questionnaires et neuropsychologie). Dans le cadre de ce manuscrit, nous allons nous focaliser sur cette troisième méthode et plus précisément sur les questionnaires évaluant l'impulsivité.

Parmi les questionnaires les plus communément utilisés pour évaluer l'impulsivité, on peut citer la Barratt Impulsiveness Scale versions 10 et 11 (BIS-11 ; Patton et al., 1995) et l'Urgency, Premeditation, Perseveration, Sensation (UPPS ; Whiteside & Lynam, 2001).

## **2.1 Le modèle de Barratt**

Selon Barratt, l'impulsivité serait théoriquement composée de trois dimensions: l'impulsivité motrice qui correspond au fait d'agir spontanément et sans inhibition motrice (par exemple : je fais les choses sans réfléchir), l'impulsivité attentionnelle (dite également impulsivité cognitive) qui fait référence à l'incapacité à focaliser son attention ou à se concentrer (par exemple : je ne fais pas attention) et l'impulsivité non planifiée qui renvoie au manque d'orientation future ou de projection dans l'avenir (par exemple : je dis les choses sans réfléchir). L'identification de ces trois dimensions distinctes a permis aux auteurs de proposer l'échelle BIS version 11 (BIS-11). La BIS-11 est un auto-questionnaire très fréquemment utilisé dans les recherches scientifiques (Ireland & Archer, 2008; Stanford et al., 2009 pour revue) et plus précisément dans les investigations des corrélats biologiques, psychologiques et environnementaux de l'impulsivité. Elle est composée de 30 items et la réponse à chaque item repose sur une échelle de Likert allant de 1 (rarement/jamais) à 4 (presque toujours) ou en ordre inverse selon les énoncés. A noter que la version 10 de la BIS (BIS-10) est validée en français, contrairement à la BIS-11 (Baylé et al., 2000) qui est pourtant traduite et déjà utilisée dans des recherches en français.

Malgré sa très grande popularité, les travaux scientifiques ont montré que l'utilisation de la BIS-11 peut être déconseillée en population psychiatrique, bien que comparés aux sujets issus de la population générale, les patients issus d'un milieu psychiatrique aient des résultats significativement différents (Enticott et al., 2008 ; Swann et al., 2001). En effet, les items de la BIS-11 (par exemple « je programme mes voyages longtemps à l'avance » ou encore « je

change souvent d'emploi ») semblent inadaptés pour cette population clinique et il serait préférable de la conserver pour une utilisation en population générale (Henry et al., 2015).

## 2.2 Le modèle de Whiteside & Lynam

Selon les psychologues Whiteside et Lynam (2001), l'impulsivité serait également un concept à composantes multiples. Ces auteurs se sont inspirés du modèle en cinq facteurs de la personnalité (Five Factor Model of personality, FFM ; McCrae & Costa, 1990) pour développer une échelle d'impulsivité. En effet, comme son nom l'indique, le FFM distingue cinq facteurs : *le névrosisme*, *l'ouverture à l'expérience*, *le caractère « agréable »*, *le caractère « consciencieux »* et *l'extraversion*. Ces facteurs regroupent 6 facettes chacun, et parmi les facettes qui sont directement liées à l'impulsivité, on retrouve : l'impulsivité (facette du névrosisme), la délibération, l'autodiscipline (toutes les deux, facettes du caractère consciencieux), et la recherche de sensations (facette de l'extraversion). Sur cette base, Whiteside et Lynam (2001) distinguent précisément quatre facettes de l'impulsivité : *la précipitation* (« Urgency ») qui correspond à la tendance à agir de manière abrupte, irréfléchie sous l'effet d'émotions négatives extrêmes (par exemple : quand je suis contrarié(e), j'agis souvent sans réfléchir), *le manque de préméditation* (« Premeditation ») qui correspond à la tendance à agir sans réfléchir aux conséquences de l'action (par exemple : D'habitude je réfléchis soigneusement avant de faire quoi que ce soit), *le manque de persévérance* (« Perseverance ») qui correspond à l'incapacité à rester concentré sur une tâche qui peut être difficile et/ou ennuyeuse (par exemple : je préfère généralement mener les choses jusqu'au bout), et *la recherche de sensation* (« Sensation ») qui correspond à la tendance à rechercher l'aventure, l'excitation et les expériences nouvelles et palpitantes (par exemple : j'aime parfois faire des choses qui sont un petit peu effrayantes). L'identification de ces facettes a permis aux auteurs de créer un auto-questionnaire : L'UPPS, composé de 59 items, chaque item étant noté



sur une échelle de Likert allant de 1 (tout à fait d'accord) à 4 (tout à fait en désaccord) ou en ordre inverse selon les énoncés. En 2007, Cyders et al ont noté que si l'impulsivité sous l'effet d'émotions négatives était bien présentée dans le modèle, une autre composante existe également et concerne l'impulsivité sous l'effet d'émotions positives. Par conséquent, ces auteurs ont créé puis incorporé l'« urgence Positive » (par exemple : quand je suis ravi(e), je ne peux pas m'empêcher de m'emballer) dans l'échelle qui deviendra UPPS-P. D'ailleurs, cet aspect supplémentaire constitue l'un des avantages considérables de cette échelle qui n'existait pas antérieurement dans d'autres questionnaires évaluant l'impulsivité. En 2012, Billieux et al ont validé une version française courte de l'échelle Short UPPS-P (S-UPPS-P ; Billieux et al., 2012) avec 20 items. C'est cette échelle que nous avons utilisé dans le travail expérimental.

A noter qu'il existe une bonne corrélation entre le score total au questionnaire BIS-11 et celui à l'UPPS ( $r= 0.67$ ). Cependant, les corrélations entre leurs composantes restent assez faibles, soulignant que les deux échelles recouvrent bien des aspects différents de l'impulsivité (Meule et al., 2011).

### **3. Impulsivité TUAL**

Une impulsivité importante est fréquemment observée dans de nombreuses pathologies psychiatriques. Elle est d'ailleurs considérée comme l'un des symptômes les plus fréquemment cités dans le DSM-5 (APA, 2013) puisqu'elle est retrouvée dans les troubles psychotiques tels que la schizophrénie (Elissalde et al., 2011 pour revue), les troubles neurodéveloppementaux incluant le trouble du spectre de l'autisme (Hlavatà et al., 2018 pour revue) ou encore le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (Patros et al., 2016 pour revue), et les troubles des conduites alimentaires avec notamment la boulimie ou les accès hyperphagiques (Waxman, 2009 pour revue). Des traits impulsifs sont également rapportés dans les troubles obsessionnels compulsifs, la bipolarité, la dépression ainsi que les troubles liés à l'usage de substances (TUS)

(Brady et al., 1998; Verdejo-Garcia et al., 2008; Salvatore et al., 2015). Dans les TUS, des liens entre certains aspects des conduites addictives et les facettes du modèle UPPS, présentées plus haut, ont été mis en évidence (Billieux & Van der Linden, 2008 ; Dick et al., 2010 pour revues) impliquant principalement l'urgence négative (Billieux et al., 2007; Cyders et al., 2009 Martens et al., 2010), le manque de préméditation (Fischer & Smith, 2008 ; Lynam & Miller, 2004) et la recherche de sensations (Cyders et al., 2007 ; Lynam & Miller 2004).

Les liens entre impulsivité et TUAL semblent bidirectionnels (Dick et al., 2010). En effet, les études ont montré que la forte consommation d'alcool est susceptible d'engendrer des comportements impulsifs (Jentsch & Taylor, 1999 ; Goldstein & Volkow, 2002). Par ailleurs, les investigations menées dans le cadre de la consommation chronique et excessive d'alcool montrent que cette dernière entraîne une dérégulation homéostatique donnant lieu à un affect négatif diminuant le niveau d'autocontrôle (voir Koob & Lemoal, 1997) qui est considéré comme une composante importante de l'impulsivité (Costa & McCrae, 1992).

La relation entre impulsivité et TUAL peut également être de sens inverse. En effet, certaines études suggèrent que l'impulsivité peut précéder et même prédire le développement d'un TUAL (Dawes et al., 1997 ; Clark et al., 2002). Plus un sujet serait impulsif, moins il parviendrait à réguler ses consommations (Nigg et al., 2006). De manière intéressante, les études ont montré que l'exposition prénatale à la consommation d'alcool peut non seulement augmenter le risque du développement d'un TUAL ultérieur mais également donner lieu à plusieurs problématiques dont une très grande impulsivité (Hamilton et al., 2011).

Les conséquences de la forte impulsivité des patients TUAL sont potentiellement considérables. Premièrement, cette association peut engendrer l'inobservance vis-à-vis du traitement. De plus, elle peut également être responsable d'accidents, notamment de la voie publique (Chanut, 2013), mais également augmenter le risque de suicide (Miller et al., 1991 ; Ronquillo et al., 2012). Enfin, l'impulsivité pourrait être à l'origine de gestes violents allant des

automutilations aux homicides (Chanut, 2013).

#### **4. Impulsivité et QDV**

Les liens entre impulsivité et QDV ont fait l'objet de nombreuses investigations. En effet, il a été montré que l'impulsivité est liée à l'altération de la QDV chez les sujets avec des comportements compulsifs (Chamberlain & Grant, 2019). Les mêmes liens ont été retrouvés dans le cadre des troubles bipolaires (Kim et al., 2013; Lee et al., 2017; Victor et al., 2011). Au sein de cette même population, il a été constaté que l'impulsivité influence la QDV à la fois directement et plus indirectement par l'altération du niveau de fonctionnement dans la vie quotidienne. En effet, la relation entre impulsivité et qualité de vie reste significative après contrôle du niveau de fonctionnement (Kim et al., 2013).

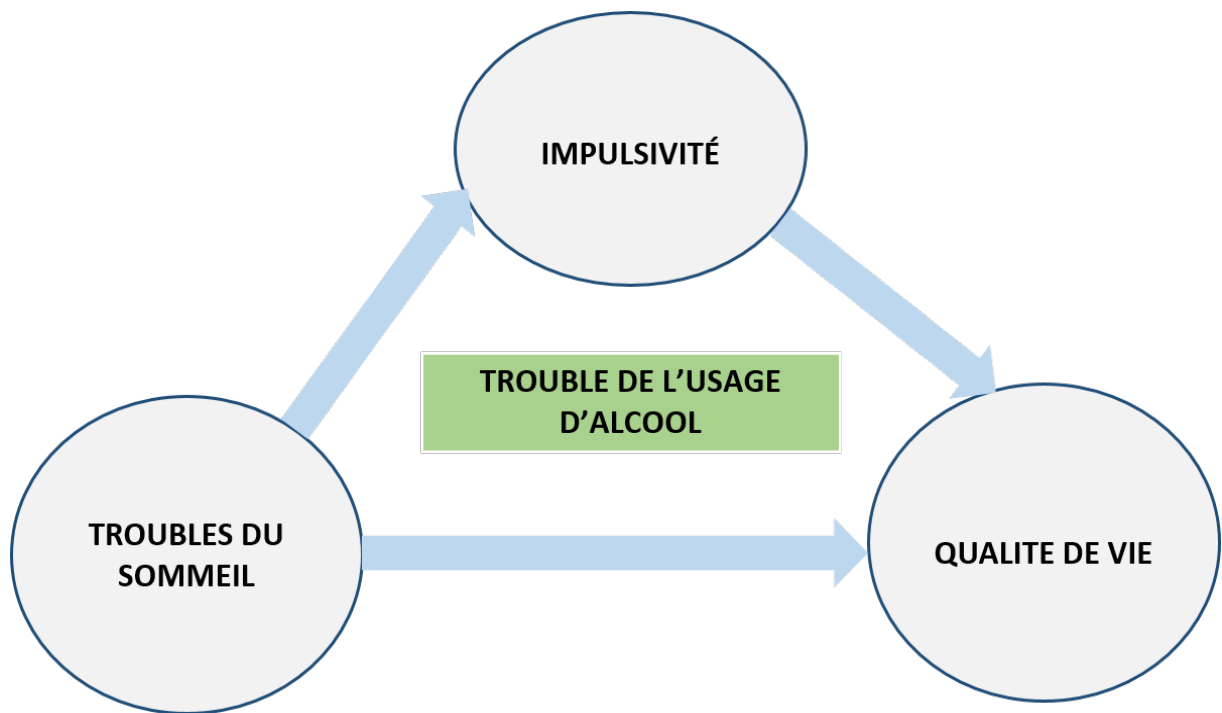
Dans le cadre plus spécifique du TUS, une étude récente menée par Wang et al. (2020) a montré que l'impulsivité était négativement corrélée à tous les domaines de la QDV. En outre, il a été montré que l'amélioration de la QDV après le traitement des TUS est associée à une réduction des consommations de substances (Baharom et al., 2012; Feelemyer et al., 2014; Manning et al., 2019). D'autres études ont montré que cette amélioration de la QDV contribuerait à une abstinence à long terme chez ces patients (Best et al., 2013; Laudet & Stanick, 2010; Vederhus et al., 2016). A notre connaissance, aucune étude n'a investigué les liens entre impulsivité et QDV/QDVs dans le TUAL.

#### **5. Liens entre impulsivité et troubles du sommeil**

Même si les liens entre troubles sommeil et impulsivité sont encore mal compris, il est de plus en plus évident qu'il existe une relation entre le sommeil et les capacités d'autocontrôle (Meldrum et al., 2015 ; Pilcher et al., 2015). Un sommeil insuffisant a été associé à des comportements problématiques, tels qu'un mauvais contrôle des impulsions (Beebe, 2011). Des études menées auprès de jeunes adultes ont montré qu'un manque de sommeil est fortement

associé à un défaut d'inhibition ainsi qu'une augmentation de la prise de risque (Frings, 2012 ; Killgore et al., 2006 ; Venkatraman et al., 2007). Globalement, les études montrent que la somnolence diurne qui peut résulter soit d'une dette de sommeil, d'une veille prolongée ou encore de la fatigue, est significativement liée à l'impulsivité évaluée à l'aide de tests neuropsychologiques. Andersan & Platten (2011) ont ainsi montré qu'une nuit de privation de sommeil était associée à une diminution significative de l'inhibition évaluée par la tâche du Go/NoGo. Par ailleurs, Jan et ses collaborateurs (2011) ont montré que dans le cadre du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, les problèmes de sommeil contribuaient significativement au degré d'impulsivité des patients. De plus, dans une étude chez des patients souffrant de trouble de la personnalité antisociale ainsi que des patients borderline, van Veen et al. (2017) ont montré que l'insomnie chronique et une qualité de sommeil médiocre étaient significativement et négativement corrélées à l'impulsivité évaluée par un auto-questionnaire. Plus les patients se plaignaient de leur sommeil, plus leur degré d'impulsivité était important. Ces études montrent que les troubles du sommeil en population psychiatrique sont liés à des aspects importants du comportement impulsif.

Bien que l'étude des liens entre sommeil et impulsivité ne soit pas l'objectif de ce travail de thèse, et que l'impulsivité fasse l'objet d'une autre thèse menée dans notre équipe, il apparaît tout de même important de souligner l'association entre ces deux variables et leurs potentiels liens avec la QDV des patients TUAL. Il n'existe, à notre connaissance, aucune étude dans le TUAL sur les liens entre sommeil et impulsivité. Toutefois, il est probable que les troubles du sommeil présentés par les patients TUAL puissent exacerber leur impulsivité et ainsi contribuer de manière indirecte à l'altération de leur QDV (**Figure 15**).



*Figure 15. Potentiels liens entre les troubles du sommeil, l'impulsivité et la qualité de vie dans le trouble de l'usage d'alcool.*

## Résumé

L'impulsivité est un concept multidimensionnel complexe à définir. Il existe différentes méthodes d'évaluation qui dépendent des modèles théoriques qui la sous-tendent. En neuropsychologie, l'évaluation de l'impulsivité peut être réalisée grâce à des tests neuropsychologiques ou des questionnaires. L'UPPS-P est l'un des questionnaires les plus utilisés pour l'évaluation subjective de l'impulsivité. L'impulsivité est par ailleurs étroitement associée au TUAL et leurs relations sont bidirectionnelles. En effet, le TUAL peut engendrer des comportements impulsifs, et l'impulsivité semble pouvoir conduire au développement du TUAL. L'impulsivité semble également avoir un impact négatif sur la QDV dans de nombreuses pathologies. Dans le cadre des TUS, l'impulsivité serait significativement liée à tous les domaines de la QDV. Par ailleurs, des liens entre impulsivité et troubles du sommeil ont également été mis en évidence chez les sujets sains et en population psychiatrique. Ces liens pourraient également être retrouvés dans le TUAL, contribuant à l'altération de la QDV de ces patients.



**PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS  
ET HYPOTHÈSES**





Dans la partie théorique de cette thèse, nous avons montré que la consommation chronique d'alcool a un effet délétère sur la structure et le fonctionnement du cerveau. Les atteintes cérébrales concernent aussi bien la substance blanche que la substance grise et entraînent majoritairement le dysfonctionnement de deux réseaux : le circuit-fronto cérébelleux et le circuit de Papez, se traduisant d'un point de vue cognitif par des déficits exécutifs et mnésiques. Nous avons également évoqué que les altérations cérébrales et cognitives observées dans le cadre du TUAL sont très variables d'un patient à l'autre. En effet, pour une même consommation d'alcool, certains patients ne présentent aucun déficit cognitif, tandis que d'autres présentent des atteintes pouvant aller de troubles légers à sévères. Parmi les facteurs pouvant expliquer cette hétérogénéité, les troubles du sommeil -qui s'observent lors des différentes phases de la prise en charge du TUAL et peuvent même persister au-delà d'une abstinence prolongée- pourraient jouer un rôle. Les troubles du sommeil augmentent également le risque de reprise des consommations d'alcool et sont liés à la QDVs. Cette dernière semble altérée dans le TUAL et constitue une mesure fiable de l'efficacité du traitement. Ainsi, les troubles du sommeil, tout comme d'éventuelles altérations cognitives, pourraient constituer un facteur de mauvais pronostic clinique, notamment via leur impact sur la qualité de vie. Enfin, alors même que la QDVs pourrait jouer un rôle crucial dans la prise en charge des patients, ses substrats cérébraux restent totalement méconnus dans le TUAL.

**L'objectif général de ce travail de thèse** est donc d'examiner le **rôle des troubles du sommeil dans l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives** observées chez les patients TUAL (objectif 1, revue de littérature) et **dans l'altération de leur QDVs** (objectif 2, travail expérimental 1) et enfin d'**investiguer les substrats cérébraux de la QDVs** dans cette même population (objectif 3, travail expérimental 2).

Nous avons répondu au premier objectif de cette thèse en réalisant une revue narrative de littérature : « *Contribution of sleep disturbances to the heterogeneity of cognitive and brain*

*alterations in alcohol use disorder* » publiée début 2021 dans le journal international *Sleep Medicine Reviews*.

Concernant le second objectif, nous avons réalisé un travail expérimental visant à préciser les déterminants de la qualité de vie liée à la santé des patients TUAL sévères récemment sevrés. Nous avons comme hypothèse que la plainte de sommeil et les troubles cognitifs seraient les déterminants les plus forts de la QDVs chez les patients TUAL sévères récemment sevrés. Cet article sera prochainement soumis.

Enfin, concernant le troisième objectif, nous avons réalisé un second travail expérimental visant à déterminer les liens entre différentes mesures cérébrales structurales et la QDVs des patients TUAL sévères et récemment sevrés. Cette étude est en préparation.

# **PARTIE EXPÉRIMENTALE**



## MÉTHODOLOGIE

Le travail expérimental réalisé ici s'appuie sur l'étude ALCOSLEEP qui a été menée entre 2012 et 2016 au sein de l'unité INSERM-EPHE-Unicaen 1077 ainsi que dans le service d'addictologie du CHU de Caen.

### *Le protocole ALCOSLEEP*

Les objectifs du protocole ALCOSLEEP étaient de mieux comprendre les atteintes cognitives et cérébrales dans le TUAL ainsi que les facteurs expliquant leur hétérogénéité en considérant tout particulièrement le sommeil. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons ciblé la QDVs des patients TUAL avec l'objectif de mieux la décrire et d'investiguer à la fois ses déterminants en incluant le sommeil et le fonctionnement cognitif mais également ses substrats cérébraux.

Dans ce protocole de recherche, un certain nombre de critères d'inclusion et d'exclusion ont été vérifiés pour l'ensemble des participants avant leur participation à l'étude :

### *Critères d'inclusion communs à tous les participants*

- Age compris entre 18 et 70 ans
- Minimum 8 ans de scolarité normale, sait lire et écrire
- Langue maternelle : français
- Absence de comorbidité psychiatrique
- Absence de traumatisme crânien sévère (perte de connaissance > 30 min), encéphalite
- Absence d'affection chronique neurologique, endocrinienne ou infectieuse
- Absence de participation antérieure à un protocole neuropsychologique ou à une évaluation neuropsychologique datant de moins d'un an

- Absence de prise de psychotropes susceptible d'interférer sur le fonctionnement cérébral

#### **Critères de non-inclusion communs à tous les participants**

- Perte de conscience supérieure à 30 minutes ou antécédents de traumatisme crânien sévère
- Antécédents de maladie neurologique ou traumatique pouvant avoir eu des répercussions sur le système nerveux central (accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques, épilepsie, coma insulinique)
- Tuberculose active ou pathologie maligne nécessitant une chimiothérapie
- Antécédents de schizophrénie ou de troubles bipolaires
- Avoir répondu aux critères de dépendance du DSM-IV-TR pour une autre substance
- Avoir consommé une autre substance plus de 5 fois au cours du dernier mois
- Pour les examens en imagerie cérébrale : femmes enceintes ou allaitantes, attaques de panique, claustrophobie, prothèses ou présence de métal dans le corps

#### **Critères d'inclusion spécifiques aux sujets volontaires sains**

- Absence de détérioration cognitive globale : Mini Mental State > 26 (MMSE ; Folstein et al., 1975) ou Mattis Dementia Rating Scale > 129 (DRS ; Mattis, 1976)
- Absence de consommation problématique d'alcool : Alcohol Use Disorders Identification Test <6 pour les femmes et <7 pour les hommes (AUDIT ; Gache et al., 2005)
- Ne pas avoir de plainte de sommeil : Pittsburgh Sleep Quality Index > 5 (PSQI ; Buysse et al., 1989)

Ne pas avoir d'antécédents de pathologies du sommeil (apnées du sommeil, syndrome de jambes sans repos, narcolepsie ou cataplexie)

### *Critères d'inclusions spécifiques aux patients TUAL sans complications neurologiques*

- En dehors de l'alcool, absence de consommation supérieur à 5 prises d'autres substances psychoactives le mois précédent l'inclusion
- Abstinence : entre 7 et 21 jours au jour d'inclusion dans le protocole
- Répondre aux critères de dépendance du DSM-IV-TR et aux critères du trouble de l'usage d'alcool du DSM-5
- Les patients doivent présenter ces critères de dépendance depuis au moins 5 ans

Le protocole comprend une évaluation initiale et un suivi à 12 mois pour les quelques patients que nous avons réussi à revoir. Lors de l'évaluation initiale, les participants ont bénéficié des examens suivants : une évaluation clinique, neuropsychologique, de sommeil ainsi que des examens en imagerie cérébrale. Lors du suivi à 12 mois, les mêmes examens ont été proposés exception faite de la polysomnographie (**Figure 16**). Toutefois, compte tenu de l'attrition de l'effectif, nous ne disposons que de très peu de données longitudinales et n'avons par conséquent pas pu les analyser.

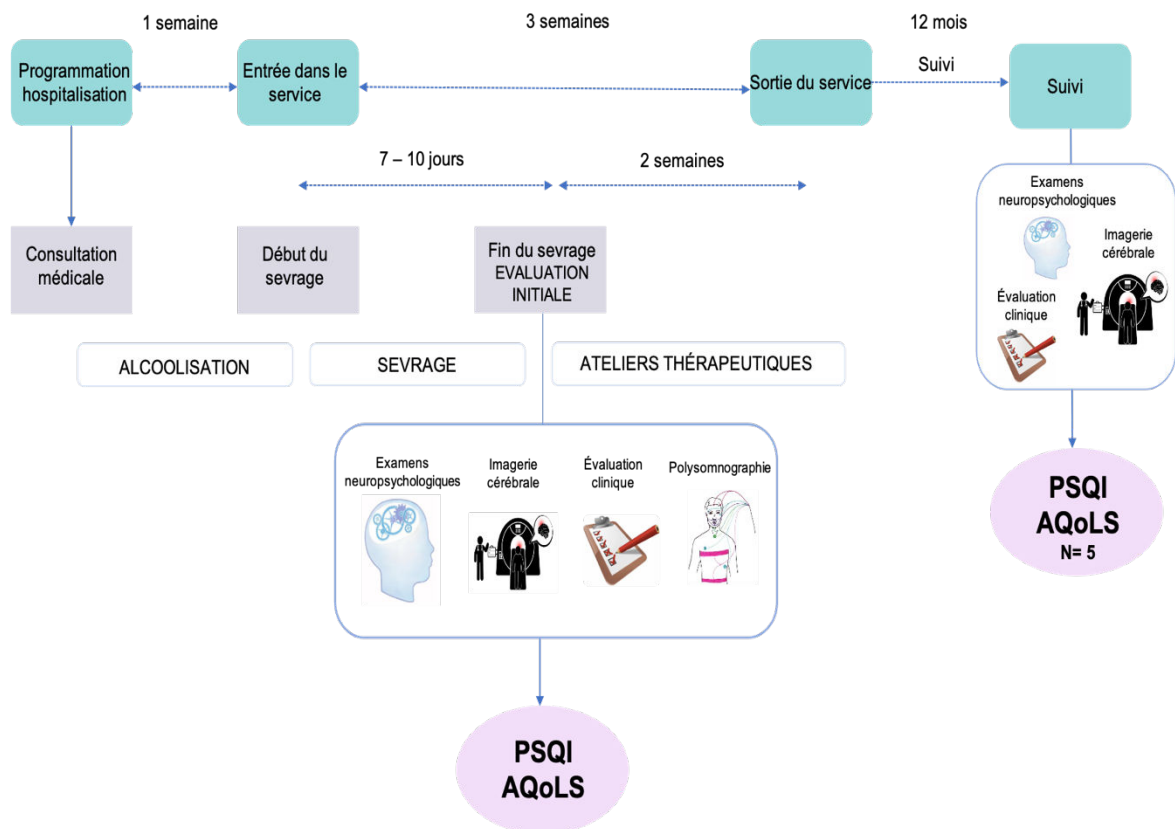


Figure 16. Présentation du protocole de recherche ALCOSLEEP.

L'évaluation clinique concerne l'histoire de l'alcoolisation (nombre d'années de dépendance et de mésusage de l'alcool, nombre de sevrage effectués, quantité d'alcool consommée, habitudes de consommation d'alcool [AUDIT ; Gache et al., 2005]), la dépendance au tabac (Fagerstrom ; Heatherton et al., 1991), une évaluation des aspects thymiques, comprenant des échelles d'anxiété (STAI ; Spielberger et al., 1983), de dépression (BDI ; Beck et al., 1961) ainsi qu'une évaluation de l'impulsivité (S-UPPS-P ; Billieux et al., 2012). Un questionnaire évaluant la qualité de vie liée à la santé (Alcohol Quality of life Scale ; AQoLS, Luquiens et al., 2015) est également proposé et son analyse sera au cœur de l'étude expérimentale présentée ci-après.



L'évaluation neuropsychologique porte notamment sur une mesure du fonctionnement cognitif global, du fonctionnement mnésique (verbal et visuel), exécutif (flexibilité mentale, planification, inhibition, prise de décision), attentionnel et visuo-spatial.

L'évaluation du sommeil repose sur différents outils complémentaires. L'objectif est de collecter des informations sur le ressenti, la satisfaction du patient par rapport à son sommeil, mais aussi d'avoir des informations objectives sur les modifications du sommeil dans cette pathologie. Ainsi, nous utilisons un questionnaire permettant d'apprécier la qualité du sommeil : le PSQI (Buysse et al., 1989). Nous recueillons aussi des mesures objectives de sommeil par polysomnographie et un enregistrement du cycle activité-repos pendant une semaine par actimétrie.

Les examens d'imagerie cérébrale incluent une IRM anatomique et fonctionnelle au repos et un examen en Tomographie par Émission de Positons (TEP) pour mesurer la consommation cérébrale du glucose au repos.

Dans le cadre de ce protocole de recherche, j'ai effectué le recrutement des patients TUAL et des volontaires sains en réalisant les inclusions (qui avait débuté avec la thèse d'Alice Laniepece), les examens cliniques, neuropsychologiques, de sommeil et de neuroimagerie. Je me suis focalisée sur les données transversales recueillies lors de l'évaluation initiale, et plus particulièrement sur la mesure de la QDVs et de sommeil.



## **ÉTUDE : Les déterminants de la qualité de vie liée à la santé chez les patients TUAL sévères récemment sevrés.**

### **Contexte :**

La qualité de vie est considérée comme une mesure pertinente de l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention et ce dans de nombreuses pathologies. Pour définir la qualité de vie dans un contexte biomédical, un nouveau terme a émergé : la qualité de vie liée à la santé (QDVs) (Levola et al., 2014). Ce concept semble plus robuste et sensible au changement (Luquiens et al., 2011). La QDVs a pendant longtemps été évaluée par des outils génériques, c'est-à-dire non spécifiques d'une maladie ou d'un problème de santé particulier et souvent générés par des experts (cliniciens ou chercheurs). De ce fait, un seul et même outil pouvait être utilisé dans le cadre de nombreuses pathologies, sans tenir compte des spécificités des plaintes des patients. Pourtant, la « Food and Drug Administration » (FDA, 2009 ; Patel, 2012) encourage les approches centrées sur le patient qui permettent de le faire participer au développement de son propre outil d'évaluation (« Patient Reported Outcome, PRO »). Jusqu'à très récemment, aucun outil d'évaluation de la QDVs spécifique des patients TUAL et de type PRO n'était disponible. Luquiens et ses collaborateurs (2015 ; 2016) ont alors développé et validé un outil qui répond à ces attentes : l'échelle AQoLS.

L'objectif de cette étude est 1) de décrire la QDVs des patients TUAL récemment sevrés en utilisant l'échelle AQoLS, et 2) d'identifier parmi un ensemble de facteurs sociodémographiques, cognitifs et cliniques, le(s) meilleur(s) déterminants de la détérioration de la QDVs. A plus long terme, ces déterminants pourraient être des cibles thérapeutiques pour améliorer l'efficacité de la prise en charge.

## **Méthodologie :**

53 patients TUAL sévères (TUALs) récemment sevrés et 38 volontaires sains (VS) ont participé à cette étude. L'ensemble de ces participants a rempli des questionnaires permettant de recueillir des données sociodémographiques, relatives à l'histoire d'alcoolisation, à la qualité de sommeil, aux facteurs psycho-affectifs (dépression et anxiété) et à l'impulsivité. Ils ont également réalisé une évaluation neuropsychologique portant sur la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information. De plus, les patients ont rempli le questionnaire AQoLS permettant d'évaluer la QDVs.

Des statistiques descriptives ont été appliquées sur les données recueillies à l'échelle AQoLS afin de décrire la QDVs des patients. Pour étudier les liens entre la QDVs d'une part et les variables démographiques, cognitives et cliniques d'autre part, des analyses de corrélations de Pearson ainsi que des Test de Student ont été réalisés. Enfin, pour identifier le meilleur déterminant de la QDVs, nous avons mené une régression linéaire multiple.

## **Principaux résultats :**

Les résultats ont mis en évidence l'impact de la consommation chronique et excessive d'alcool sur la QDVs des patients TUAL principalement dans les domaines « émotions négatives », « perte de contrôle », « relations avec les autres » et « sommeil ». En comparaison avec les VS, les patients TUAL présentaient des déficits cognitifs concernant toutes les fonctions évaluées, une plainte de sommeil, d'avantage de symptômes anxieux et dépressifs et plus de traits impulsifs. Les facteurs psychoaffectifs (anxiété et dépression) ainsi que l'impulsivité présentaient une corrélation significative avec la QDVs mais seules l'anxiété et l'impulsivité expliquaient significativement la QDVs des patients TUAL (47.7% de la variance expliquée).

## Conclusion :

Notre étude est la première à évaluer la QDVs dans un groupe de patients TUALs récemment sevrés et soigneusement sélectionnés. Pour évaluer la QDVs des patients TUALs, notre étude s'est appuyée sur un questionnaire spécialement conçu pour cette population clinique, combiné à un examen neuropsychologique, des évaluations de la qualité subjective du sommeil, de l'humeur, de l'impulsivité et des mesures de l'histoire d'alcoolisation des patients. Nos résultats révèlent que chez les patients TUAL, l'anxiété et l'impulsivité sont des déterminants cruciaux de la qualité de vie liée à la santé. D'un point de vue clinique, ce résultat suggère que l'anxiété ainsi que l'impulsivité devraient être plus systématiquement évaluées et ciblées par des interventions non-pharmacologiques afin d'améliorer l'efficacité des interventions (Figure 17).

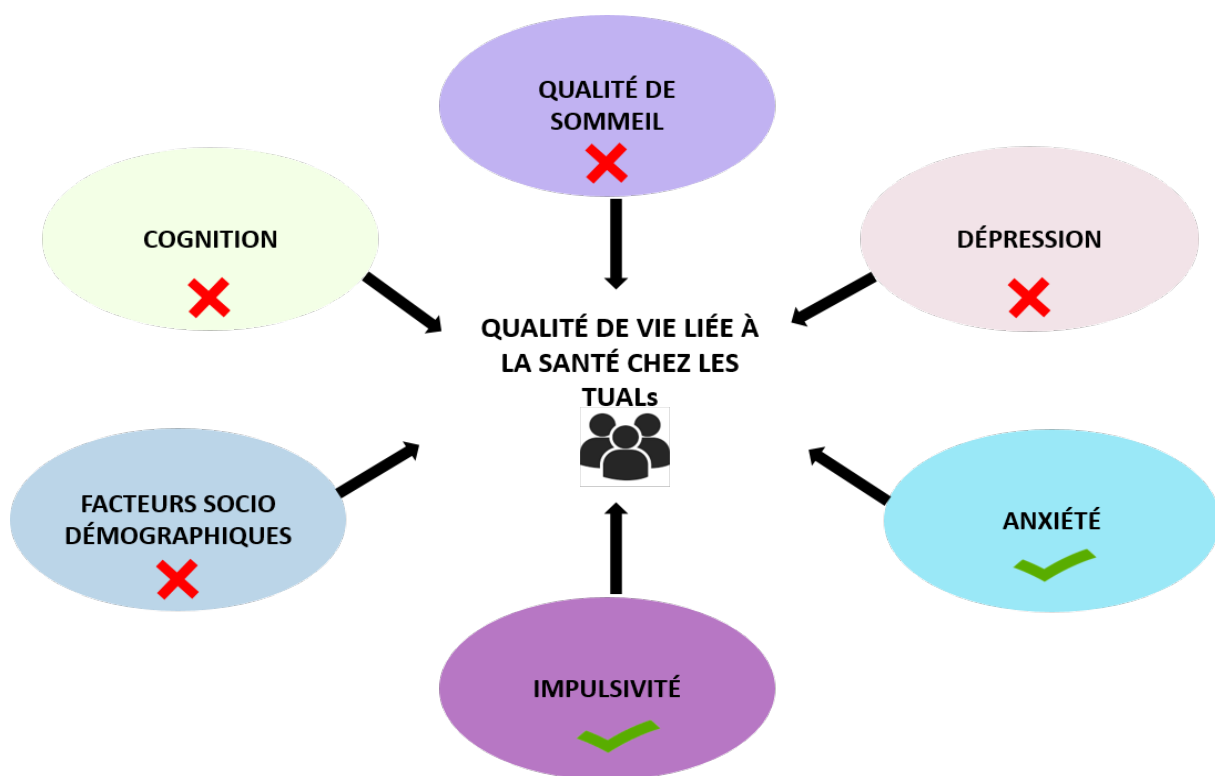


Figure 17. Résumé graphique synthétisant les principaux résultats de l'étude.

## Valorisation scientifique :

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une communication affichée dans un

congrès européen « **European Society for Biomedical Research on Alcoholism, ESBRA** » en septembre 2019 ainsi que d'une communication dans un congrès international francophone « **Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive, GREPACO** » en juin 2021.

**Determinants of health-related quality of life in recently detoxified patients  
with severe alcohol use disorder**

Najlaa Lahbairi<sup>1</sup>, MSc; Alice Laniepce<sup>1</sup> ; Shailendra Segobin<sup>1</sup>, PhD; Nicolas Cabé<sup>1,2</sup>, MD ;  
Céline Boudehent<sup>1,2</sup>, MSc ; François Vabret<sup>1,2</sup>, MD ; Géraldine Rauchs<sup>1\*</sup>, PhD ; Anne-Lise  
Pitel<sup>1,3\*</sup>, PhD.

\*: equally contributed to this work

(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).

**Corresponding author:**

Dr Anne-Lise Pitel, PhD  
GIP Cyceron, Campus Jules Horowitz  
Boulevard Henri Becquerel, BP 5229  
14074 Caen Cedex 5, FRANCE  
+33 (0)2 31 47 01 25  
[anne-lise.pitel@unicaen.fr](mailto:anne-lise.pitel@unicaen.fr)

Number of words in the abstract: 251

Number of words in the body of the manuscript: 4314

Number of figures: 2; Number of color figures: 1

Number of tables: 5

## **Abstract**

**Background.** Health-related quality of life (HRQoL) is an important clinical outcome in Alcohol Use Disorder (AUD) and is considered as a relevant indicator of treatment success. While a better understanding of the factors affecting HRQoL would enable to adjust patients' care to favour treatment outcome, the determinants of HRQoL in AUD remain unclear. This study aims at describing HRQoL in AUD patients and at identifying its best predictors.

**Methods.** We included 53 recently detoxified patients with severe AUD (sAUD) and 38 healthy controls (HC). They underwent a cognitive assessment and filled in questionnaires concerning socio-demographics, alcohol history, sleep quality, depression, anxiety and impulsivity. Additionally, a HRQoL questionnaire especially designed for AUD patients (Alcohol Quality of Life Scale; AQoLS) was used.

**Results.** sAUD patients reported that alcohol affects their HRQoL mainly in the “negative emotions”, “control”, “relationships”, and “sleep” domains. Compared to HC, they were impaired on episodic memory, working memory, executive functions, and processing speed tasks. They also reported lower sleep quality, higher depression, anxiety and impulsivity. No association was found between AQoLS total score and socio-demographics, cognitive performance, or sleep quality in patients. We found a significant correlation between HRQoL and depression/anxiety as well as impulsivity. Anxiety and impulsivity were indeed the only significant predictors of HRQoL, explaining 47.7% of the variance.

**Conclusions.** Anxiety and impulsivity are crucial determinants of HRQoL in recently detoxified sAUD patients. Since anxiety and impulsivity are frequent issues in addiction and especially in AUD, they should be particularly considered by clinicians to favour treatment outcomes.



**Key words:** health-related quality of life, alcohol use disorder, cognition, sleep, anxiety, impulsivity.

## I- INTRODUCTION

Alcohol Use Disorder (AUD) is among the most prevalent mental disorders worldwide (Carvalho et al., 2019). According to the World Health Organization's global status report on alcohol and health (World Health Organization et al., 2018), an estimated 283 million people has AUD, with Europe showing the highest prevalence (8.8% of the adult population) followed by the US (8.2% of the adult population). Abstinence has long been considered as the only final therapeutic goal for AUD (Mann et al., 2017). However, this clinical approach has a number of limitations: (i) only a few AUD patients seek treatment (Mojtabai and Crum, 2013), (ii) among those who seek treatment, many patients report that they are not ready to completely stop drinking (Brousse et al., 2014) and the risk of relapse remains high (Witkiewitz, 2011) even after a long period of abstinence (Finney et al., 1999) , and (iii) quantitative criteria based on the amount of alcohol consumed or the length of the abstinence period seem to be a weak indicator to evaluate the effectiveness of a treatment (Luquiens et al., 2011). For all these reasons, reducing alcohol consumption without necessarily aiming to achieve total abstinence is gaining an increasing interest in clinical practice. This novel strategy gives a crucial place to qualitative assessments. In this perspective, quality of life (QoL) has emerged as a new treatment outcome that is more adapted to patients' concerns. Indeed, QoL is considered to be not only a measure of treatment effectiveness (Luquiens et al., 2011) but also a motivational tool (Ugochukwu et al., 2013). Thus, improving QoL might be a primary endpoint in the management of AUD.

QoL is defined as “an individual's perception of his/her position in life, and in the context of culture and value system in which he/she lives, and also in relation to his/her goals, expectations, standards, and concerns” (The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL), 1995). In a biomedical context, the term health-related quality of life (HRQoL) has been proposed (Levola et al., 2014), referring to “the patient's subjective

perception of the impact of his/her disease and its treatment(s) on his/her daily life, physical, psychological and social functioning and well-being (European Medicines Agency, 2005). HRQoL is known to be more robust, highly sensitive to change (WHOQOL, 1995) and more relevant for evaluating the effectiveness of a treatment than QoL in AUD (Luquiens et al., 2015). QoL differs from HRQoL since it investigates the overall quality of life irrespectively of any health condition, whereas HRQoL necessarily refers to the impact of a particular health status. Nevertheless, the two terms are often used interchangeably in the literature, leading sometimes to confusion (Karimi and Brazier, 2016).

As HRQoL is considered as a relevant measure of treatment outcome, several studies have been conducted in various conditions to identify its predictors. These studies reported that cognitive impairments, sleep disturbances, mood disorders, impulsivity and demographic variables such as age, education, and gender were significantly related to HRQoL in multiple sclerosis, cancer and chronic diseases in elderly people (Lamargue Hamel et al., 2015; Quinten et al., 2015; Ruet et al., 2013; Scaravilli et al., 2003). In AUD, general QoL seems to be associated with gender, age (Daeppen et al., 2014; Lahmek et al., 2009), depression (Levola et al., 2014), and severity of AUD (Daeppen et al., 2014). But to date, no study has examined the specific determinants of HRQoL in AUD.

Some studies revealed that HRQoL is altered in AUD patients (Levola et al., 2014). However, despite the fact that HRQoL is considered crucial in the management of AUD, it remains little explored and only with generic scales, not specific to AUD (Luquiens et al., 2012 for a review). Because these scales were designed by clinicians or researchers, they did not include opinions and perceptions of patients, contrary to the recommendations of the Food and Drug Administration (FDA, 2009) that encourages to use patient-reported outcome (PRO) measures.

The only specific HRQoL assessments in AUD was the AIQoL-9 (Malet et al., 2006). However, this scale was derived from a generic scale, called the SF-36, by eliminating non relevant items. In this respect, this tool did not meet the criteria for PRO instruments, which are defined as reports that came directly from the patient without amendment or interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else (FDA, 2009). To remedy this, Luquiens et al. (2015, 2016) have developed and validated a tool, called "Alcohol Quality of Life Scale" (AQoLS), designed from the patients' perspective. The present study aims at describing HRQoL in recently detoxified patients with severe AUD (sAUD) using this validated tool, as well as at exploring the relationships between this questionnaire and socio-demographic, cognitive and clinical variables to identify the most significant determinants of HRQoL in sAUD patients.

## **II- MATERIALS AND METHODS**

### ***1. Participants***

We conducted a cross-sectional study enrolling 53 recently detoxified sAUD inpatients and 38 healthy controls (HC). None of them had a history of neurological, endocrinal, or infectious diseases, neither depression assessed using both the Beck Depression Inventory (BDI, Beck et al., 1961) and a psychiatric assessment, nor other forms of substance use disorder (except tobacco). All participants were informed about the study approved by the local ethics committee of Caen University Hospital (CPP Nord Ouest III, no. IDRCB: 2011-A00495-36) before their inclusion and signed a written informed consent form.

sAUD patients were recruited by clinicians while they were receiving withdrawal treatment as inpatients at Caen University Hospital. Although recently detoxified, patients no longer showed signs of withdrawal at inclusion as assessed by the Cushman's scale (Cushman et al., 1985). sAUD patients met "alcohol dependence" criteria according to the DSM-IV-TR (American

Psychiatric Association, 2000) or “severe AUD” criteria according to the DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) for at least five years.

sAUD patients and HC subjects were matched for age, gender and education ( $p=0.33$ ,  $p=0.21$  and  $p=0.12$  respectively). Patients tended to live more frequently alone than HC ( $p=0.05$ ) (**Table 1**).

HC subjects were interviewed with the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT, Gache et al., 2005) to ensure that they did not meet the criteria for alcohol abuse (AUDIT  $<7$  for men and  $<6$  for women). None of the controls had a BDI score  $> 29$  (Beck et al., 1961) nor sleep complaint (Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI] score  $\leq 5$ ; (Buysse et al., 1989)).

## ***2. Experimental protocol***

### *2.1. Assessment of Health-Related Quality of Life (HRQoL) in sAUD patients*

HRQoL was assessed using AQoLS, which is a self-assessment questionnaire including 34 items and measuring the specific impact of alcohol on HRQoL over the last 4 weeks. AQoLS has been specifically developed for AUD patients as all the items have been directly generated by patients and reflect, therefore, their concerns. AQoLS explores 7 domains: activities, relationships, living conditions, negative emotions, self-esteem, control and sleep. The number of items for each domain and some examples are presented in **Table 2**. For each item, the level of agreement is reported based on a 4-point Likert scale, ranging from 0 (not at all) to 3 (very much). Thus, a high total AQoLS score reflects poor HRQoL.

### *2.2. Neuropsychological assessment*

Participants underwent a detailed neuropsychological examination targeting verbal episodic memory, working memory, executive functions, and processing speed.

### *Episodic memory*

Verbal episodic memory was assessed using the French version of the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT, Van der Linden et al., 2004). We used the sum of the three free recalls of learning trials.

### *Working memory*

Verbal working memory was assessed with the digit span tasks (forward and backward) of WAIS III (Wechsler, 1997).

### *Executive functions*

We evaluated mental flexibility using the number of perseverative errors on the Modified Card Sorting Tests (MCST, Cianchetti et al., 2005). Inhibition was measured using the time (in seconds) needed to complete the interference condition minus the time needed for the denomination condition of the Stroop Test (Stroop, 1935).

### *Processing speed*

Processing speed was assessed using the denomination condition of the Stroop Test (time in seconds; Stroop, 1935).

## *2.3. Assessment of subjective sleep quality*

Subjective sleep quality was assessed using the PSQI, which is a 19-item questionnaire exploring sleep quality and sleep disturbances. Seven components are explored (subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medications, and daytime dysfunction) and scored on a scale ranging from 0 to 3. The PSQI total score corresponds to the sum of the scores obtained for each component, and ranges from 0 (no difficulty) to 21 (major sleep difficulties).

Of note, the original version of the PSQI questioning the previous month has been proposed to HC subjects and 11 sAUD patients. A modified version assessing sleep quality during the

previous week (made with the authors' agreement) was administered to 20 sAUD patients (two patients had missing data). Since a comparison between the original and modified versions of the PSQI did not reveal any significant difference ( $t(49) = 1.04, p=0.30$ ), PSQI data were pooled together.

#### 2.4. *Assessment of mood*

Participants completed the BDI (Beck et al., 1961), a 21-item self-reported questionnaire that evaluates symptoms and overt behavioural manifestations of depression. Each item has four possible responses, ranging from 0 (e.g. "I do not feel sad") to 3 (e.g. "I am so sad or unhappy that I can't stand it"). The total score ranges from 0 to 63 with higher scores indicating higher levels of depression.

Participants also filled out the STAI B (Spielberger, et al., 1983), a 20-item self-completed questionnaire that measures trait anxiety defined as the propensity to be generally anxious. Each item has four possible responses ranging from 1 (almost never) to 4 (almost always): a higher score indicates greater trait anxiety.

#### 2.5. *Assessment of impulsivity*

Participants completed the short version of the Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation Seeking, and Positive Urgency impulsivity behavioral scale (S-UPPS-P; Billieux et al., 2012), which is a 20-item self-reported questionnaire that measures personality facets associated with impulsivity. The S-UPPS-P includes five subscales (*negative urgency*: tendency to act rashly under extreme negative emotions, *lack of premeditation*: tendency to act without thinking, *lack of perseverance*: inability to remain focused on a task, *sensation seeking*: tendency to seek out novel and thrilling experiences, and *positive urgency*: tendency to act rashly under extreme positive emotions). Each item of the S-UPPS-P has four possible

responses ranging from 1 (strongly agree) to 4 (strongly disagree) with higher scores indicating a higher level of impulsivity.

### 2.6. *Alcohol history*

Alcohol use was first explored using the AUDIT (Gache et al., 2005). The total score ranges from 0 to 40 with higher scores indicating greater hazardous drinking. We also collected the age of onset of AUD, and daily alcohol consumption during the month preceding alcohol withdrawal.

## 3. **Statistical analyses**

Cognitive data were converted into standardized *z-scores* using the mean and standard deviation of the HC. When necessary, the direction of the *z-score* was reversed (e.g number of errors) so that all the *z-scores* had the same direction: the higher the *z-score*, the better the performance. When a domain included several variables (e.g executive functions), a composite score was calculated by averaging the *z-scores* obtained for each variable.

We first used descriptive statistics to analyze HRQoL (AQoLS total score and scores for each domain) in sAUD patients. Since the domains of the AQoLS do not have the same number of items (see Table 2), we normalized the subscores, dividing, for each patient, the score of each domain by the maximum score that could be obtained for that domain. Thus, for each domain the score ranges from 0 to 1. Then, in order to compare all the domains to each other, repeated measures analysis of variances (ANOVA) were conducted followed by Bonferroni *post hoc* tests.

Then, Student's *t*-tests were carried out to compare cognitive and clinical variables between sAUD patients and HC.



In sAUD patients, the relationships between HRQoL and socio-demographic (age and education), cognitive and clinical variables were examined using Pearson's correlations. Student's *t*-tests were performed to examine a potential effect of gender and living conditions (alone *vs* with a partner) on HRQoL. Variables that were significantly correlated with AQoLS were entered in a stepwise linear regression analysis to determine the best predictor(s) of HRQoL. Both, backward and forward models were used to ensure congruence.

An exploratory analysis was also performed to examine the relationships between the different AQoLS domains and socio-demographic, cognitive, and clinical variables. For this analysis, we notably used the scores on the subscales of the S-UPPS-P questionnaire.

Given the number of statistical analyses, the threshold of statistical significance was set at  $p < 0.01$  for all analyses. Statistical analyses were carried out using JASP (version 0.13.1).

### III- RESULTS

#### *HRQoL in sAUD patients*

The mean AQoLS score ( $\pm$  standard deviation) was  $49.94 \pm 18.25$  with a great variability between patients (total score ranging from 18 to 92). The scores obtained for each AQoLS domain as well as the total score are presented in **Table 3**.

As presented in **Figure 1**, we identified significant statistical differences between a set of AQoLS domains. Indeed, after normalization, the four main domains for which sAUD patients complained the most (namely “negative emotions”, “control”, “relationships” and “sleep”) (**Table 4**) were all significantly different from the following domains “activities”, “living conditions”, and “self-esteem” for which patients complained the least. In addition, the score for the “sleep” domain was significantly higher compared to those obtained in the “activities” and “living conditions” domains (see Figure 1).

### ***Comparison of neuropsychological performance, sleep, mood and impulsivity between HC and sAUD patients***

sAUD patients presented lower performance than HC for all the cognitive functions assessed (episodic memory:  $t(89) = -6.43, p < 0.001$ ; working memory:  $t(89) = -7.96, p < 0.001$ ; executive functions:  $t(89) = -4.11, p < 0.001$  and processing speed:  $t(89) = -5.21, p < 0.001$ ; Table 1).

The PSQI score was higher in sAUD patients than in HC ( $t(87) = 11.14, p < 0.001$ ; Table 1), reflecting more severe sleep disturbances.

Compared to HC, sAUD patients exhibited higher BDI and STAI B scores ( $t(88) = 7.91, p < 0.001$  and  $t(89) = 9.69, p < 0.001$  respectively; Table 1), indicating that sAUD patients had more depressive symptoms and were more anxious than HC.

A significant difference was observed between the two groups on the S-UPPS-P. Compared to HC, sAUD patients showed higher scores on the S-UPPS-P total score ( $t(89) = 6.47, p < 0.001$ ), reflecting greater impulsivity. More precisely, sAUD patients showed higher scores than HC on all the five subscales of the S-UPPS-P: negative urgency ( $t(89) = 4.63, p < 0.001$ ), lack of premeditation ( $t(89) = 5.45, p < 0.001$ ), lack of perseverance ( $t(89) = 4.84, p < 0.001$ ), sensation seeking ( $t(89) = 2.85, p = 0.005$ ), and positive urgency ( $t(89) = 5.93, p < 0.001$ ).

### ***Determinants of HRQoL in sAUD patients***

No significant correlation was found between the AQoLS total score and the demographic variables in sAUD patients (age:  $r = -0.21$ ; education:  $r = 0.09$ , all  $p$  values  $> 0.13$ ).

Student  $t$ -tests did not reveal any significant effect of gender ( $t(51) = 0.82, p = 0.41$ ) or living conditions ( $t(51) = -0.19, p = 0.85$ ) on the AQoLS total score.

The AQoLS total score did not correlate with cognitive performance either (episodic memory:  $r = 0.03$ ; working memory:  $r = -0.07$ ; executive functions:  $r = 0.25$ ; processing speed:  $r = 0.22$ ; all  $p$  values  $> 0.06$ ).

None of the variables reflecting sleep disturbances (PSQI:  $r = 0.22$ ,  $p=0.12$ ) or alcohol history (AUDIT:  $r = 0.27$ ,  $p=0.05$ ; age of onset of AUD:  $r = -0.23$ ,  $p=0.11$ ; daily alcohol consumption:  $r = 0.17$ ,  $p=0.22$ ) were significantly related to the AQoLS total score.

The BDI as well as the STAI B scores show a significant positive correlation with the AQoLS total score ( $r= 0.54$ ,  $r=0.58$  respectively;  $p<0.001$ , **Figure 2A** and **B**). Thus, the more depressed and anxious sAUD patients were, the poorer was their HRQoL. The S-UPPS-P total score ( $r = 0.60$ ,  $p<0.001$ ) positively correlated with the AQoLS total score (**Figure 2C**). Thus, the more sAUD patients exhibited impulsive behaviours, the poorer was their HRQoL.

A stepwise multiple linear regression analysis was then conducted using the AQoLS total score as the dependent variable and the BDI, STAI-B and S-UPPS-S total scores as predictors based on the results of the correlation analyses. Since the backward and the forward models provided the same results, we present only the forward model. The first step showed that the S-UPPS-P score explained 35.8% of the variance of the AQoLS total score. In a second (and final) step, the model showed that the S-UPPS-P and the STAI B scores were the only significant predictors of the AQoLS total score, explaining 47.7% of the variance (**Table 5**).

### ***Exploratory analysis***

Using the scores of the different AQoLS domains, we found that the scores for the “control” ( $r= 0.47$ ,  $r= 0.62$ ), “activities” ( $r= 0.55$ ;  $r= 0.59$ ), “self-esteem” ( $r= 0.56$ ;  $r= 0.56$ ), “sleep” ( $r= 0.47$ ;  $r= 0.53$ ) domains significantly correlated with the STAI B and the S-UPPS-P scores (all  $p$  values  $<0.001$ ). This indicates that the more the sAUD patients exhibited impulsive behaviors, the more they perceived their control, activities, self-esteem, sleep as being impacted by alcohol consumption. Moreover, we found that the scores on “living conditions” and “negative emotions” domains significantly correlated with the STAI B and the S-UPPS scores ( $r=0.39$ ;

$r = 0.40$  respectively, all  $p$  values  $< 0.004$ ). Thus, the more sAUD patients were anxious, the poorer were their living conditions. Furthermore, the more patients exhibited impulsive behaviors, the more they expressed negative emotions.

When considering the scores on the different subscales of the S-UPPS-P, we found significant relationships between positive urgency and the “activities” ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.001$ ), “negative emotions” ( $r = 0.36$ ,  $p = 0.008$ ), “self-esteem” ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.001$ ), “control” ( $r = 0.58$ ,  $p < 0.001$ ) and “sleep” domains ( $r = 0.11$ ,  $p < 0.001$ ). The lack of premeditation significantly correlated with the “activities”, “self-esteem”, “control” and “sleep” domains ( $r = 0.58$ ;  $r = 0.46$ ;  $r = 0.52$ ;  $r = 0.46$  respectively, all  $p$  values  $< 0.001$ ). Significant relationships were also found between the lack of perseverance and the “activities” ( $r = 0.39$ ,  $p = 0.004$ ) and “control” domains ( $r = 0.37$ ,  $p = 0.006$ ). Finally, negative urgency significantly correlated with the “self-esteem” ( $r = 0.37$ ,  $p = 0.006$ ), “control” ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.001$ ) and “sleep” domains ( $r = 0.37$ ,  $p = 0.007$ ).

#### **IV- DISCUSSION**

Our study aimed at describing HRQoL in recently detoxified sAUD patients using a tool specifically designed for this clinical population. We also investigated the relationships between HRQoL and socio-demographic, cognitive and clinical variables to identify those that best predicted HRQoL.

The pattern of cognitive deficits, sleep disturbances, mood alterations and impulsivity observed in the AUD patients included in this study is in accordance with the literature. Indeed, cognitive impairments have repeatedly been found in recently detoxified AUD patients (Le Berre et al., 2019, for a review), with deficits of verbal episodic memory, executive functions, processing speed and working memory (Ihara et al., 2000; Le Berre et al., 2010; Pitel et al., 2007). Sleep disturbances are also frequently reported by patients (Laniece et al., 2021). Moreover, AUD is often associated with mood disorders (Cohn et al., 2003). Finally, sAUD patients exhibited more traits of impulsivity than controls, in line with several reports (Lejuez et al., 2010 for a review).

It is well known that AUD patients suffer from a poor QoL/HRQoL (Levola et al., 2014 for a review). In the present study, we used a tool specifically designed for this clinical population and found that recently detoxified sAUD patients were able to report the harmful effects their severe and chronic alcohol consumption had on different domains of HRQoL. Previous studies have shown that some demographic features of AUD patients are significantly associated with QoL. Thus, increasing age (Lahmek et al., 2009), being a woman (Foster et al., 2000; Lahmek et al., 2009; Malet et al., 2006; Morgan et al., 2004), having a low education level (Morgan et al., 2004) and living alone (Nogueira et al., 2015) have a negative impact on QoL. However, in agreement with other studies that did not show any association between demographic variables

and QoL (see for example Manning et al., 2012), we did not find such relationships in our sample of sAUD patients when considering HRQoL specifically.

Our analyses did not reveal any significant relationship between cognitive abilities and HRQoL either. This result stands at odds with other studies showing a link between cognitive functioning and QoL/HRQoL in various conditions such as Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment (Stites et al., 2018), multiple sclerosis, stroke, and Huntington's disease (Mitchell et al., 2010). Our findings suggest that the cognitive tasks we used are either not sensitive enough to reveal strong associations with HRQoL or do not target the relevant cognitive abilities. As emotion decoding and social cognition are known to be impaired in AUD patients (Le Berre, 2019) and to affect interpersonal relationships (Maurage et al., 2011), further studies assessing these functions are needed to unravel the determinants of HRQoL. Another explanation of this absence of relationship between cognitive abilities and HRQoL could be that AQoLS is a self-reported questionnaire potentially affected by cognitive deficits or self-awareness impairments (Le Berre et al., 2010). It would thus be difficult to find associations between objective cognitive measures and subjective self-evaluation. However, as previously mentioned, such relationships have been found in other clinical populations with cognitive impairments and we did not systematically find significant relationships between subjective measures. Indeed, contrary to our expectations, we did not observe any association between subjective sleep quality and self-assessment of HRQoL in the present study. Nevertheless, the deleterious effect of sleep disturbances on general QoL has been revealed in dementia (Petrovsky et al., 2018), epilepsy and multiple sclerosis (Piperidou et al., 2008; Tabrizi and Radfar, 2015), and psychiatric disorders (McCall et al., 2000). In AUD, a few studies reported that poor sleep quality is related to poor QoL (Cohn et al., 2003) or is an important component of HRQoL (Foster et al., 2002). The absence of relationship between sleep quality and HRQoL in our study could be explained by the fact that recently detoxified sAUD patients with

executive deficits could not be cognitively able to accurately self-evaluate their sleep (Laniepce et al., 2019). Further investigations using objective sleep measures are required to better understand the relationship between sleep and HRQoL in AUD.

Several studies have addressed the relationships between mood and QoL/HRQoL in AUD (Anker and Kushner, 2019 for a review). Both depression and anxiety may account for impaired QoL in AUD patients (Malet et al., 2006; Saatcioglu et al. 2008). In agreement with these studies, we found a significant association between mood variables (depression/ anxiety) and HRQoL. Thus, the more sAUD patients express symptoms of depression and anxiety, the lower was their HRQoL.

In contrast with previous studies conducted in AUD and binge drinking, we did not find any significant correlation between HRQoL and the AUDIT score, the daily alcohol consumption during the month preceding withdrawal, or the age of onset of AUD (Fischer et al., 2015; Solomon et al., 2018). This absence of relationship suggests either that the severity of AUD is not related to HRQoL or that quantitative measures of alcohol history used in the present study are not good indicators. Craving intensity or psychological dependence may be better determinants of HRQoL and should be further investigated.

We identified impulsivity and anxiety, among the studied variables, as the best determinants of HRQoL in AUD: the more sAUD patients were anxious and impulsive, the poorer was their HRQoL. The exploratory analysis showed that “control”, “activities”, “self-esteem” and “sleep” domains were especially impacted by anxiety and impulsivity. We also showed that the “living conditions” domain was impacted by anxiety, as well as the “negative emotions” domain was impacted by impulsivity.

The fact that anxiety and impulsivity were the only significant determinants of HRQoL in AUD is clinically highly relevant. Several studies have found that anxiety is a significant determinant for QoL in AUD (see for example Choi et al., 2006). Indeed, anxiety may have a bidirectional relationship with AUD. Indeed, some people with anxiety disorders tend to use alcohol as a self-medication to help coping with their symptoms, which in turn favor the development of AUD (Smith et al., 2012; Kushner et al. 2011). Conversely, other studies have shown that AUD also induces anxiety symptoms (Flensburg-Madsen et al., 2009; Regier et al., 1998; Schneier et al., 2010). Anxiety appears therefore as a critical factor to consider in the treatment of AUD patients.

Impulsivity has been found to impair QoL in patients with compulsive behaviors (Chamberlain and Grant, 2019) or bipolar disorder (Victor et al., 2011). Impulsivity results in serious physical, social and psychological issues, which would lead in cascade to functional impairments. In bipolar patients, it was found that impulsivity influences QoL both indirectly through altered level of functioning and more directly as suggested by the relationship between impulsivity and QoL that remains significant after controlling for the level of functioning (Kim et al., 2013). The fact that impulsivity was an important determinant of HRQoL in AUD is clinically highly relevant. Indeed, several studies indicated that impulsivity may not only precede the development of AUD (Shin et al., 2012) but also favors relapse (Petit et al., 2014) even after sustained abstinence (Salgado et al., 2009).

In AUD, taking account of anxiety and impulsivity is thus crucial since they contribute, notably in an indirect way through alteration of HRQoL, to the treatment outcome. In this respect, in addition to pharmacological treatments, several interventions such as physical activity (Brown et al., 2016; Cabé et al., 2021) or meditation (Gallo et al., 2020; Zgierska et al., 2008) could be proposed to manage anxiety and impulsivity in AUD.



To conclude, our study is the first to assess HRQoL in a group of carefully selected recently detoxified sAUD patients using a questionnaire especially designed for this clinical population, combined with a neuropsychological examination, assessments of subjective sleep quality, mood, impulsivity, and alcohol history indicators. Our findings reveal that in sAUD patients, anxiety and impulsivity are crucial determinants of HRQoL. Thus, anxiety and impulsivity should be more systematically investigated and targeted by non-pharmacological interventions in order to improve treatment outcomes.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors are grateful to Coralie Lannuzel and H el ene Beaunieux for their contribution at various stages of the study. We would also like to thank all the participants.

This work was supported by the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the French National Agency for Research (ANR), and the Conseil Regional de Normandie.

## **CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare no conflicts of interest.

## REFERENCES

- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. ed. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. ed. American Psychiatric Association.  
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Anker, J.J., Kushner, M.G., 2019. Co-Occurring Alcohol Use Disorder and Anxiety: Bridging Psychiatric, Psychological, and Neurobiological Perspectives. *Alcohol Res* 40.  
<https://doi.org/10.35946/arcr.v40.1.03>
- 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.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- 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. *Compr Psychiatry* 53, 609–615.  
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.09.001>
- Brousse, G., Bendimerad, P., de Chazeron, I., Llorca, P.M., Perney, P., Dematteis, M., 2014. Alcoholism Risk Reduction in France: A Modernised Approach Related to Alcohol Misuse Disorders. *Int J Environ Res Public Health* 11, 11664–11675.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph111111664>
- 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. *Ment Health Phys Act* 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 Res* 28, 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- 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>
- Carvalho, A.F., Heilig, M., Perez, A., Probst, C., Rehm, J., 2019. Alcohol use disorders. *Lancet* 394, 781–792. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31775-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31775-1)
- Chamberlain, S.R., Grant, J.E., 2019. Relationship between quality of life in young adults and impulsivity/compulsivity☆. *Psychiatry Research* 271, 253–258.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.059>
- Choi, S.W, Na, R.H., Kim, H.O., Choi, S.B., Choi, Y.S., 2006. The relationship between quality of life and psycho-socio-spiritual characteristics in male patients with alcohol dependence. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*, 45, 459–467.
- Cianchetti, C., Corona, S., Foscoliano, M., Scalas, F., Sannio-Fancello, G., 2005. Modified Wisconsin Card Sorting Test: proposal of a supplementary scoring method. *Archives of Clinical Neuropsychology* 20, 555–558. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.12.002>
- Cohn, T.J., Foster, J.H., Peters, T.J., 2003. Sequential studies of sleep disturbance and quality of life in abstaining alcoholics. *Addict Biol* 8, 455–462.  
<https://doi.org/10.1080/13556210310001646439>

- Cushman, P., Forbes, R., Lerner, W., Stewart, M., 1985. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. *Alcohol Clin Exp Res* 9, 103–108. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1985.tb05527.x>
- Daepfen, J.-B., Faouzi, M., Sanchez, N., Rahhali, N., Bineau, S., Bertholet, N., 2014. Quality of Life Depends on the Drinking Pattern in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol and Alcoholism* 49, 457–465. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agu027>
- European Medicines Agency, 2005. Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products. European Medicines Agency, London.
- Finney, J.W., Moos, R.H., Timko, C., 1999. The course of treated and untreated substance use disorders: Remission and resolution, relapse and mortality, in: *Addictions: A Comprehensive Guidebook*. Oxford University Press, New York, NY, US, pp. 30–49.
- Fischer, J.A., Najman, J.M., Plotnikova, M., Clavarino, A.M., 2015. Quality of life, age of onset of alcohol use and alcohol use disorders in adolescence and young adulthood: Findings from an Australian birth cohort. *Drug Alcohol Rev* 34, 388–396. <https://doi.org/10.1111/dar.12227>
- Flensburg-Madsen, T., Mortensen, E.L., Knop, J., Becker, U., Sher, L., Grønbaek, M., 2009. Comorbidity and temporal ordering of alcohol use disorders and other psychiatric disorders: results from a Danish register-based study. *Compr Psychiatry*, 50, 307-14. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.09.003>.
- Food and Drug Administration, 2009. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims.

- Foster, J.H., Peters, T.J., Kind, P., 2002. Quality of life, sleep, mood and alcohol consumption: a complex interaction. *Addict Biol* 7, 55–65. <https://doi.org/10.1080/135562101200100616>
- Foster, J.H., Peters, T.J., Marshall, E.J., 2000. Quality of life measures and outcome in alcohol-dependent men and women. *Alcohol* 22, 45–52. [https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(00\)00102-6](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(00)00102-6)
- Gache, P., Michaud, P., Landry, U., Accietto, C., Arfaoui, S., Wenger, O., Daeppen, J.-B., 2005. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res* 29, 2001–2007. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000187034.58955.64>
- Gallo, G.G., Curado, D.F., Opaleye, E.S., Donate, A.P.G., Scattone, V.V., Noto, A.R., 2020. Impulsivity and Mindfulness among Inpatients with Alcohol Use Disorder. *Subst Use Misuse* 1–8. <https://doi.org/10.1080/10826084.2020.1833924>
- Ihara, H., Berrios, G.E., London, M., 2000. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68, 731–737. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.6.731>
- Karimi, M., Brazier, J., 2016. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics* 34, 645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>
- Kim, Y.-S., Cha, B., Lee, D., Kim, S.-M., Moon, E., Park, C.-S., Kim, B.-J., Lee, C.-S., Lee, S., 2013. The Relationship between Impulsivity and Quality of Life in Euthymic

- Patients with Bipolar Disorder. *Psychiatry Investig* 10, 246–252.  
<https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.3.246>
- Kushner, M.G., Maurer, E., Menary, K., Thuras, P., 2011. Vulnerability to the rapid ("telescoped") development of alcohol dependence in individuals with anxiety disorder. *J Stud Alcohol Drugs*. 72, 1019-27. <https://doi.org/10.15288/jsad.2011.72.1019>.
- Lahmek, P., Berlin, I., Michel, L., Berghout, C., Meunier, N., Aubin, H.-J., 2009. Determinants of improvement in quality of life of alcohol-dependent patients during an inpatient withdrawal programme. *Int J Med Sci* 6, 160–167. <https://doi.org/10.7150/ijms.6.160>
- Lamargue Hamel, D., Deloire, M., Ruet, A., Charré-Morin, J., Saubusse, A., Ouallet, J.-C., Brochet, B., 2015. Deciphering Depressive Mood in Relapsing-Remitting and Progressive Multiple Sclerosis and Its Consequence on Quality of Life. *PLoS One* 10, e0142152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142152>
- Laniece, A., Lahbairi, N., Cabé, N., Pitel, A.-L., Rauchs, G., 2021. Contribution of sleep disturbances to the heterogeneity of cognitive and brain alterations in alcohol use disorder. *Sleep Medicine Reviews* 58, 101435.  
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101435>
- Laniece, A., Segobin, S., Lannuzel, C., Boudehent, C., Ritz, L., Urso, L., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Rauchs, G., Pitel, A.-L., 2019. Neuropsychological and Neuroimaging Examinations of Self-Reported Sleep Quality in Alcohol Use Disorder With and Without Korsakoff's Syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 43, 952–964.  
<https://doi.org/10.1111/acer.13997>

- Le Berre, A.-P., 2019. Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology* 33, 808–821. <https://doi.org/10.1037/neu0000572>
- Le Berre, A.-P., Laniepe, A., Segobin, S., Pitel, A.-L., Sullivan, E.V., 2019. Alcohol Use Disorder. *The Oxford Handbook of Adult Cognitive Disorders*. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780190664121.013.15>
- Le Berre, A.-P., Pinon, K., Vabret, F., Pitel, A.-L., Allain, P., Eustache, F., Beaunieux, H., 2010. Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic memory task. *Alcohol Clin Exp Res* 34, 1888–1898. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01277.x>
- 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. *Alcohol Clin Exp Res* 34, 1334–1345. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01217.x>
- Levola, J., Aalto, M., Holopainen, A., Cieza, A., Pitkänen, T., 2014. Health-related quality of life in alcohol dependence: a systematic literature review with a specific focus on the role of depression and other psychopathology. *Nord J Psychiatry* 68, 369–384. <https://doi.org/10.3109/08039488.2013.852242>
- Luquiens, A., Reynaud, M., Aubin, H.J., 2011. Is controlled drinking an acceptable goal in the treatment of alcohol dependence? A survey of French alcohol specialists. *Alcohol* 46, 586–591. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agr083>

- Luquiens, A., Reynaud, M., Falissard, B., Aubin, H.J., 2012. Quality of life among alcohol-dependent patients: how satisfactory are the available instruments? A systematic review. *Drug Alcohol Depend* 125, 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.08.012>
- Luquiens, A., Whalley, D., Crawford, S.R., Laramée, P., Doward, L., Price, M., Hawken, N., Dorey, J., Owens, L., Llorca, P.M., Falissard, B., Aubin, H.J., 2015. Development of the Alcohol Quality of Life Scale (AQoLS): a new patient-reported outcome measure to assess health-related quality of life in alcohol use disorder. *Qual Life Res* 24, 1471–1481. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0865-7>
- Malet, L., Llorca, P.-M., Beringuier, B., Lehert, P., Falissard, B., 2006. AIQoL 9 for measuring quality of life in alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 41, 181–187. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agl001>
- Mann, K., Aubin, H.-J., Witkiewitz, K., 2017. Reduced Drinking in Alcohol Dependence Treatment, What Is the Evidence? *Eur Addict Res* 23, 219–230. <https://doi.org/10.1159/000481348>
- Manning, V., Gomez, B., Guo, S., Low, Y.D., Koh, P.K., Wong, K.E., 2012. An Exploration of Quality of Life and its Predictors in Patients with Addictive Disorders: Gambling, Alcohol and Drugs. *International Journal of Mental Health and Addiction* 10, 551–562. <https://doi.org/10.1007/s11469-011-9349-y>
- 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. *Alcohol Clin Exp Res* 35, 1662–1668. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01512.x>



- McCall, W.V., Reboussin, B.A., Cohen, W., 2000. Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep Res* 9, 43–48. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00186.x>
- Mitchell, A.J., Kemp, S., Benito-León, J., Reuber, M., 2010. The influence of cognitive impairment on health-related quality of life in neurological disease. *Acta Neuropsychiatrica* 22, 2–13. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2009.00439.x>
- Mojtabai, R., Crum, R.M., 2013. Perceived unmet need for alcohol and drug use treatments and future use of services: results from a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 127, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.06.012>
- Morgan, M.Y., Landron, F., Lehert, P., New European Alcoholism Treatment Study Group, 2004. Improvement in quality of life after treatment for alcohol dependence with acamprosate and psychosocial support. *Alcohol Clin Exp Res* 28, 64–77. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000108652.73143.4B>
- Nogueira, J.M., Rodríguez-Míguez, E., 2015. Using the SF-6D to measure the impact of alcohol dependence on health-related quality of life. *Eur J Health Econ* 16, 347–356. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0627-z>
- Petit, G., Cimochovska, A., Kornreich, C., Hanak, C., Verbanck, P., Campanella, S., 2014. Neurophysiological correlates of response inhibition predict relapse in detoxified alcoholic patients: some preliminary evidence from event-related potentials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10, 1025–1037. <https://doi.org/10.2147/NDT.S61475>

- Petrovsky, D.V., McPhillips, M.V., Li, J., Brody, A., Caff  , L., Hodgson, N.A., 2018. Sleep disruption and quality of life in persons with dementia: A state-of-the-art review. *Geriatr Nurs* 39, 640–645. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2018.04.014>
- Piperidou, C., Karlovasitou, A., Triantafyllou, N., Terzoudi, A., Constantinidis, T., Vadikolias, K., Heliopoulos, I., Vassilopoulos, D., Balogiannis, S., 2008. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure* 17, 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.02.005>
- 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. *Alcohol Clin Exp Res* 31, 1169–1178. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00418.x>
- Quinten, C., Coens, C., Ghislain, I., Zikos, E., Sprangers, M.A.G., Ringash, J., Martinelli, F., Ediebah, D.E., Maringwa, J., Reeve, B.B., Greimel, E., King, M.T., Bjordal, K., Flechtner, H.-H., Schmucker-Von Koch, J., Taphoorn, M.J.B., Weis, J., Wildiers, H., Velikova, G., Bottomley, A., PROBE, EORTC Clinical Groups, 2015. The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur J Cancer* 51, 2808–2819. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.027>
- Regier, D.A., Rae, D.S., Narrow, W.E., Kaelber, C.T., Schatzberg, A.F., 1998. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry Suppl*, 34, 24-8.

- Ruet, A., Deloire, M., Hamel, D., Ouallet, J.-C., Petry, K., Brochet, B., 2013. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol* 260, 776–784. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6705-1>
- Saatcioglu, O., Yapici, A., Cakmak, D., 2008. Quality of life, depression and anxiety in alcohol dependence. *Drug Alcohol Rev* 27, 83–90. <https://doi.org/10.1080/09595230701711140>
- Salgado, J.V., Malloy-Diniz, L.F., Campos, V.R., Abrantes, S.S.C., Fuentes, D., Bechara, A., Correa, H., 2009. Neuropsychological assessment of impulsive behavior in abstinent alcohol-dependent subjects. *Braz J Psychiatry* 31, 4–9. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462009000100003>
- Scaravilli, T., Gasparoli, E., Rinaldi, F., Polesello, G., Bracco, F., 2003. Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 24, 209–210. <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0134-y>
- Schneier, F.R., Foose, T.E., Hasin, D.S., Heimberg, R.G., Liu, S.M., Grant, B.F., Blanco C., 2010. Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*, 40, 977-88. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991231>.
- Shin, S.H., Hong, H.G., Jeon, S.-M., 2012. Personality and Alcohol Use: The Role of Impulsivity. *Addict Behav* 37, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.09.006>
- Smith, J.P., Randall, C.L., 2012. Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations. *Alcohol Res.* 34, 414-31.

- Solomon, M.A.T., Sabari, S.O.T., Srinivasan, B., 2018. Correlation between age of alcohol dependence and quality of life – A hospital based cross sectional study.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., Vagg, P-R., Jacobs, G-A., 1983. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stites, S.D., Harkins, K., Rubright, J.D., Karlawish, J., 2018. Relationships between Cognitive Complaints and Quality of Life in Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Mild Alzheimer’s Disease Dementia, and Normal Cognition. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 32, 276–283. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000262>
- Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18, 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Tabrizi, F.M., Radfar, M., 2015. Fatigue, Sleep Quality, and Disability in Relation to Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 17, 268–274. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-046>
- The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization, 1995. *Soc Sci Med* 41, 1403–1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)
- Ugochukwu, C., Bagot, K.S., Delaloye, S., Pi, S., Vien, L., Garvey, T., Bolotaulo, N.I., Kumar, N., Ishak, W.W., 2013. The importance of quality of life in patients with alcohol abuse and dependence. *Harv Rev Psychiatry* 21, 1–17. <https://doi.org/10.1097/HRP.0b013e31827fd8aa>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., Adam, S., 2004. L’épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). Solal.

Wechsler, D., 1997. Wechsler Memory Scale. Third Edition. Ed. Psychological Corporation, San Antonio, TX.

Witkiewitz, K., 2011. Predictors of Heavy Drinking During and Following Treatment. *Psychol Addict Behav* 25, 426–438. <https://doi.org/10.1037/a0022889>

World Health Organization, Management of Substance Abuse Team, World Health Organization, 2018. Global status report on alcohol and health 2018.

Zgierska, A., Rabago, D., Zuelsdorff, M., Coe, C., Miller, M., Fleming, M., 2008. Mindfulness meditation for alcohol relapse prevention: a feasibility pilot study. *J Addict Med*, 2, 165-73. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31816f8546>.

## **TABLES**

**Table 1. Socio-demographic, cognitive and clinical features of the severe Alcohol Use Disorder (sAUD) patients and Healthy Controls (HC).**

	sAUD patients (n=33) (M ± SD)	HC subjects (n=38) (M ± SD)	Between-group comparisons
<b>SOCIO-DEMOGRAPHIC</b>			
Age (years)	46.15 ± 10.13	44.34 ± 6.07	p= 0.33
Gender, men (%)	86.79 %	94.73 %	p= 0.21
Education (years)	11.32 ± 2.09	11.82 ± 0.73	p= 0.12
Family status, living alone (%)	54.72%	34.21%	p=0.05
<b>COGNITIVE</b>			
Episodic memory (z-score)	-1.55 ± 1.22	0 ± 1	HC > sAUD*
Working memory (z-score)	-1.27 ± 0.82	0 ± 1	HC > sAUD*
Executive functions (z-score)	-1.08 ± 1.49	0 ± 1	HC > sAUD*
Processing speed (z-score)	-1.57 ± 1.65	0 ± 1	HC > sAUD*
<b>CLINICAL</b>			
<b>Sleep</b>			
PSQI	8.74 ± 3.27 (2MD)	2.37 ± 1.51	HC < sAUD*
<b>Depression and anxiety</b>			
BDI	17.30 ± 10.91 (1MD)	2.89 ± 3.09	HC < sAUD*
STAI B (trait anxiety)	51.21 ± 10.62	32.16 ± 6.87	HC < sAUD*
<b>Impulsivity</b>			
S-UPPS-P	48.45 ± 10.99	33.24 ± 11.15	HC < sAUD*
Negative Urgency	10.38 ± 3.41	7.13 ± 3.23	HC < sAUD*
Lack of Premeditation	8.98 ± 2.54	6.24 ± 2.11	HC < sAUD*
Lack of perseverance	8.32 ± 2.92	5.68 ± 1.95	HC < sAUD*
Sensation Seeking	10.64 ± 8.04	6.79 ± 2.36	HC < sAUD*
Positive Urgency	11.43 ± 2.94	7.5 ± 3.35	HC < sAUD*
<b>Alcohol history</b>			
AUDIT	28.58 ± 5.75	2.42 ± 1.64	HC < sAUD*
Age of onset of AUD (years)	31.30 ± 8.87 (3MD)	/	/
Daily alcohol consumption during the month preceding withdrawal (units <sup>a</sup> )	19.30 ± 7.01 (1MD)	/	/

AUD: Alcohol Use Disorder; n: sample size; M: mean; SD- standard deviation; HC: healthy controls; T: Tendency; BDI: Beck Depression Inventory; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; S-UPPS-P: Short form of negative Urgency, lack of Premeditation, lack of Perseverance,

sensation Seeking, Positive urgency. MD: Missing Data; \* :  $p < 0.01$ ; <sup>a</sup>: an alcohol unit = 10 g of pure alcohol.

**Table 2. AQoLS domains, number of items and examples.**

<b>AQoLS domains</b>	<b>Number of items</b>	<b>Examples</b>
Activities	10	I have felt I miss out on everyday activities with family and friends
Relationships	6	Alcohol has interfered with my relationships with friends
Living conditions	4	Alcohol has had a negative effect on my housing situation
Negative emotions	2	I have worried about alcohol causing problems in my life
Self-esteem	5	I have neglected my general health
Control	5	I have planned my days around alcohol
Sleep	2	I have not been getting enough sleep

AQoLS: Alcohol Quality of Life Scale



**Table 3. Results on the AQoLS questionnaire in sAUD patients (raw data).**

	Activities	Relationships	Living conditions	Negative emotions	Self-esteem	Control	Sleep	AQoLS Total score
<b>Mean</b>	12.19	10.62	4.45	3.70	6.70	7.06	2.23	49.94
<b>Standard Deviation</b>	5.87	3.74	2.65	1.61	3.57	3.84	2.04	18.25
<b>Range</b>	3-26	3-18	1-10	0-6	0-15	1-15	0-6	18-92
<b>Maximum possible score</b>	30	18	12	6	15	15	6	102

AQoLS: Alcohol Quality of Life Scale, sAUD: severe Alcohol Use Disorder.

**Table 4. Results on the AQoLS questionnaire in sAUD patients (normalized data).**

	Activities	Relationships	Living conditions	Negative emotions	Self-esteem	Control	Sleep
<b>Mean</b>	0.41	0.58	0.37	0.62	0.45	0.60	0.54
<b>Standard Deviation</b>	0.20	0.20	0.22	0.27	0.24	0.26	0.34
<b>Range</b>	0.10 - 0.87	0.17 - 1	0.08 – 0.83	0 - 1	0 - 1	0.07 - 1	0 - 1

AQoLS: Alcohol Quality of Life Scale, sAUD: severe Alcohol Use Disorder.

**Table 5. Results of forward stepwise regressions models showing the variables most strongly associated with HRQoL in sAUD patients.**

<b>Factor</b>	<b>Unstandardized coefficient (95% CI)</b>	<b><math>\beta^*</math></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b><i>p</i> value</b>
<b>Step 1</b>				
Intercept	2.17 (-16.56 – 20.90)	NA	NA	0.82
S-UPPS-P score	0.99 (0.61 – 1.37)	0.60	0.358	<0.001
<b>Step 2</b>				
Intercept	-17.21 (-37.89 – 3.47)	NA	NA	0.10
S-UPPS-P score	0.67 (0.28 – 1.07)	0.406	NA	0.001
STAI B score	0.68 (0.27 – 1.09)	0.395	0.445	0.002
Full model	NA	NA	0.477	<0.001

CI: Confidence Interval,  $\beta^*$ : Standardized beta coefficients, R<sup>2</sup>: R-Squared, NA: Not Applicable.

S-UPPS-P: Short form of- negative Urgency, lack of Premeditation, lack of Perseverance, sensation Seeking, Positive urgency; STAI B: State-Trait Anxiety Inventory part B.

## **FIGURE LEGEND**

### **Figure 1. Normalized domains of HRQoL in recently detoxified sAUD patients.**

For each boxplot, the median is represented by the bold line and the mean is represented by “x”

\*: significant difference compared to another domain ( $p < 0.01$ ) using the specific color of each boxplot.

### **Figure 2. Relationships between HRQoL and A) depression, B) anxiety, and C) impulsivity in recently detoxified sAUD patients.**

AQoLS: Alcohol Quality of Life Scale; BDI: Beck Depression Inventory; STAI B: State-Trait Anxiety Inventory part B; S-UPPS-P: Short form of- negative Urgency, lack of Premeditation, lack of Perseverance, sensation Seeking, Positive urgency. r: Person’s correlation coefficient, \* $p < 0.01$ .

Figure 1

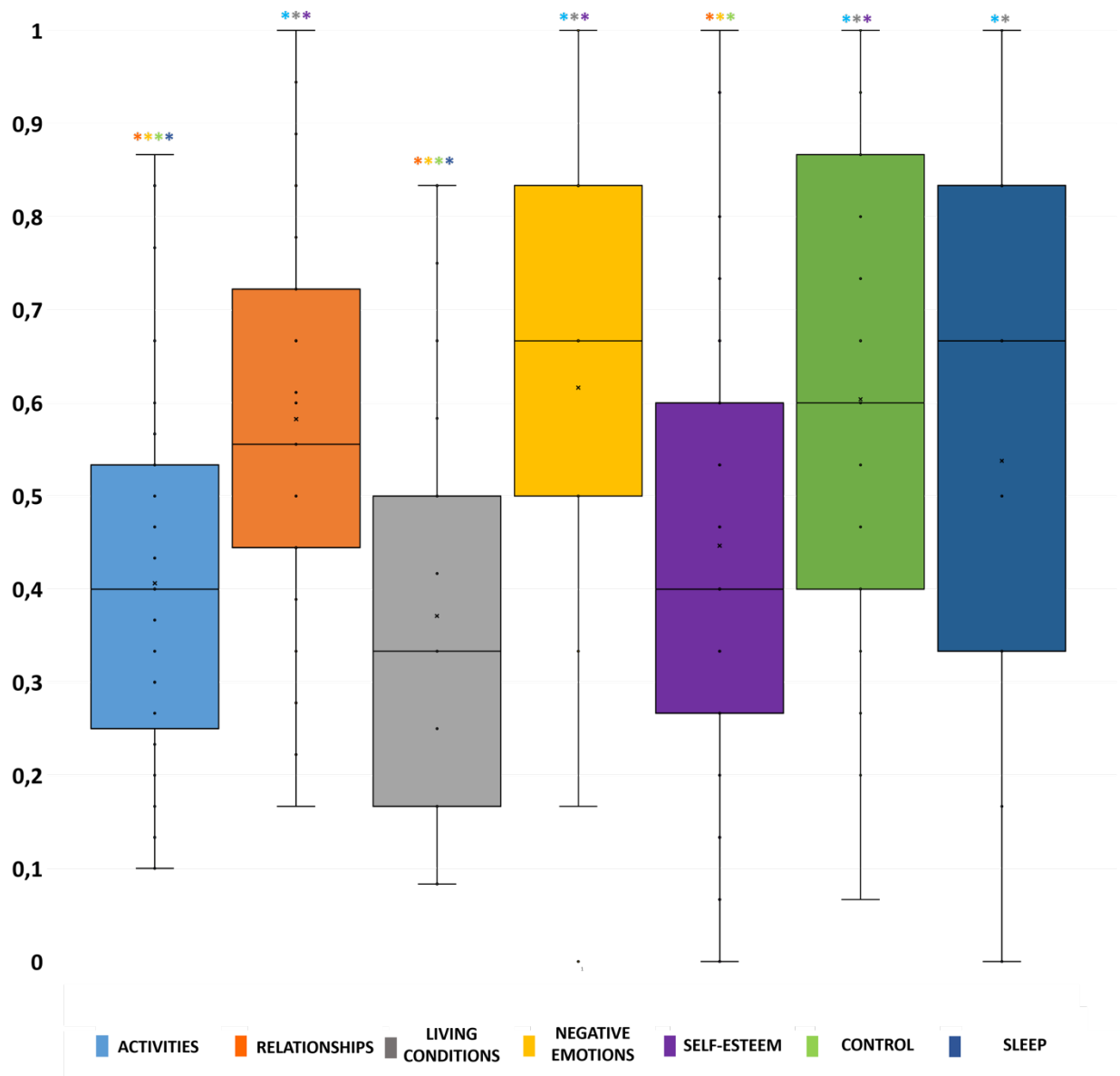
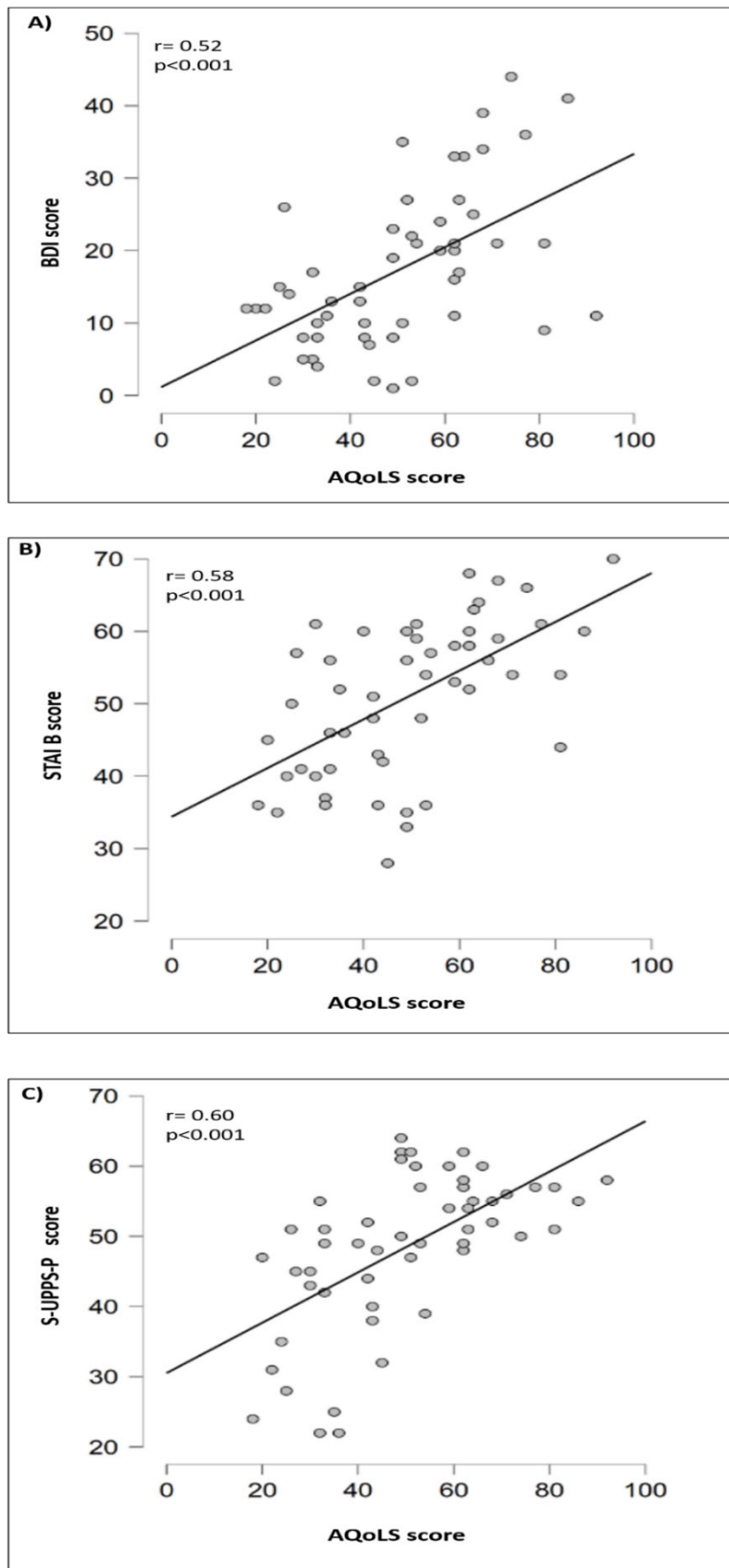


Figure 2





**ÉTUDE : Substrats cérébraux de la qualité de vie liée à la santé chez les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool sévère et récemment sevrés.**

**Substrats cérébraux de la qualité de vie liée à la santé chez les patients  
présentant un trouble de l'usage d'alcool sévère et récemment sevrés.**

Najlaa Lahbairi<sup>1</sup>, MSc ; Shailendra Segobin<sup>1</sup>, PhD ; Alice Laniepcé<sup>1</sup>, PhD ; Nicolas Cabé<sup>1,2</sup>,  
MD ; Céline Boudehent<sup>1,2</sup>, MSc ; François Vabret<sup>1,2</sup>, MD ; Géraldine Rauchs<sup>1\*</sup>, PhD ; Anne-  
Lise Pitel<sup>1,3\*</sup>, PhD.

\*: equally contributed to this work

- (4) 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.
- (5) Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France.
- (6) Institut Universitaire de France (IUF).



## **I- CONTEXTE SCIENTIFIQUE**

L'identification des régions cérébrales associées à la qualité de vie (QDV) est une question qui a suscité beaucoup d'intérêt dans la littérature au cours des quinze dernières années. Des études ont été menées dans plusieurs pathologies telles que la schizophrénie (Faget-Agius et al., 2015), la dépression (Elderkin-Thompson et al., 2008), ou les troubles neurologiques fonctionnels (Perez et al., 2017) et ont souligné le rôle important des régions frontales et cingulaires. Bien que le TUAL soit associé à des altérations cérébrales affectant notamment ces régions (Li et al., 2021, pour revue) et une altération de la qualité de vie qui peuvent tous deux favoriser le risque de reprise des consommations d'alcool, aucune étude n'a exploré les substrats neuro-anatomiques de la qualité de vie dans cette population clinique.

L'objectif de cette étude était donc d'investiguer, chez des patients présentant un TUAL sévère (TUALs) et récemment sevrés, les substrats cérébraux de la qualité de vie liée à la santé (QDVs), une dimension plus pertinente que la QDV, car elle est réputée pour être à la fois robuste et sensible au changement (WHOQOL, 1995). De plus, elle est particulièrement pertinente pour évaluer l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention (Luquiens et al., 2015; 2016). Dans le cadre de cette étude, nous nous sommes focalisés sur les atteintes cérébrales structurales (volume de substance grise et intégrité des faisceaux de la substance blanche) en examinant un sous-groupe de patients inclus dans l'étude comportementale (Étude 1) ayant tous bénéficié d'un examen en imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique et d'une séquence en imagerie par tenseur de diffusion (DTI).

## **II- MATERIELS ET METHODES**

### ***2.1 Participants***

Nous avons mené une étude transversale incluant 20 patients TUALs récemment sevrés et 16 volontaires sains (VS). Pour être inclus, les participants ne devaient pas présenter d'antécédents

de maladies neurologiques, endocriniennes, infectieuses ou de dépression évaluée à l'aide du Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1961). Les participants ne devaient pas non plus présenter une autre forme de trouble d'usage de substances (à l'exception du tabac). L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local du CHU de Caen Normandie (CPP Nord-Ouest III, no. IDRCB: 2011-A00495-36).

Les patients TUALs ont été recrutés par des cliniciens durant leur sevrage au sein du service d'Addictologie du CHU de Caen. Ils répondaient aux critères « d'alcool dépendance » selon le DSM-IV-TR [American Psychiatric Association (APA), 2000] ou à ceux de « trouble de l'usage d'alcool sévère » selon le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) depuis au moins 5 ans. Bien qu'ils étaient récemment sevrés, les patients TUALs ne présentaient plus de signes cliniques de sevrage à l'échelle de Cushman (Cushman et al., 1985) au moment de leur inclusion.

Les volontaires sains ont été évalués à l'aide du questionnaire Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT; Gache et al., 2005) afin de s'assurer qu'ils ne répondaient pas aux critères d'abus d'alcool (AUDIT <7 pour les hommes et <6 pour les femmes). L'absence de symptômes dépressifs importants a également été vérifiée à l'aide du BDI (aucun des VS n'avait un score > 29).

Les patients TUALs et les VS étaient appariés en âge, en genre et en niveau d'éducation. L'ensemble des données démographiques et cliniques sont présentées dans la **Table 1**.

**Table 1. Données démographiques et principales caractéristiques cliniques des patients présentant un Trouble de l'Usage d'Alcool sévère (TUALs) et des Volontaires Sains (VS).**

	<b>Patients TUALs</b>	<b>VS</b>	<b>Comparaison</b>
	<b>(n=20) (M ± ET)</b>	<b>(n=16) (M ± ET)</b>	<b>inter groupes</b>
<i>Variables démographiques</i>			
Age	45.80 ± 9.80	43.44	0.38
Genre, hommes (%)	100 %	87.5%	0.10
Niveau d'éducation (années)	11.65 ± 2.43	11.81 ± 0.75	0.80
<i>Variables cliniques</i>			
Dépression (BDI)	12.05 ± 8.26	2.12 ± 2.39	<0.001*
Sommeil (PSQI)	7.89 ± 2.91	2.06 ± 1.34	<0.001*
Anxiété-trait (STAI-B)	46.35 ± 10.78	31.81 ± 7.06	<0.001*
Impulsivité (S-UPPS-P)	41.45 ± 9.93	30.00 ± 12.27	0.004*
AUDIT	28.30 ± 5.17	2.31 ± 1.70	<0.001*
Age de début du TUAL	29.28 ± 9.58	/	/
Consommation quotidienne d'alcool (unités <sup>a</sup> )	18.25 ± 8.29	/	/

TUALs : Trouble de l'Usage d'Alcool sévère, VS : Volontaires Sains, N= nombre de participants, M= moyenne, ET : Ecart-Type, BDI : Beck Depression Inventory, STAI : State-Trait Anxiety Inventory, AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test

\* : différence significative entre les patients TUALs et les VS à p< 0.01 (*t*-tests).

<sup>a</sup> : une unité d'alcool= 10 g d'alcool pur.

## **2.2 Protocole expérimental**

### **2.2.1 Évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QDVs) chez les patients**

#### **TUALs**

La qualité de vie liée à la santé (QDVs) a été évaluée en utilisant le questionnaire AQoLS (Alcohol Quality of Life Scale, Luquiens et al., 2015, 2016). AQoLS est un auto-questionnaire

qui comprend 34 items et mesure l'impact spécifique de l'alcool sur la QDVs au cours des 4 dernières semaines. Le questionnaire AQoLS a été spécifiquement développé pour les patients présentant un TUAL. Tous les items ont été générés à partir des propos des patients et reflètent donc leurs préoccupations. Le questionnaire AQoLS explore 7 domaines : *activités, relations avec les autres, conditions de vie, émotions négatives, estime de soi, perte de contrôle et sommeil*. Pour chaque item, il est demandé au patient de répondre en pensant à sa relation à l'alcool, chaque réponse représente un degré d'accord et est cotée sur une échelle de Likert en 4 points allant de 0 (pas du tout d'accord) à 3 (énormément d'accord). Ainsi, un score total élevé à l'échelle AQoLS reflète une altération de la QDVs.

## **2.2.2 Acquisition et prétraitement des données d'imagerie cérébrale**

### Acquisition des données

L'ensemble des participants a bénéficié d'un examen IRM au centre Cyceron (Caen, France) sur un scanner Philips Achieva 3T (Philips Healthcare, Amsterdam, Pays-Bas). L'examen comprenait une IRM anatomique pondérée en T1 (acquisition sagittale en 3-dimensions avec une séquence « spin echo », TR=20ms ; flip angle : 10°; 180 coupes, épaisseur de coupe = 1mm ; FOV = 256 x 256 mm<sup>2</sup> ; matrice = 256x256) et une séquence d'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) avec les paramètres suivants : acquisition axiale de 70 coupes avec une séquence spin-echo ; 32 directions avec un b = 1000s/mm<sup>2</sup> ; TR=10000 ms ; TE=82 ms ; flip angle=90°; FOV=224x224 mm<sup>2</sup> ; matrice = 112x112, taille des voxels = 2x2x2 mm<sup>3</sup> et une image non-pondérée en diffusion, avec un b=0 s/mm<sup>2</sup>.

### Prétraitement des IRM anatomiques

Les IRM anatomiques ont été prétraitées avec le logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM12 ; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK ; (American Psychiatric

Association, 2013)). Les images ont tout d'abord été segmentées en substance grise (SG), substance blanche (SB) et liquide céphalorachidien (LCR). Ces cartes ont ensuite été normalisées dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institute, taille des voxels = 1,5 x 1,5 x 1,5 mm<sup>3</sup>; matrice = 121 x 145 x 121). Ces cartes normalisées ont été modulées par les déterminants jacobiens afin de préserver le volume cérébral de chaque tissu.

#### Prétraitement des données DTI et création des cartes d'anisotropie fractionnelle (FA)

Les images de diffusion ont été prétraitées avec le logiciel FSL 5.0.9 (FMRIB laboratory, Oxford, UK (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>)). Pour chaque sujet, les images ont été corrigées pour les distorsions dues au courant de Foucault, puis recalées avec l'image sans pondération en diffusion ( $b=0$  s/mm<sup>2</sup>) afin de corriger pour les mouvements. Un modèle de tenseur de diffusion est ensuite appliqué aux images pour créer les cartes d'anisotropie fractionnelle (FA). Ces cartes, en espace natif, offrent une mesure de l'intégrité de la microstructure de la SB. La valeur de FA varie entre 0 et 1. Plus la valeur dans un faisceau est grande, meilleure est l'intégrité de ce faisceau. À l'inverse, une faible valeur de FA peut indiquer que l'intégrité du faisceau a diminué à cause d'une pathologie ou que la région contient des fibres qui se croisent, diminuant ainsi l'intégrité de la microstructure dans une direction particulière.

Les cartes de FA ont ensuite été normalisées avec un template de FA dans l'espace MNI (taille de voxels : 1mm<sup>3</sup> ; matrice 181 x 212 x 181).

#### Lissage et masques

Les cartes de SG normalisées et modulées ont été lissées avec un filtre gaussien de 8 mm FWHM (full-width at half maximum). Un masque de SG a aussi été créé en calculant la

moyenne des cartes de SG normalisées mais non modulées des sujets sains et en appliquant un seuil de 0,5 à cette carte.

Pour la SB, les cartes de FA normalisées ont été lissées avec un filtre gaussien de 6 mm FWHM. Le masque de SB a été créé en utilisant les cartes normalisées et non-modulées de la SB obtenues sur SPM chez les sujets sains. Une moyenne a été calculée et ensuite un seuil de 0,5 a été appliqué à cette carte.

## ***2.3 Analyses statistiques***

### **2.3.1 QDVs chez les patients TUALs récemment sevrés.**

Nous avons réalisé des analyses statistiques descriptives sur les scores obtenus aux différents domaines ainsi que sur le score total à AQoLS.

### **2.3.2 Liens entre les mesures cérébrales et les scores à AQoLS chez les patients TUALs récemment sevrés.**

Nous avons tout d'abord analysé les liens entre les données de neuroimagerie (volume de la SG et l'intégrité des faisceaux de la substance blanche évaluée par la FA) et le score total à l'échelle AQoLS chez le groupe des patients TUALs. Ensuite, nous avons examiné les mêmes relations avec les scores aux domaines de l'échelle AQoLS.

Pour cela, nous avons réalisé des régressions multiples sur l'ensemble du cerveau grâce au logiciel SPM12. Pour la SG, nous avons fixé une taille minimale de cluster à 45 voxels (k), ce qui correspond à un cluster d'environ 150 mm<sup>3</sup>. Pour la SB, nous avons utilisé un seuil k de 30 voxels qui correspond à une taille de cluster de 30 mm<sup>3</sup>. Pour l'ensemble des analyses (volume de SG et FA), le seuil statistique a été fixé à  $p < 0.001$  non corrigé.

### 2.3.3 Intégrité des régions corrélées à la QDVs chez les patients TUALs comparés aux VS.

Enfin, afin de mieux comprendre les résultats, nous avons extrait les volumes de SG et les valeurs de FA dans les clusters obtenus lors des analyses de régression multiples. Ces valeurs ont ensuite été comparées entre les deux groupes (TUALs et VS) à l'aide d'un test de Student dans le but d'évaluer l'intégrité des régions cérébrales liées à la QDVs. Le seuil statistique a été fixé à  $p < 0.01$ .

## III- RESULTATS

### 3.1 QDVs chez les patients TUALs récemment sevrés.

Le score moyen à l'échelle AQoLS ( $\pm$  écart-type) était de  $40.25 \pm 13.72$  avec une très grande variabilité entre les patients (le score total allant de 20 à 68). Les scores obtenus pour chaque domaine ainsi que le score total à l'échelle AQoLS sont présentés dans la **table 2**.

**Table 2 : Scores obtenus à l'échelle AQoLS chez les patients TUALs récemment sevrés (données brutes).**

	Activités	Relations avec les autres	Conditions de vie	Émotions négatives	Estime de soi	Contrôle	Sommeil	Score total
<b>Moyenne</b>	8.05	10.75	3.65	3.55	5.05	7.20	2	40.25
<b>Ecart-type</b>	3.22	3.61	2.28	1.60	3.187	3.07	1.75	13.72
<b>Min – max</b>	3-14	4-17	1-8	0-6	0-12	1-12	0-6	20-68
<b>Score max possible</b>	30	18	12	6	15	15	6	102

AQoLS: Alcohol Quality of Life Scale.  
Min : minimum, Max : Maximum.

### ***3.2 Liens entre les mesures cérébrales et les scores à AQoLS chez les patients TUALs récemment sevrés***

#### **3.2.1 Relations avec le score total à l'échelle AQoLS**

Aucun lien significatif n'a été retrouvé entre les données de neuroimagerie (volume de la substance grise et intégrité des faisceaux de la substance blanche évaluée par la FA) et le score total à AQoLS.

#### **3.2.2 Relations avec les scores aux domaines évalués par l'échelle AQoLS**

- Volume de SG

Les analyses de régressions multiples ont révélé une corrélation négative entre le score au domaine « perte de contrôle » et le volume du noyau caudé gauche ([coordonnées MNI (mm): x, y, z = -18, 8, 16]; k = 76 voxels) et droit chez les patients ([coordonnées MNI: x, y, z = 20, 6, 20 ; k = 49 voxels ; **Figure 1 A et B**).

Nous retrouvons également une corrélation négative entre le score au domaine « émotions négatives » et le volume de l'hippocampe droit chez les patients ([coordonnées MNI : x, y, z = 36, -18, -16]; k = 55 voxels) (**Figure 2 A et B**).

- Anisotropie fractionnelle

Nous observons une corrélation négative entre le score au domaine « perte de contrôle » et l'intégrité des faisceaux de fibres du stratum sagittal ([coordonnées MNI : x, y, z = 44, -32, -10] ; k = 189 voxels ; **Figure 3 A et B**) et dans le cingulum ([coordonnées MNI : x, y, z = -8, 2, 31; k = 133 voxels ; **Figure 4 A et B**). Le score au domaine « estime de soi » est quant à lui négativement corrélé à l'intégrité des faisceaux de fibres dans les pédoncules cérébelleux



moyens (coordonnées MNI : x, y, z = 6, -23, -28 ; k = 117 voxels ; **Figure 5 A et B**) ainsi que dans le fornix (coordonnées MNI : x, y, z = -9, -7, 6 ; k = 36 voxels ; **Figure 6 A et B**).

### ***3.3 Intégrité des régions corrélées à la QDVs chez les patients TUALs comparés aux VS.***

Afin de mieux comprendre nos résultats, nous avons ensuite extrait les valeurs de SG et de FA dans les régions mises en évidence dans les analyses précédentes. Nous avons ainsi obtenu les volumes des clusters incluant les noyaux caudés et l'hippocampe droit, ainsi que les valeurs de FA au niveau du stratum sagittal, du cingulum, des pédoncules cérébelleux moyens et du fornix.

- Volume de SG

Les volumes du noyau caudé droit ( $t(34) = 1.53, p = 0.135$ ) et gauche ( $t(34) = 1.82, p = 0.08$ ) ne différaient pas significativement entre les patients TUALs et les VS (**Figure 1 C**). L'analyse du volume de l'hippocampe droit ne montre pas non plus de différence significative entre les deux groupes ( $t(34) = -1.538, p = 0.133$  ; **Figure 2 C**).

- Anisotropie fractionnelle

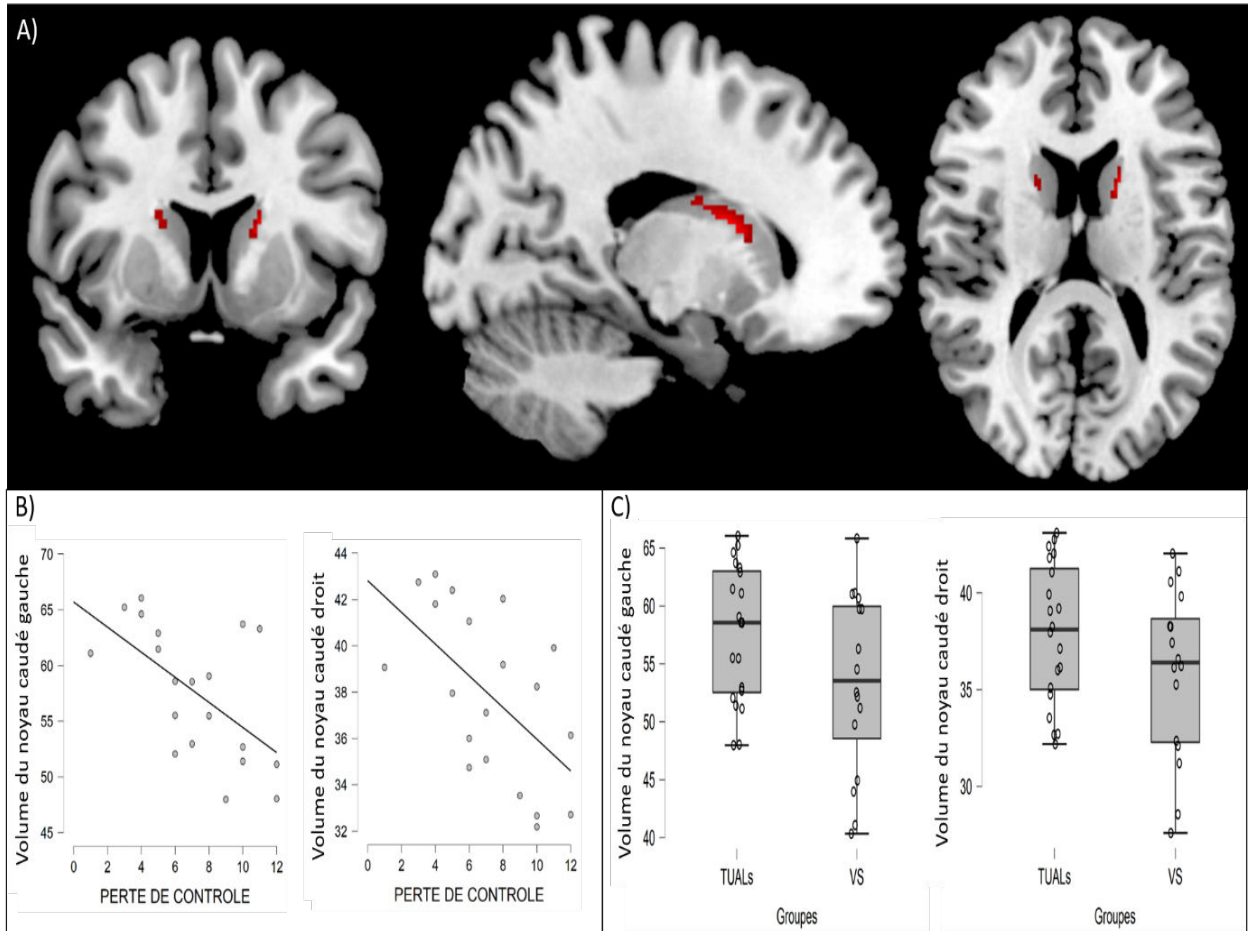
Concernant l'intégrité des faisceaux de SB, un effet du groupe a été mis en évidence concernant la connectivité, évaluée grâce aux mesures de FA, au niveau du cingulum ( $t(34) = -3.549, p = 0.001$ ) (**Figure 4 C**). Ainsi, la connectivité structurale dans cette région est plus faible chez les patients TUALs que chez les VS.

En revanche, les valeurs de FA ne différaient pas entre les deux groupes dans le stratum sagittal ( $t(34) = -1.258, p = 0.217$  ; **Figure 3 C**), les pédoncules cérébelleux moyens ( $t(34) = -0.707, p = 0.485$  ; **Figure 5 C**) et le fornix ( $t(34) = -0.670, p = 0.507$  ; **Figure 6 C**). L'ensemble des résultats est fourni dans la **table 2**.

**Table 2. Volume de SG et intégrité des faisceaux de SB (évaluée par la FA) chez les patients TUALs et les VS, dans les régions mises en évidence dans les analyses de régressions multiples.**

	<b>Patients TUALs</b>	<b>VS</b>	<b>Comparaisons</b>
	<b>(N= 20)</b>	<b>(N=16)</b>	<b>intergroupes</b>
	<b>(M ± ET)</b>	<b>(M ± ET)</b>	
<b>Volume de SG</b>			
<b>Noyau caudé gauche</b>	57.59 ± 5.88	53.43 ± 7.82	0.08
<b>Noyau caudé droit</b>	37.89 ± 3.64	35.84 ± 4.38	0.13
<b>Hippocampe droit</b>	37.30 ± 5.95	40.11 ± 4.73	0.13
<b>Anisotropie fractionnelle</b>			
<b>Stratum Sagittal</b>	0.56 ± 0.06	0.59 ± 0.04	0.22
<b>Cingulum</b>	0.56 ± 0.04	0.60 ± 0.03	<b>0.001*</b>
<b>Pédoncules cérébelleux moyens</b>	0.56 ± 0.05	0.57 ± 0.05	0.48
<b>Fornix</b>	0.34 ± 0.04	0.35 ± 0.04	0.57

SG : Substance Grise, SB : Substance Blanche, FA : Anisotropie Fractionnelle, TUALs : Trouble de l'usage d'alcool sévère, VS : volontaires sains, N= Nombre de participants, M : Moyenne, ET : écart-type, \* : significatif à p<0.01 (*t*-tests).



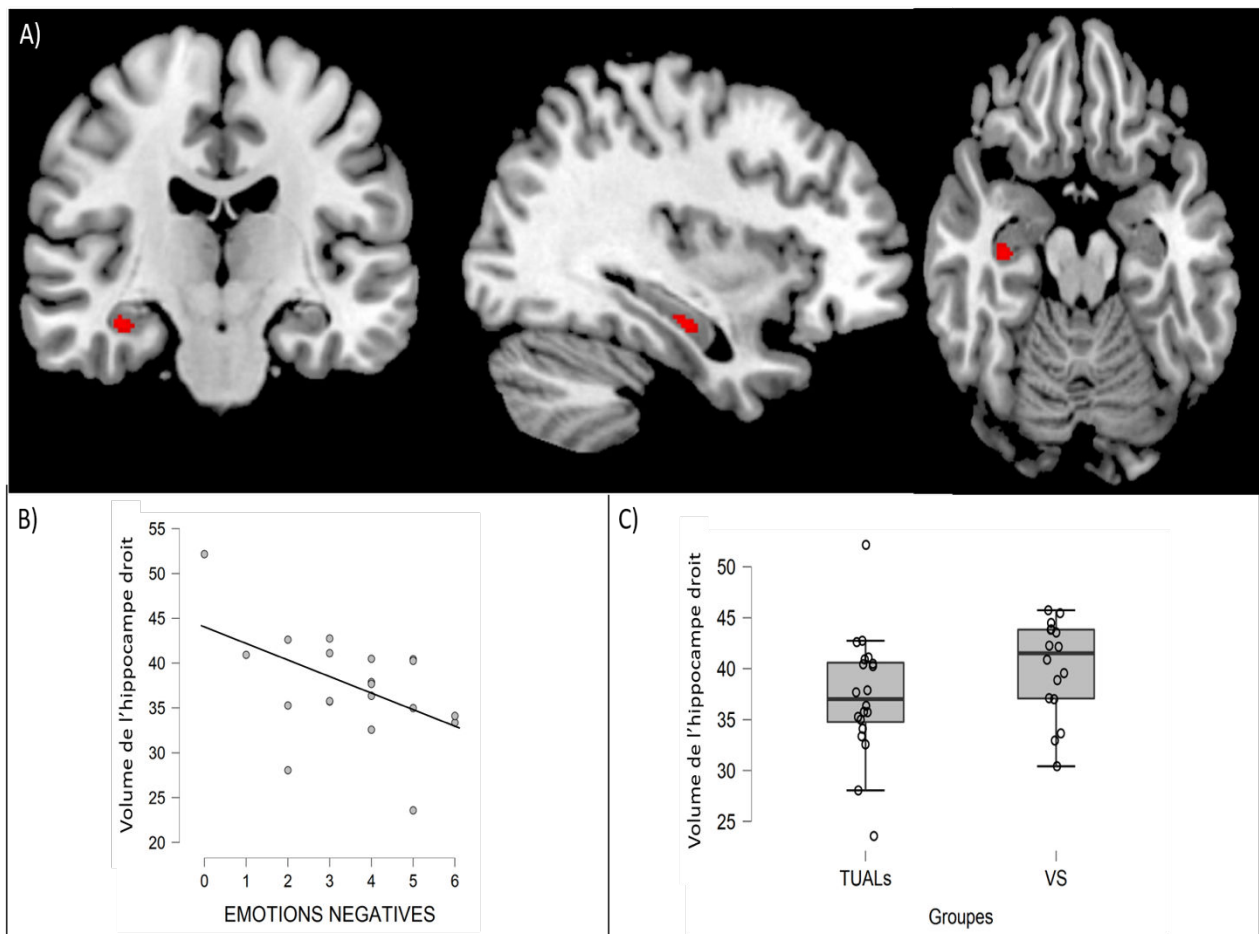
**Figure 1. Relations entre le score au domaine « perte de contrôle » de l'échelle AQoLS et le volume de SG dans les noyaux caudés (gauche et droit) chez les patients TUALs**

**A) Analyse voxel par voxel.** Les coordonnées MNI pour les noyaux caudés gauche et droit sont les suivants ( $[x = -18, y = 8, z = 16]$  ;  $T = 5.78$  ;  $k = 76$  et  $[x = 20, y = 6, z = 20]$  ;  $T = 4.71$  ;  $k = 49$  respectivement)  $p < 0.001$  non corrigé.

**B) Nuages de points montrant la corrélation négative entre le domaine « perte de contrôle » et le volume de SG des noyaux caudés gauche et droit.**

**C) Comparaison des volumes de SG des noyaux caudés gauche et droit entre les TUALs et les VS.** Pour chaque boîte à moustaches, la médiane est représentée par un trait gras.

SG= Substance Grise, VS= Volontaires Sains, TUALs= Trouble de l'Usage d'Alcool sévère, k : taille du cluster (voxels).



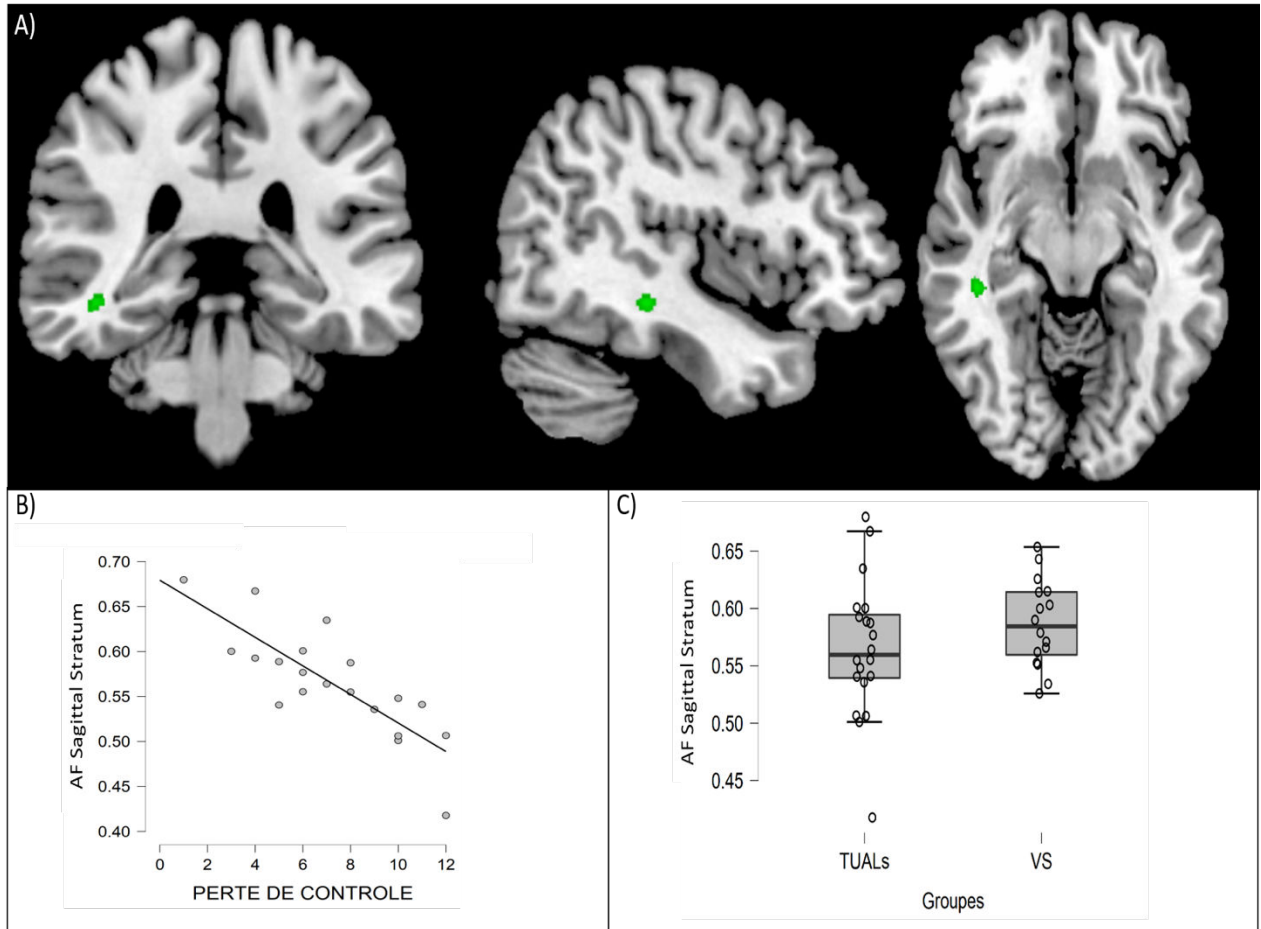
**Figure 2. Relations entre le score au domaine « émotions négatives » de l'échelle AQoLS et le volume de SG dans l'hippocampe droit chez les patients TUALs**

**A) Analyse voxel par voxel.** Les coordonnées MNI pour les l'hippocampe droit sont les suivants ( $[x= 36, y= -18, z= -16]$  ;  $T= 4.29$  ;  $k = 55$ ) au seuil  $p < 0.001$  non corrigé.

**B) Nuage de points montrant la corrélation négative entre le domaine « émotions négatives » et le volume de l'hippocampe droit.**

**C) Comparaison du volume de l'hippocampe droit entre les TUALs et les VS.** Pour chaque boîte à moustaches, la médiane est représentée par un trait gras.

SG= Substance Grise, VS= Volontaires Sains, TUALs= Trouble de l'Usage d'Alcool sévère.  
 k : taille du cluster (voxels).



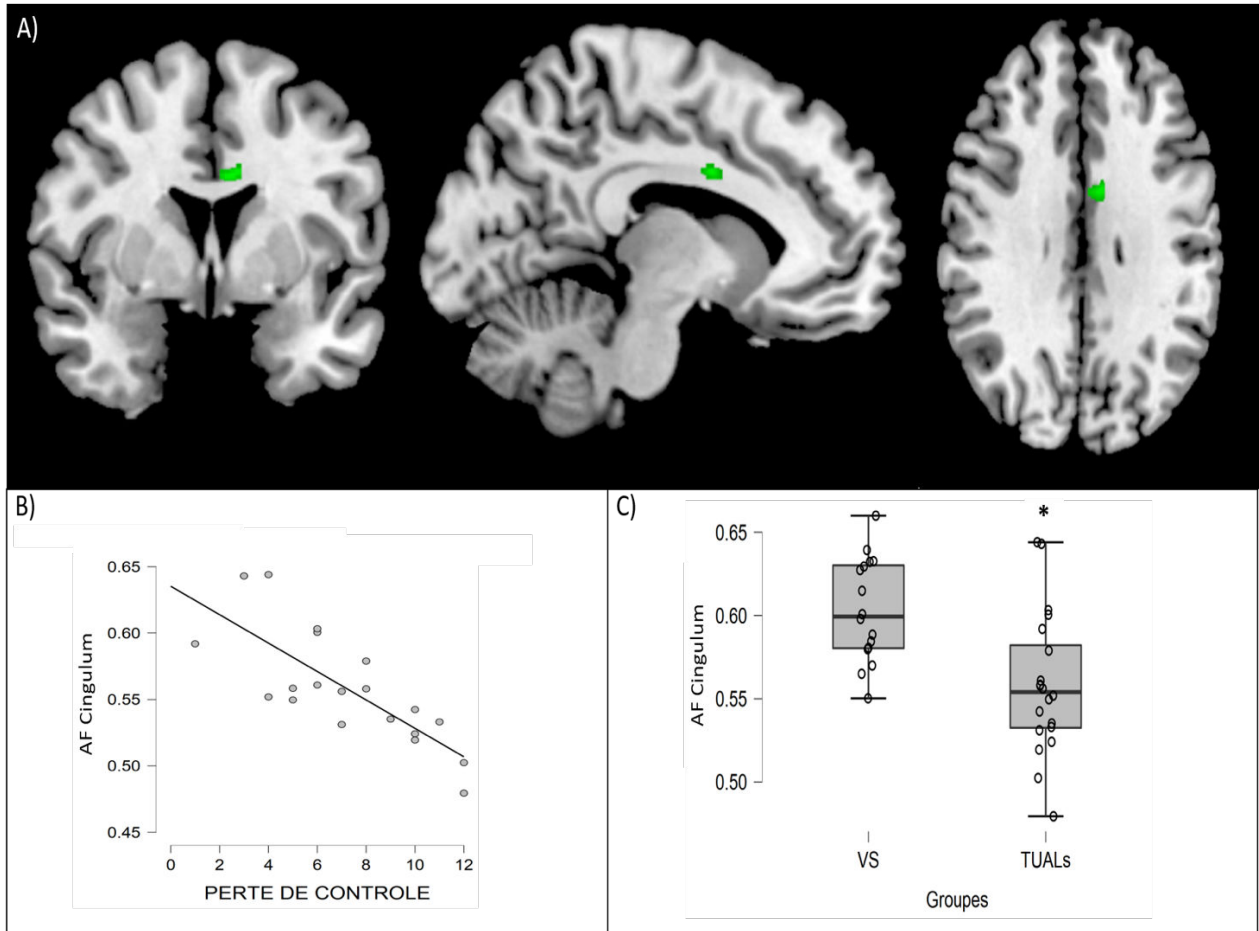
**Figure 3. Relations entre le score au domaine « perte de contrôle » de l'échelle AQoLS et les mesures de FA dans le stratum sagittal chez les patients TUALs**

**A) Analyse voxel par voxel.** Les coordonnées MNI pour le stratum sagittal sont les suivants ([x= 44, y= -32, z= -10] ; T= 4.62 ; k = 133) au seuil  $p < 0.001$  s

**B) Nuage de points montrant la corrélation négative entre le score au domaine « perte de contrôle » et l'intégrité des faisceaux de fibres autour du stratum sagittal.**

**C) Comparaison des valeurs de FA autour du stratum sagittal entre les TUALs et les VS.** Pour chaque boîte à moustaches, la médiane est représentée par un trait gras.

VS= Volontaires sains, TUALs= Trouble de l'Usage d'alcool, FA= Anisotropie Fractionnelle., k : taille de clusters (voxels).

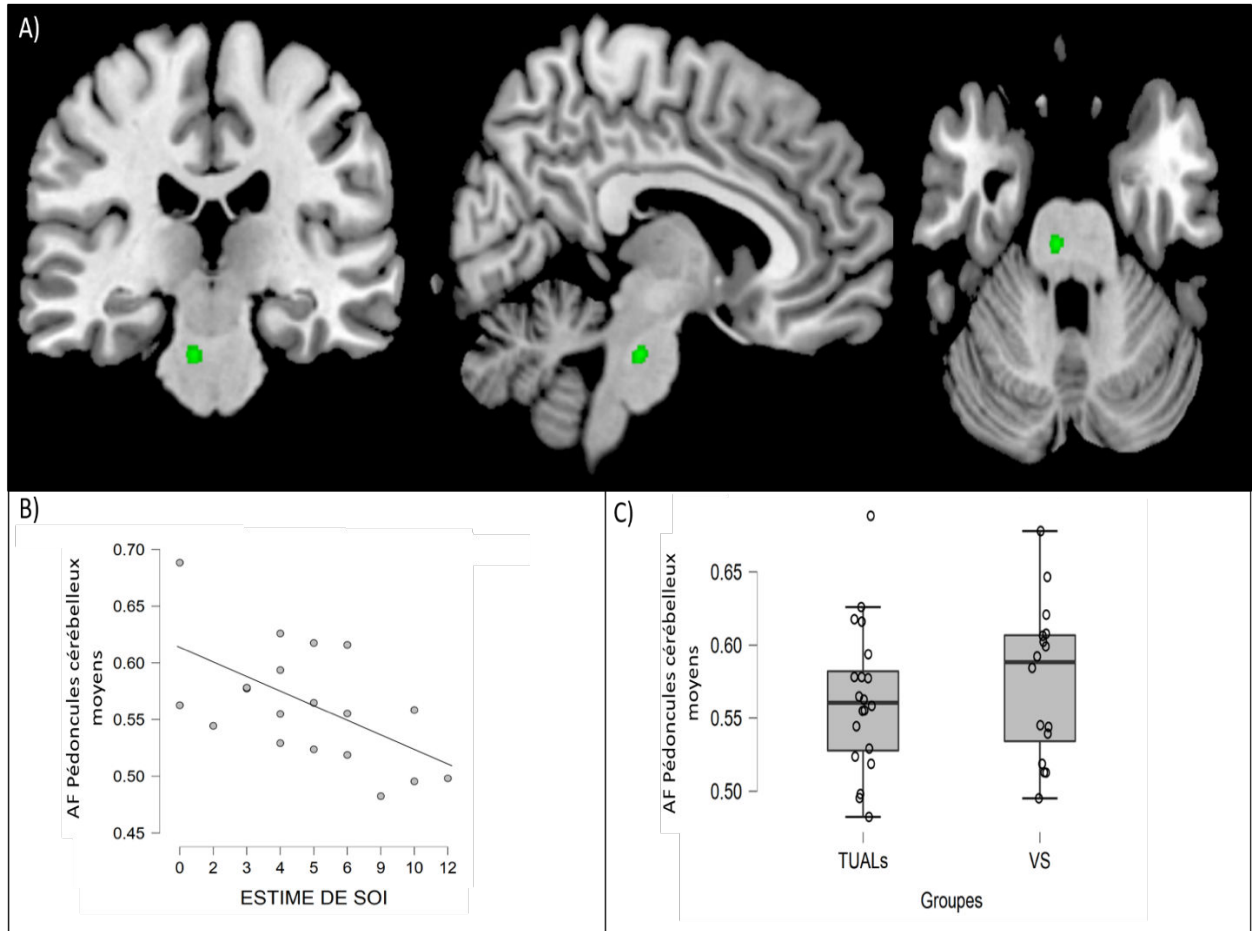


**Figure 4. Relations entre le score au domaine « perte de contrôle » de l'échelle AQoLS et les mesures de FA dans le cingulum chez les patients TUALs**

**A) Analyse voxel par voxel.** Les coordonnées MNI pour le cingulum sont les suivantes ( $[x = -8, y = 2, z = 31]$  ;  $T = 5.22$  ;  $k = 189$ ) au seuil  $p < 0.001$  non corrigé.

**B) Nuage de points montrant la corrélation négative entre le score au domaine « perte de contrôle » et l'intégrité des faisceaux de fibres dans le cingulum.**

**C) Comparaisons des valeurs de FA dans le cingulum entre les TUALs et les VS.** Pour chaque boîte à moustaches, la médiane est représentée par un trait gras. \* : significatif à  $p < 0.01$ . VS = Volontaires sains, TUALs = Trouble de l'Usage d'alcool sévère, FA = Anisotropie Fractionnelle, k : taille de clusters (voxels).



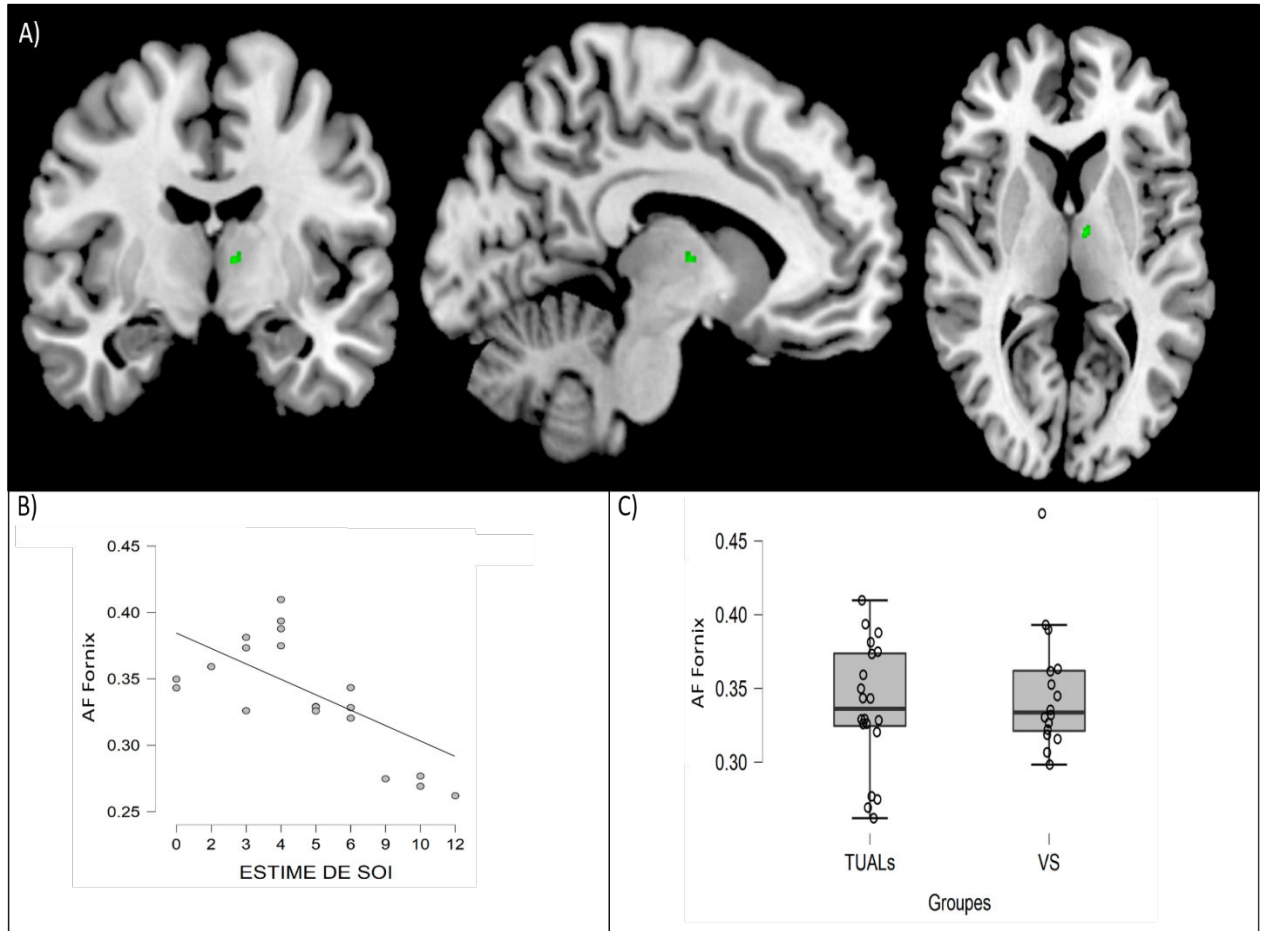
**Figure 5. Relations entre le score au domaine « estime de soi » de l'échelle AQoLS et les mesures de FA dans les pédoncules cérébelleux moyens chez les patients TUALs**

**A) Analyse voxel par voxel.** Les coordonnées MNI pour les pédoncules cérébelleux moyens sont les suivants ( $[x= 6, y= -23, z= -28]$  ;  $T=4.71$  ;  $k r= 117$  au seuil  $p<0.001$  non corrigé).

**B) Nuage de points montrant l'association négative entre le domaine « estime de soi » et l'intégrité des faisceaux de fibres dans les pédoncules cérébelleux moyens.**

**C) Comparaison des valeurs des valeurs de FA dans les pédoncules cérébelleux moyens entre les TUALs et les VS.** Pour chaque boîte à moustaches, la médiane est représentée par un trait gras.

VS= Volontaires sains, TUALs= Trouble de l'Usage d'alcool sévère, FA= Anisotropie Fractionnelle,  $k$  : taille de cluster (voxels).



**Figure 6. Relations entre le score au domaine « estime de soi » de l'échelle AQoLS et les mesures de FA dans le fornix chez les patients TUALs**

**A) Analyse voxel par voxel.** Les coordonnées MNI pour le fornix sont les suivants ( $[x = -9, y = -7, z = 6]$  ;  $T = 4.86$  ;  $k = 36$ ) au seuil  $p < 0.001$  non corrigé.

**B) Nuage de points montrant la corrélation négative entre le domaine « estime de soi » et l'intégrité des faisceaux de fibres dans le fornix.**

**C) Comparaison des valeurs de FA dans le cingulum entre les TUALs et VS.** Pour chaque boîte à moustaches, la médiane est représentée par un trait gras.

VS= Volontaires Sains, TUALs= Trouble de l'Usage d'Alcool sévère, FA= Anisotropie Fractionnelle,  $k$  : taille de clusters.



#### IV- DISCUSSION

La présente étude avait pour objectif d'explorer les substrats cérébraux de la QDVs dans le TUAL. Dans ce but, des données d'imagerie cérébrale structurale (volume de la substance grise et intégrité des faisceaux de la substance blanche évaluée par l'anisotropie fonctionnelle) ont été recueillies chez des patients TUALs récemment sevrés ayant rempli le questionnaire AQoLS, mis au point spécifiquement pour cette population clinique.

Nos analyses ont tout d'abord montré qu'il n'y avait pas de relation significative entre le score total à AQoLS, le volume de substance grise et l'intégrité des faisceaux de substance blanche. Cette absence de corrélation pourrait s'expliquer par le caractère multi-déterminé du score total à l'échelle AQoLS. En d'autres termes, les différents domaines qui composent l'échelle explorent des aspects très différents de la qualité de vie qui peuvent donc être liés à l'intégrité de régions cérébrales bien distinctes. Cette absence de lien entre le score total et la structure cérébrale pourrait donc être expliquée par le fait que seuls trois des domaines qui composent l'échelle AQoLS sont liés au volume cérébral ou à l'intégrité des faisceaux de SB. L'absence de lien avec le score total à AQoLS nous a conduit à examiner plus précisément les associations entre les différents domaines de l'échelle AQoLS et les données d'imagerie cérébrale. Nous avons ainsi mis en évidence des liens spécifiques avec les domaines « perte de contrôle », « estime de soi » et « émotions négatives ».

##### *Perte de contrôle*

L'analyse du score au domaine « perte de contrôle » a montré des liens avec le volume des noyaux caudés d'une part, et l'intégrité des faisceaux de fibres du stratum sagittal et du cingulum d'autre part. Ainsi, plus les patients rapportent de problèmes de perte de contrôle liés à leur consommation d'alcool, plus le volume des noyaux caudés est faible et plus l'intégrité des fibres de SB du cingulum et du stratum sagittal est altérée.

Les liens avec le noyau caudé peuvent s'interpréter à la lumière d'une étude récente en IRM fonctionnelle. En effet, Schmidt et ses collaborateurs (2020) ont montré, chez de jeunes volontaires sains, que les noyaux caudés sont activés lors d'une tâche évaluant l'inhibition sélective. Le fait que nous trouvions un lien avec le volume de cette région suggère que les patients auraient des déficits d'inhibition les conduisant à perdre le contrôle dans différentes situations liées à l'alcool. Ce résultat est également en accord avec ceux obtenus dans le cadre de l'Etude 1 de cette thèse. En effet, nous avons observé une corrélation entre le domaine perte de contrôle et le score total à l'échelle S-UPPS-P qui évalue l'impulsivité. Ainsi, plus les patients TUALs percevaient une perte de contrôle, plus ils présentaient des traits et des comportements impulsifs. Le noyau caudé serait en effet l'une des régions clés contrôlant les choix impulsifs (voir par exemple Dalley et al., 2011). De manière intéressante et complémentaire, une étude très récente a montré que chez les patients souffrant d'addiction aux smartphones, le volume du noyau caudé gauche est négativement corrélé avec les traits d'impulsivité (Yoo et al., 2021). Une autre étude menée chez les patients souffrant de trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) a montré que plus le volume du noyau caudé était petit, plus les patients TDAH étaient caractérisés par une grande impulsivité (Dang et al., 2016). Dans l'ensemble, ces différentes études soulignent les interactions étroites entre perte de contrôle, impulsivité et noyaux caudés.

Concernant l'intégrité des faisceaux de substance blanche, les résultats indiquent que plus l'intégrité du stratum sagittal et du cingulum diminue, plus les patients TUALs perçoivent une perte de contrôle dans les situations liées à l'alcool. Une réduction de l'intégrité des faisceaux du stratum sagittal a été rapportée dans le cadre d'autres pathologies hautement caractérisées par leur degré d'impulsivité telles que le TDAH (Cortese et al., 2013 ; Chen et al., 2016 pour revue) ou l'obésité (Shott et al., 2015). En outre, dans le cadre des TUS, une étude récente menée chez des patients présentant un trouble d'usage de méthamphétamines a montré

des corrélations entre les scores d'impulsivité (évaluée à l'échelle BIS-11) et les mesures de diffusion dans certaines régions cérébrales dont le stratum sagittal (Andres et al., 2016). Les atteintes microstructurales de cette région pourraient ainsi moduler les symptômes d'impulsivité (Andres et al., 2016) et contribuer aux difficultés d'autocontrôle chez les patients TUAL.

Nos analyses révèlent également des liens avec l'intégrité des fibres du cingulum. Celui-ci envoie des projections vers l'amygdale et le cortex préfrontal (Pandya et al., 1981). L'atteinte du cortex préfrontal (Crews & Boettiger, 2009) et de l'amygdale (Benegal et al., 2007; Tessner & Hill, 2010) chez les patients TUAL pourrait augmenter le risque de reprise des consommations notamment en favorisant les comportements impulsifs. Comme mentionné précédemment, les résultats des analyses exploratoires de notre travail comportemental (Etude 1) confirment par ailleurs le lien significatif entre la perte de contrôle et l'impulsivité. La diminution de l'intégrité du faisceau du cingulum serait également associée à une plus grande sévérité des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité chez les patients souffrant de TDAH (Damatac et al., 2020).

### *Émotions négatives*

Nous avons également montré des liens entre le score au domaine « émotions négatives » et le volume de l'hippocampe droit. Plus les patients TUALs relataient des dysfonctionnements émotionnels impactant leur qualité de vie, plus le volume de leur hippocampe droit était faible. Ce résultat est cliniquement très intéressant puisqu'au-delà du fait que l'altération du contrôle des émotions est une des caractéristiques cliniques du TUAL (DSM-5 American Psychiatric association, 2013 ; Kober, 2014), elle contribue au développement du TUAL et est considérée comme un facteur prédictif de l'évolution de la pathologie (Kober, 2014 ; Sinha et al., 2011). En effet, une altération des capacités

émotionnelles empêche les patients TUAL de répondre correctement à leurs demandes internes ainsi qu'à celles de leur environnement. Par ailleurs, la vulnérabilité aux émotions négatives constituerait une entrave significative au maintien d'une abstinence à long terme (de Timary & Faoro-Kreit, 2012) et serait responsable de 70% des rechutes (Breese et al., 2005; Sinha et al., 2009; Zywiak et al., 2003).

La relation entre le domaine des émotions négatives et l'hippocampe, retrouvée dans notre étude, est congruente avec la littérature scientifique puisque les études s'accordent sur le fait que l'hippocampe est une structure cérébrale qui joue un rôle clé dans le traitement émotionnel (Brühl et al., 2014; Ruiz et al., 2014; Santangelo et al., 2018; Schumacher et al., 2018). De manière intéressante, Brühl et al. (2014) suggèrent que la régulation de l'activité hippocampique pourrait offrir une piste prometteuse dans le traitement de l'addiction, de la dépression ou encore de l'anxiété. L'ensemble de ces études mettent l'accent sur le rôle crucial de l'hippocampe dans le traitement émotionnel chez les patients TUALs.

En outre, le fait que la perte de volume concerne la partie droite de l'hippocampe peut être interprété au regard d'une étude en IRM menée par Laakso et al. (2000). Ces auteurs ont comparé des patients TUAL à début tardif (âge du début du TUAL à  $34 \pm 6$  ans) à des patients TUAL à début précoce (âge de début du TUAL à  $16 \pm 2$  ans). Les résultats de cette étude indiquent que l'hippocampe droit, mais pas le gauche, était significativement atrophié dans les deux groupes de patients. Le fait que l'hippocampe droit soit plus vulnérable aux effets de l'alcool que le gauche peut s'expliquer par le fait que les patients TUAL ont des déficits attentionnels et émotionnels qui sont eux-mêmes caractéristiques des patients ayant des lésions de l'hémisphère droit. C'est dans cette optique que certains chercheurs suggèrent que l'hémisphère droit serait plus vulnérable aux effets de l'alcool que le gauche (Ellis & Oscar-Berman, 1989; Oscar-Berman & Bowirrat, 2005; Oscar-Berman & Marinković, 2007).

Dans un registre thérapeutique, une étude longitudinale récente menée par Misaki et al. (2021) chez des patients présentant un état de stress post traumatique (ESPT) a montré qu'après un entraînement émotionnel positif avec neurofeedback, le volume de l'hippocampe chez les patients ayant réalisé l'entraînement présentait une augmentation significative par rapport au groupe contrôle. Ce type de traitement pourrait être proposé également aux patients TUAL afin de pallier au défaut de régulation émotionnelle, de contribuer au maintien de l'abstinence et de prévenir le risque de rechute.

### *Estime de soi*

Nous avons montré des liens entre le score au domaine « estime de soi » et l'intégrité des faisceaux des pédoncules cérébelleux moyens ainsi que du fornix. A notre connaissance, aucune étude n'a exploré les liens entre ces régions et l'estime de soi. Les pédoncules cérébelleux moyens, qui connectent le cervelet au pont, sont principalement impliqués dans la motricité. Le fornix, qui relie quant à lui l'hippocampe aux corps mamillaires, est associé à la mémoire (Vann & Aggleton, 2004 pour revue). Nos résultats pourraient donc suggérer que les altérations cognitives, notamment mnésiques, et certains aspects liés à la motricité pourraient, chez les patients TUAL, avoir un impact sur l'estime de soi et, en cascade, sur la QDVs. Dans le but de restaurer les habiletés cognitives déficitaires chez les patients TUAL, des thérapies de remédiation cognitive peuvent être proposées. Ces thérapies ont pour objectif non seulement l'amélioration des troubles cognitifs, et notamment de la mémoire en lien avec la récupération hippocampique, mais également l'amélioration d'autres dimensions telle que l'estime de soi (Rupp et al., 2012). Ainsi, la remédiation cognitive pourrait permettre directement et indirectement (via la récupération hippocampique) l'amélioration de l'estime de soi et de la QDVs. Les capacités motrices, notamment l'équilibre et les habiletés psychomotrices fines, sont connues pour être altérées chez les patients TUAL (Pfefferbaum et al., 2009 ; Sullivan et

al., 2000). Des séances de kinésithérapie, d'ergothérapie et/ou d'éducation physique adaptée pourraient permettre une amélioration de ces capacités motrices et potentiellement indirectement de l'estime de soi. A noter que l'activité physique adaptée est connue pour avoir un effet positif sur l'estime de soi (Zamani Sani et al., 2016) et la qualité de vie liée à la santé (Anokye et al., 2012).

Nous n'avons observé une différence significative entre les deux groupes que pour le cingulum. Les autres faisceaux (le fornix, le pédoncule cérébelleux, et le stratum sagittal) et les volumes des régions mises en évidence ne différaient pas significativement entre les patients et les volontaires sains. Pourtant, ces régions sont connues pour être altérées chez les patients TUALs (Pfefferbaum et al, 2009 ; Segobin et al, 2015). Cette divergence de résultats peut être expliquée par l'hétérogénéité classiquement retrouvée chez les patients TUALs (Laniece et al., 2021 pour revue). Les résultats des analyses de corrélations indiquent donc que même une légère diminution de l'intégrité de certaines régions cérébrales clés, sans toutes fois être significative, est associée à une moindre QDVs.

A ce jour, bien qu'une attention croissante soit désormais accordée à la QDVs dans le TUAL, ses substrats cérébraux sont encore très peu étudiés. A notre connaissance, cette étude est la première à explorer les substrats cérébraux de la QDVs dans un groupe de patients TUALs récemment sevrés et soigneusement sélectionnés, ayant bénéficié d'exams d'imagerie cérébrale permettant d'évaluer le volume de substance grise et l'intégrité des faisceaux de la substance blanche. Nos analyses ont révélé d'une part des associations entre le volume des noyaux caudés et la perte de contrôle, et entre le volume de l'hippocampe droit et les émotions négatives. De plus, nous avons mis en évidence des liens entre l'intégrité du stratum sagittal et du cingulum et la perte de contrôle, ainsi qu'entre l'intégrité des pédoncules cérébelleux

moyens et du fornix avec l'estime de soi. Ces différentes structures et faisceaux de SB ne sont pas nécessairement altérés de façon marquée chez les patients TUALs comparés aux VS, mais sous-tendent néanmoins l'altération de la QDVs rapportée par les patients dans différents domaines. Des investigations utilisant des modalités différentes de neuroimagerie telles que la mesure du débit sanguin cérébral ou encore le métabolisme cérébral du glucose seraient particulièrement intéressantes pour aller plus loin dans la compréhension des substrats cérébraux de la QDVs dans le TUAL.

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fourth Edition). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Andres, T., Ernst, T., Oishi, K., Greenstein, D., Nakama, H., & Chang, L. (2016). Brain microstructure and impulsivity differ between current and past methamphetamine users. *Journal of neuroimmune pharmacology: The Official Journal of the Society for Neuroscienc*, *11*(3), 531-541. <https://doi.org/10.1007/s11481-016-9675-8>
- Anokye, N.K., Trueman, P., Green, C., Pavey, T.G., & Taylor, R.S. (2012). Physical activity and health related quality of life. *BMC Public Health*, *7*, 12-624. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-624>.
- 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. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Benegal, V., Antony, G., Venkatasubramanian, G., & Jayakumar, P. N. (2007). Gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. *Addiction Biology*, *12*(1), 122-132. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2006.00043.x>
- Breese, G. R., Chu, K., Dayas, C. V., Funk, D., Knapp, D. J., Koob, G. F., Lê, D. A., O'Dell, L. E., Overstreet, D. H., Roberts, A. J., Sinha, R., Valdez, G. R., & Weiss, F. (2005). Stress enhancement of craving during sobriety: A risk for relapse. *Alcoholism, Clinical*



- and Experimental Research*, 29(2), 185-195.  
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000153544.83656.3c>
- Brühl, A. B., Scherpiet, S., Sulzer, J., Stämpfli, P., Seifritz, E., & Herwig, U. (2014). Real-time neurofeedback using functional MRI could improve down-regulation of amygdala activity during emotional stimulation: A proof-of-concept study. *Brain Topography*, 27(1), 138-148. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0331-9>
- Chen, L., Hu, X., Ouyang, L., He, N., Liao, Y., Liu, Q., Zhou, M., Wu, M., Huang, X., Grong, Q. (2016). A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 68, 838-847. <https://doi.org/10.1016/J.neubiorev.2016.07.022>
- Cortese, S., Imperati, D., Zhou, J., Proal, E., Klein, R.G., Mannuzza, S., Ramos-Olazagasti, M.A., Milham, M.P., Kelly, C., Castellanos, F.X. (2013). White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 74(15), 591-598. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.025>
- 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>
- Cushman, P., Forbes, R., Lerner, 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>
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron*, 69(4), 680-694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
- Damatac, C.G., Chauvin, R.J.M., Zwiers, M.P., van Rooij, D., Akkermans, S.E.A., Naaijen, J., Hoekstra, P.J., Hartman, C.A., Oosterlaan, J., Franke, B., Buitelaar, J.K., Beckmann,

- C.F., & Sprouten, E. (2020). White Matter Microstructure in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Tractography Study in 654 Individuals. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.015>.
- Dang, L. C., Samanez-Larkin, G. R., Young, J. S., Cowan, R. L., Kessler, R. M., & Zald, D. H. (2016). Caudate asymmetry is related to attentional impulsivity and an objective measure of ADHD-like attentional problems in healthy adults. *Brain structure & function*, *221*(1), 277-286. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0906-6>
- Elderkin-Thompson, V., Ballmaier, M., Helleman, G., Pham, D., Lavretsky, H., & Kumar, A. (2008). Daily functioning and prefrontal brain morphology in healthy and depressed community-dwelling elderly. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *16*(8), 633-642. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181794629>
- Ellis, R. J., & Oscar-Berman, M. (1989). Alcoholism, aging, and functional cerebral asymmetries. *Psychological Bulletin*, *106*(1), 128-147. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.106.1.128>
- Faget-Agius, C., Boyer, L., Wirsich, J., Jean-Philippe, R., Richieri, R., Soulier, E., Confort-Gouny, S., Auquier, P., Guye, M. A., & Lançon, C. (2015). Neural substrate of quality of life in patients with schizophrenia: A magnetisation transfer imaging study. *Scientific Reports*, *5*, 17650. <https://doi.org/10.1038/srep17650>
- Gache, P., Michaud, P., Landry, U., Accietto, C., Arfaoui, S., Wenger, O., & Daeppen, J.-B. (2005). The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: Reliability and validity of a French version.

- Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(11), 2001-2007.  
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000187034.58955.64>
- Harris, G. J., Jaffin, S. K., Hodge, S. M., Kennedy, D., Caviness, V. S., Marinkovic, K., Papadimitriou, G. M., Makris, N., & Oscar-Berman, M. (2008). Frontal white matter and cingulum diffusion tensor imaging deficits in alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(6), 1001-1013. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00661.x>
- Kober, H. (2014). Emotion regulation in substance use disorders. In *Handbook of emotion regulation, 2nd ed* (p. 428-446). The Guilford Press.
- Laakso, M. P., Vaurio, O., Savolainen, L., Repo, E., Soininen, H., Aronen, H. J., & Tiihonen, J. (2000). A volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. *Behavioural Brain Research*, 109(2), 177-186. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00172-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00172-2)
- Laniepce, A., Lahbairi, N., Cabé, N., Pitel, A.-L., & Rauchs, G. (2021). Contribution of sleep disturbances to the heterogeneity of cognitive and brain alterations in alcohol use disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 58, 101435. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101435>
- Li, L., Yu, H., Liu, Y., Meng, Y.J., Li, X.J., Zhang, C., Liang, S., Li, M.L., Guo, W., QiangWang, D.W., Ma, X., Coid, J., & Li, T. (2021). Lower regional grey matter in alcohol use disorders: evidence from a voxel-based meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 21(1), 247. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03244-9>
- Luquiens, A., Whalley, D., Crawford, S. R., Laramée, P., Doward, L., Price, M., Hawken, N., Dorey, J., Owens, L., Llorca, P. M., Falissard, B., & Aubin, H. J. (2015). Development of the Alcohol Quality of Life Scale (AQoLS): A new patient-reported outcome measure to assess health-related quality of life in alcohol use disorder. *Quality of Life*

*Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 24(6), 1471-1481. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0865-7>

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: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 25(6), 1549-1560. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1190-5>

Misaki, M., Mulyana, B., Zotev, V., Wurfel, B. E., Krueger, F., Feldner, M., & Bodurka, J. (2021). Hippocampal volume recovery with real-time functional MRI amygdala neurofeedback emotional training for posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*, 283, 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.058>

Oscar-Berman, M., & Bowirrat, A. (2005). Genetic influences in emotional dysfunction and alcoholism-related brain damage. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1(3), 211-229.

Oscar-Berman, M., & Marinković, K. (2007). Alcohol : Effects on Neurobehavioral Functions and the Brain. *Neuropsychology review*, 17(3), 239-257. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9038-6>

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 Neuropsychological Processes in Alcoholism. *Handbook of clinical neurology*, 125, 183-210. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00012-4>

Pandya, D. N., Van Hoesen, G. W., & Mesulam, M. M. (1981). Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey. *Experimental Brain Research*, 42(3-4), 319-330. <https://doi.org/10.1007/BF00237497>

- Perez, D. L., Williams, B., Matin, N., LaFrance, W. C., Costumero-Ramos, V., Fricchione, G. L., Sepulcre, J., Keshavan, M. S., & Dickerson, B. C. (2017). Corticolimbic structural alterations linked to health status and trait anxiety in functional neurological disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(12), 1052-1059. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316359>
- Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M., Rohlfing, T., & Sullivan, E. V. (2009). Degradation of Association and Projection White Matter Systems in Alcoholism Detected with Quantitative Fiber Tracking. *Biological psychiatry*, 65(8), 680-690. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.039>
- 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>
- Ruiz, S., Buyukturkoglu, K., Rana, M., Birbaumer, N., & Sitaram, R. (2014). Real-time fMRI brain computer interfaces: Self-regulation of single brain regions to networks. *Biological Psychology*, 95, 4-20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.04.010>
- 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>
- Santangelo, V., Cavallina, C., Colucci, P., Santori, A., Macri, S., McGaugh, J. L., & Campolongo, P. (2018). Enhanced brain activity associated with memory access in highly superior autobiographical memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(30), 7795-7800. <https://doi.org/10.1073/pnas.1802730115>

- Schmidt, C. C., Timpert, D. C., Arend, I., Vossel, S., Fink, G. R., Henik, A., & Weiss, P. H. (2020). Control of response interference : Caudate nucleus contributes to selective inhibition. *Scientific Reports*, *10*(1), 20977. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77744-1>
- Schumacher, A., Villaruel, F. R., Ussling, A., Riaz, S., Lee, A. C. H., & Ito, R. (2018). Ventral Hippocampal CA1 and CA3 Differentially Mediate Learned Approach-Avoidance Conflict Processing. *Current Biology: CB*, *28*(8), 1318-1324.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.012>
- 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>
- Shott, M.E., Cornier, M.A., Mittal, V.A., Pryor, T.L., Orr, J.M., Brown, M.S., Frank, G.K. (2015). Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *International Journal of Obesity*, *39*, 214-221.
- Sinha, R., Fox, H. C., Hong, K. A., Bergquist, K., Bhagwagar, Z., & Siedlarz, K. M. (2009). Enhanced negative emotion and alcohol craving, and altered physiological responses following stress and cue exposure in alcohol dependent individuals. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *34*(5), 1198-1208. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.78>
- Sinha, R., Fox, H. C., Hong, K.-I. A., Hansen, J., Tuit, K., & Kreek, M. J. (2011). Effects of adrenal sensitivity, stress- and cue-induced craving, and anxiety on subsequent alcohol relapse and treatment outcomes. *Archives of General Psychiatry*, *68*(9), 942-952. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.49>

- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2013). Neuropsychology and neuroimaging studies in alcohol-dependence. *Revue de neuropsychologie, Volume 5(3)*, 187-199.
- Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J., & Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Reserach*, *24*, 611–621.
- Tessner, K. D., & Hill, S. Y. (2010). Neural circuitry associated with risk for alcohol use disorders. *Neuropsychology Review*, *20(1)*, 1-20. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9111-4>
- The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL) : Position paper from the World Health Organization. (1995). *Social Science & Medicine* , *41(10)*, 1403-1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)
- Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2004). The mammillary bodies : Two memory systems in one? *Nature Reviews. Neuroscience*, *5(1)*, 35-44. <https://doi.org/10.1038/nrn1299>
- Yoo, J. H., Chun, J.-W., Choi, M. R., Cho, H., Kim, J.-Y., Choi, J., & Kim, D.-J. (2021). Caudate nucleus volume mediates the link between glutamatergic neurotransmission and problematic smartphone use in youth. *Journal of Behavioral Addictions*. <https://doi.org/10.1556/2006.2021.00024>
- Zamani Sani, S. H., Fathirezaie, Z., Brand, S., Pühse, U., Holsboer-Trachsler, E., Gerber, M., & Talepasand, S. (2016). Physical activity and self-esteem: testing direct and indirect relationships associated with psychological and physical mechanisms. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *12*, 2617–2625. <https://doi.org/10.2147/NDT.S116811>
- Zywiak, W. H., Westerberg, V. S., Connors, G. J., & Maisto, S. A. (2003). Exploratory findings from the Reasons for Drinking Questionnaire. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *25(4)*, 287-292. [https://doi.org/10.1016/s0740-5472\(03\)00118-1](https://doi.org/10.1016/s0740-5472(03)00118-1)





## **DISCUSSION GÉNÉRALE**



L'objectif général de cette thèse était d'étudier le rôle du sommeil en tant que facteur explicatif de l'hétérogénéité des atteintes cognitives et cérébrales des patients TUAL et d'investiguer les déterminants (en incluant le sommeil parmi un ensemble d'autres facteurs démographiques, cliniques et cognitifs) ainsi que les substrats cérébraux de la QDVs chez ces patients.

Les principaux résultats sont synthétisés dans la **figure 18**.

Les résultats issus de ce travail de thèse nous ont permis de montrer, à travers notre revue de littérature, que les troubles du sommeil sont fréquents et présents à toutes les étapes de la prise en charge du TUAL. De plus, ils contribuent de manière significative à l'hétérogénéité des altérations cérébrales structurales et des atteintes cognitives des patients. Par ailleurs, les résultats de notre première étude expérimentale nous ont permis d'identifier l'impulsivité et l'anxiété, parmi un ensemble de facteurs sociodémographiques, cognitifs et cliniques incluant notamment le sommeil, comme des déterminants importants de la QDVs des patients TUALs. Enfin, notre deuxième travail expérimental nous a permis d'investiguer les substrats cérébraux de la QDVs dans le TUALs et met en avant l'implication de régions telles que les noyaux caudés, l'hippocampe droit, le stratum sagittal, le cingulum, les pédoncules cérébelleux moyens et le fornix.

Cette discussion sera organisée selon quatre grands axes. Nous allons tout d'abord nous focaliser sur le sommeil et plus précisément la bidirectionnalité des liens entre les troubles du sommeil et les altérations cognitives et cérébrales dans le TUAL. Nous discuterons ensuite de la QDVs des patients TUAL, notamment du rôle du sommeil, de l'impulsivité et de l'anxiété, ainsi que ses substrats cérébraux. Nous évoquerons ensuite les implications cliniques de ces résultats, en termes de prise en charge non pharmacologiques des troubles du sommeil, de l'impulsivité et de l'anxiété dans le TUAL. Nous évoquerons, enfin, les limites de nos études et des perspectives de recherche seront proposées.

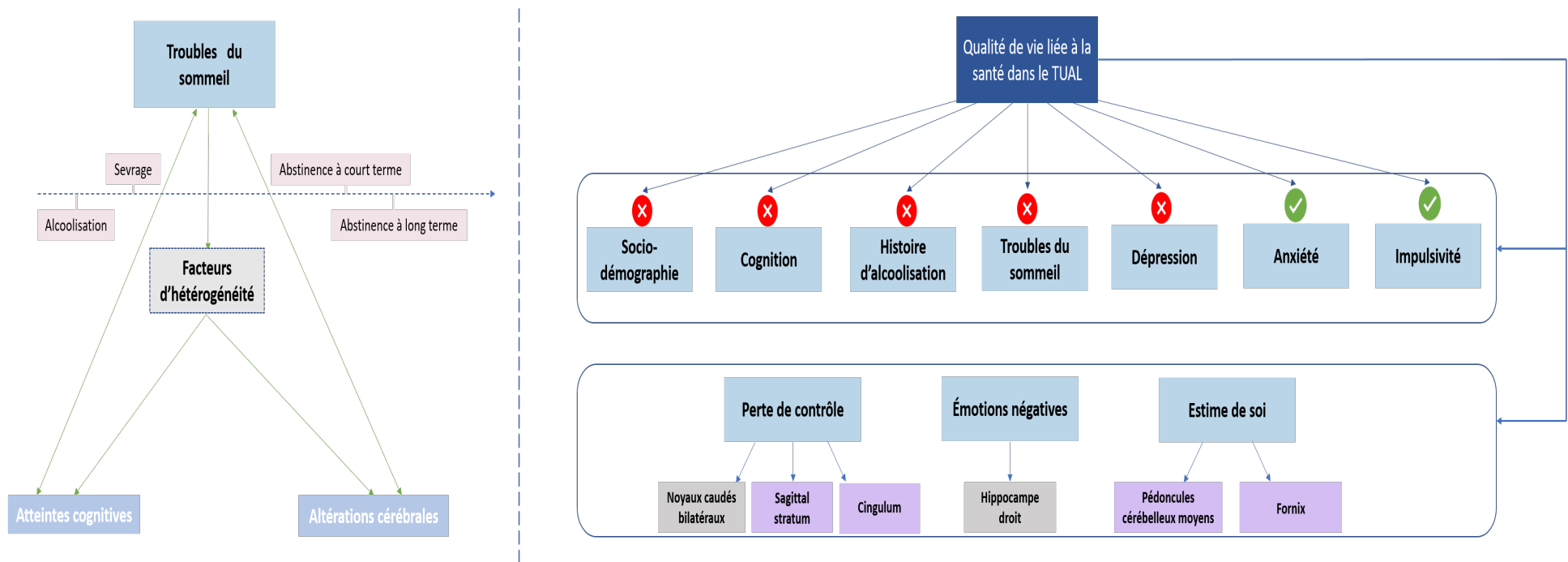


Figure 18. Synthèse des principaux résultats de ce travail de thèse.

❶ Nos résultats soulignent la relation bidirectionnelle entre les troubles du sommeil et les atteintes cognitives et cérébrales, leur rôle en tant que facteurs explicatifs de l'hétérogénéité cognitive et cérébrale des patients TUAL, ainsi que leur présence pendant toutes les étapes du TUAL (de la période d'alcoolisation jusqu'à l'abstinence à long terme). ❷ Le rouge traduit l'absence de liens et le vert traduit les liens qui ont été mis en évidence. Nos résultats montrent que parmi tous les facteurs sociodémographiques, cognitifs et cliniques (dont le sommeil), l'anxiété et l'impulsivité représentent les meilleurs déterminants de la qualité de vie liée à la santé chez les patients TUAL. ❸ Le gris représente le volume de la substance grise et le violet représente l'intégrité des faisceaux de la substance blanche évaluée par l'anisotropie fractionnelle. Nos résultats montrent que la dimension « perte de contrôle » de l'échelle AQoLS est associée avec le volume des noyaux caudés bilatéraux et l'intégrité du sagittal stratum et du cingulum. Par ailleurs, la dimension émotions négatives est liée au volume de l'hippocampe droit et finalement des liens ont été mis en évidence entre la connectivité au sein des pédoncules cérébelleux moyens et du fornix avec l'estime de soi.

## **1. Le sommeil comme facteur explicatif de l'hétérogénéité des atteintes cérébrales et cognitives dans le TUAL**

Les relations entre sommeil et cognition sont complexes, tout particulièrement dans le TUAL, et bidirectionnelles. En effet, les troubles du sommeil peuvent à la fois être une conséquence des atteintes cérébrales et cognitives observées dans le TUAL mais aussi contribuer au développement de ces atteintes.

### *1.1 Contribution des atteintes cérébrales et cognitives à l'apparition des troubles du sommeil dans le TUAL*

Les troubles du sommeil observés dans le TUAL peuvent résulter d'altérations cérébrales survenant dans des régions qui jouent un rôle important dans le sommeil. En effet, il a été montré, notamment dans le cadre du vieillissement, que les anomalies structurales et fonctionnelles dans les cortex frontal, cingulaire, pariétal et temporal ainsi que dans l'insula et le thalamus peuvent contribuer à la présence de troubles du sommeil (Dubé et al., 2015; Latreille et al., 2019; Mander et al., 2013). Ces régions jouent un rôle clé particulièrement dans le sommeil NREM. Plus précisément, les anomalies structurales abordées ci-dessus donnent lieu à des réductions de l'activité de certaines ondes du stade N3. De manière très intéressante, les travaux ont permis de montrer qu'il existe une superposition entre la plupart de ces régions et le profil d'atteintes cérébrales dans le TUAL (Durazzo & Meyerhoff, 2020; Fama et al., 2019; Klaming et al., 2019; Pitel et al., 2012; Segobin et al., 2019).

Parallèlement, 50 à 80 % patients TUAL présentent des déficits cognitifs (Oscar-Berman & Marinković, 2007) de nature et de sévérité variables. Ces déficits cognitifs ont également un

rôle très important à jouer dans le sommeil. En effet, les travaux ont montré que les patients TUAL ont des difficultés à s'auto-évaluer (Moeller & Goldstein, 2014 ; Sher & Epler, 2004). Par ailleurs, plusieurs études ont souligné le rôle des déficits de la métacognition comme facteur de mauvais pronostic clinique et ce dans de nombreuses pathologies psychiatriques (voir par exemple David et al., 2012). Dans le cadre de l'évaluation du sommeil dans le TUAL, de telles difficultés auront pour conséquence une mauvaise estimation de la qualité du sommeil, une incapacité à détecter des troubles du sommeil. L'absence de conscience de ces troubles pourrait empêcher de les prendre en charge et contribuerait ainsi à leur aggravation.

### *1.2 Contribution des troubles du sommeil à l'apparition des atteintes cérébrales et cognitives dans le TUAL*

Les études ont montré que les troubles du sommeil et les altérations cérébrales liées au TUAL impliquent des mécanismes communs tels que l'augmentation des niveaux de glutamate (Cortese et al., 2010; Dash et al., 2009), des processus neuro-inflammatoires (Irwin et al., 2016) et le stress oxydatif (Villafuerte et al., 2015). De ce fait, les atteintes cognitives observées chez les patients TUAL peuvent résulter à la fois des conséquences directes des consommations d'alcool mais aussi de manière indirecte des troubles du sommeil liés à l'alcool. La cooccurrence fréquente de ces deux problématiques exacerbe donc les altérations cognitives dans cette pathologie.

D'un point de vue cognitif, de nombreuses études ont souligné l'importance du sommeil pour un bon fonctionnement cognitif et émotionnel chez le jeune adulte (Rauchs et al., 2005; Walker & van der Helm, 2009 pour revues). Par ailleurs, les modifications de l'architecture et de la microstructure du sommeil sont associées à des troubles cognitifs dans le cadre des pathologies du vieillissement telles que la maladie d'Alzheimer (Peter-Derex et al., 2015 pour revue) et dans

les pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie (Winsky-Sommerer et al., 2019 pour revue). Même si les études ayant exploré l'impact des troubles du sommeil sur le fonctionnement cognitif des patients TUAL sont peu nombreuses, elles soulignent néanmoins un impact négatif sur les fonctions mnésiques (Junghanns et al., 2009), exécutives (Benson et al., 1978), émotionnelles et la cognition sociale (Chaudhary et al., 2015; Kolla et al., 2020).

D'un point de vue cérébral, de nombreuses études ont investigué les liens entre les troubles du sommeil et les atteintes cérébrales aussi bien structurelles que fonctionnelles. Ainsi, il a été montré chez des volontaires sains que les réveils matinaux précoces (Stoffers et al., 2012) et la somnolence diurne (Killgore et al., 2012) sont associés à un faible volume de substance grise dans les régions frontales. Les études menées chez les patients TUAL retrouvent également des liens entre les troubles du sommeil mesurés à l'aide d'évaluations objectives et les altérations cérébrales (Ishibashi et al., 1987; Colrain et al., 2011). Ainsi, une diminution de la proportion de sommeil lent profond a été corrélée à une atrophie corticale chez les patients (Ishibashi et al., 1987). De plus, la diminution de l'intégrité de la substance blanche contribue aux changements d'amplitude de certaines ondes typiques du stade N2 (Cash et al., 2009). Par ailleurs, les troubles du sommeil peuvent donner lieu à une accumulation des métabolites toxiques (voir par exemple Xie et al., 2013) et avoir pour conséquences des altérations cérébrales.

Compte tenu de la relation étroite qu'entretient le sommeil avec les altérations cérébrales et cognitives dans le TUAL, il apparaît nécessaire de pouvoir proposer aux patients une prise en charge adaptée. Différentes pistes de prise en charge seront abordées ultérieurement. Il convient de noter que dans les TUS, la prise en charge du sommeil permet également de réduire le risque de rechute (Brower et al., 1998; Conroy et al., 2006) et d'améliorer la QDVs (Magnée et al., 2015). Les cliniciens, particulièrement en addictologie, devront donc accorder une attention particulière

aux troubles du sommeil car les retombées cliniques sont majeures.

### *1.3 Difficultés de l'évaluation du sommeil*

De manière générale, les difficultés d'auto-évaluation sont souvent associées aux troubles cognitifs, plus précisément aux troubles exécutifs (Goldstein et al., 2009) ainsi qu'aux altérations cérébrales dans les régions frontales dorsolatérales (Shany-Ur et al., 2014) et médianes (Fleming & Dolan, 2012). L'auto-évaluation du sommeil peut donc poser un certain nombre de problèmes notamment dans le cadre de pathologies caractérisées par des troubles cognitifs importants. En effet, il a été montré des différences entre les mesures subjectives et les paramètres objectifs du sommeil chez des sujets âgés (O'Donnell et al., 2009), chez des patients ayant un trouble bipolaire (Ritter et al., 2016), une SEP (Auerbach et al., 2018), une dépression (Argyropoulos et al., 2003) ou encore chez des patients MCI (DiNapoli et al., 2017). Dans le TUAL, cette discordance entre les mesures subjectives et objectives a également été retrouvée (Brooks et al., 2012; Conroy et al., 2006). Une étude récente menée dans notre laboratoire a révélé que l'absence de plainte de sommeil ne traduit pas forcément une bonne qualité de sommeil mais peut refléter des déficits cognitifs et des atteintes cérébrales sévères empêchant l'évaluation correcte du sommeil (Laniece et al., 2019). L'apsochgnosie, caractéristique des patients TUAL, ne renvoie pas uniquement à des processus psychopathologiques (Fouquet, 1971) mais concernerait également une composante cognitive causant un déficit d'auto-évaluation du sommeil et d'autres fonctions. En effet, les patients TUAL ont également tendance à surestimer le fonctionnement de leur mémoire épisodique (Le Berre et al., 2010) et à sous-estimer leur consommation d'alcool (Lincoln et al., 2011). Les cliniciens devront par conséquent être vigilants à cette limite de l'auto-évaluation et en tenir compte dans la prise en charge des patients TUAL.



## 2. QDVs dans le TUAL

### 2.1 Importance de la QDVs

Le TUAL a de nombreuses conséquences négatives sur la vie personnelle, sociale et professionnelle des patients (Darcheville et al., 2013). En effet, le TUAL fait partie des troubles psychiatriques les plus stigmatisés (Corrigan et al., 2005). Les individus issus de la population générale ont tendance à considérer le TUAL comme un défaut de caractère (Konkolý Thege et al., 2015), un choix personnel, voire un manque de volonté (Sleeper & Bochain, 2013) rendant ainsi le patient responsable de sa maladie (Schomerus et al., 2011 pour revue). De plus, de nombreuses croyances sont véhiculées autour des TUS en général et le TUAL en particulier, telles que le caractère dangereux, imprévisible et agressif des patients (Sleeper & Bochain, 2013). Cette stigmatisation pousse, par conséquent, les patients à limiter leur recours au soin par peur d'être « étiquetés » et rejetés par la suite (Ahern et al., 2007; Schomerus et al., 2014; Fortney et al., 2004). Ils adoptent ainsi des stratégies de *coping* menant à l'isolement dans le but d'éviter toute situation où ils se sentiraient menacés (Ahern et al., 2007).

Si les stéréotypes et les fausses-croyances autour des TUS, venant de la population générale, sont bien documentés dans la littérature, ceux provenant des professionnels soignants commencent tout juste à être explorés dans ce champ (Ronzani et al., 2009). Dans ce cadre, on parle de stigmatisations structurelles, ces dernières sont décrites comme un obstacle au traitement (Stuart, 2012; van Boekel et al., 2013 pour revue). Plusieurs études ont montré que la discrimination qui découle de la stigmatisation constitue un frein quant à l'insertion professionnelle et sociale des patients (Bénard, 2016 ; Link et al., 1997) et participe de manière significative à l'altération de leur QDVs.

Il est donc crucial, pour les cliniciens, de comprendre et d'identifier les facteurs qui

participent à une détérioration de la QDVs chez les patients TUS afin de les cibler et d'essayer de les améliorer.

## *2.2 Déterminants de la QDVs dans le TUAL*

La QDVs étant considérée comme une mesure pertinente et robuste traduisant l'efficacité des traitements/interventions, de nombreuses études se sont intéressées à cette question dans le champ des addictions. La plupart des travaux s'accordent pour dire que les patients (TUS) font fréquemment état d'une QDVs médiocre (Morgan et al., 2003 ; Nosyk et al., 2011). Cependant, les études longitudinales montrent que cette dernière s'améliore avec l'abstinence (Bagheri et al., 2015; Morgan et al., 2004; Villeneuve et al., 2006). Plus spécifiquement, plusieurs études ont montré que la QDVs est faible dans le TUAL (Blow et al., 2000; Donovan et al., 2005 pour revue; Morgan et al., 2004) mais qu'après un programme de désintoxication de 3 semaines en milieu hospitalier, la QDVs s'améliore significativement jusqu'à atteindre un niveau similaire à celle de la population générale en France (Lahmek et al., 2009). De nombreuses études ont tenté d'identifier les déterminants de la QDVs dans différentes pathologies, ceci dans un but d'amélioration de la QDVs.

Contrairement à nos hypothèses de départ, dans notre étude expérimentale, le sommeil et les troubles cognitifs tels qu'évalués par les outils utilisés ne représentent pas des déterminants majeurs de la QDVs. Les déterminants qui expliquaient significativement l'altération de la QDVs chez les patients TUALs étaient l'impulsivité et l'anxiété.

### *2.3 QDVs et impulsivité*

Notre étude a montré que l'impulsivité est un des déterminants essentiels de la QDVs chez les patients TUALs. Ainsi, plus les patients sont impulsifs, plus leur QDVs est altérée. Ce résultat est en accord avec les études menées auprès de patients souffrant de pathologies psychiatriques telles que les troubles compulsifs (Chamberlain & Grant, 2019) et les troubles bipolaires (Victor et al., 2011; Kim et al., 2013). Dans le champ des addictions, une étude récente menée par Wang et al. (2020) auprès de patients présentant un trouble d'usage de méthamphétamine a montré que l'impulsivité prédit de manière significative une détérioration de la QDV générale. De plus, dans cette étude, les auteurs ont montré que l'impulsivité représentait le facteur prédictif le plus fort de la QDV sur le plan physique. Cette dernière englobe des notions telles que la fatigue, le sommeil, la vie quotidienne, les traitements médicamenteux... (The WHOQOL Group, 1998). Ce résultat est d'autant plus pertinent que ces notions sont très proches de celles que l'on retrouve dans la QDVs.

Dans notre étude, le fait que l'impulsivité soit l'un des déterminants le plus important de l'altération de la QDVs chez les patients TUAL est cliniquement très intéressant. En effet, la QDVs et l'impulsivité sont toutes les deux des facteurs de risque de rechute chez les patients TUAL (Pattij & De Vries, 2013; Kraemer et al., 2002). Une étude longitudinale menée chez les patients TUAL a montré que l'amélioration de la QDVs était associée à une réduction de 30% ou plus des consommations d'alcool (Kraemer et al., 2002). Par ailleurs, l'impulsivité qui traduit le manque de contrôle serait impliquée dans la rechute car : (i) les patients TUAL ont souvent tendance à sous-estimer et à ne pas penser aux conséquences négatives de leur consommation d'alcool, (ii) les patients TUAL n'arrivent pas à inhiber une réponse dominante (comportements menant à la consommation d'alcool) ou (iii) la combinaison et l'interaction de deux premières possibilités

(Reyes-Huerta et al., 2018).

L'impulsivité semble donc être au cœur du TUAL ; elle devrait être systématiquement évaluée et ciblée par les cliniciens pour améliorer directement la QDVs et indirectement la prise en charge des patients.

#### *2.4 QDVs et anxiété*

Outre l'impulsivité, notre étude indique que l'anxiété représente un facteur prédictif important de la QDVs des patients TUALs. Ainsi, plus les patients TUALs exprimaient des traits anxieux, plus faible était leur QDVs. Plusieurs études ont indiqué une relation étroite entre l'anxiété et le TUAL, cependant les causes de cette association sont encore débattues. En effet, cette association peut s'expliquer selon trois conceptions : (i) l'anxiété engendre le TUAL (principe de l'automédication) (Swendsen et al., 2000 ; Preisig et al., 2001), (ii) le TUAL favorise l'anxiété ou (iii) le TUAL et l'anxiété sont tous les deux favorisés par un troisième facteur. La première conception suggère que les effets psychopharmacologiques induits par la consommation d'alcool vont réduire dans un premier temps l'anxiété mais augmenter dans un second temps la consommation d'alcool qui devient croissante et persistante du fait du phénomène de tolérance. La deuxième conception stipule que les symptômes anxieux peuvent être envisagés comme une conséquence bio-psycho-sociale du TUAL et/ou du syndrome de sevrage alcoolique (voir par exemple George et al., 1990 ; Kushner et al., 2000 ; Schuckit, 1996). Finalement, la troisième possibilité se base sur le fait que l'association entre le TUAL et anxiété peut s'expliquer par d'autres facteurs environnementaux : prénataux (par exemple la consommation d'alcool durant la grossesse), biologiques (par exemple des facteurs génétiques) ou non biologiques (par exemple un environnement familial perturbé) (Geerlings & Lesch, 1999 ; Merikangas et al., 1996 ; Lesch et

al., 2011 ; Willinger et al., 2002).

Tout comme l'impulsivité, l'anxiété- surtout si elle persiste après l'abstinence- est également considérée comme un facteur de risque de rechute accru dans le TUAL (Driessen et al., 2001 ; Willinger et al., 2002). Par ailleurs, les effets négatifs de l'anxiété sur la QDV des patients TUAL ont été documentés dans plusieurs études. Ces études ont identifié l'anxiété parmi plusieurs facteurs comme prédicteur de la détérioration de la QDV/QDVs (voir par exemple Choi et al., 2006 ; Malet et al., 2006 ; Saatcioglu et al., 2008). Les résultats de ces études, réalisées à l'aide d'outils différents pour évaluer l'anxiété, sont similaires à ceux de notre étude expérimentale, et soulignent la nécessité d'identifier les troubles anxieux chez les patients TUAL afin de mieux adapter la prise en charge, d'améliorer la QDV et de prévenir la rechute.

### *2.5 Substrats cérébraux de la QDVs dans le TUAL*

Bien que les bases neurales de la QDV/QDVs aient été étudiées dans de nombreuses populations cliniques, la question du lien entre la QDVs et l'intégrité des structures cérébrales n'a jamais été abordée chez les patients TUAL. En effet, chez les jeunes adultes sains, les structures cérébrales associées à la QDV impliquent le cortex frontal et cingulaire (Takeuchi et al., 2014). Par ailleurs, chez les patients ayant un trouble neurologique fonctionnel, les liens entre QDVs et structures cérébrales font intervenir l'insula (Perez et al., 2017). Dans la dépression, ce sont des régions préfrontales qui étaient associées à l'altération de la QDVs (Elderkin-Thompson et al., 2008). Enfin, chez les patients souffrant de schizophrénie, l'atteinte de régions comme le cortex temporal, l'insula, le vermis ainsi que le cervelet était associée à une altération de la QDVs (Faget-Agius et al., 2015). Les liens entre structures cérébrales et QDVs des patients TUAL sont d'autant plus intéressants à étudier que certaines de ces régions sont également altérées dans le TUAL,

notamment le cortex frontal (Pfefferbaum et al., 1997), le cervelet et particulièrement le vermis (Sullivan et al., 1995; Sullivan et al., 2000) ainsi que l'insula (Fama et al., 2019). Il semble donc pertinent d'explorer les substrats cérébraux de la QDVs chez les patients TUAL.

Nos résultats mettent en évidence des liens entre la QDVs et l'intégrité structurale de différentes régions selon les domaines considérées : les noyaux caudés, l'hippocampe, le stratum sagittal, le cingulum, les pédoncules cérébelleux moyens ainsi que le fornix. En effet, le domaine « perte de contrôle » était significativement corrélé avec le volume des noyaux caudés bilatéraux et l'intégrité des faisceaux de la SB autour du stratum sagittal et du cingulum. Ainsi, plus les patients rapportaient une perte de contrôle concernant leur consommation d'alcool plus faible était le volume de leurs noyaux caudés et plus l'intégrité des fibres de la SB du stratum sagittal et du cingulum était altérée. Les données de littérature montrent d'une façon intéressante que l'ensemble de ces régions sont impliquées dans des processus d'autocontrôle et donc leur altération favoriserait le déficit d'inhibition menant ainsi à une perte de contrôle chez les patients TUAL. Ce résultat est d'autant plus intéressant que l'impulsivité semble être un des déterminants les plus significatifs de l'altération de la QDVs chez nos patients (travail expérimental 1). Nos résultats ont également révélé que la dimension « émotions négatives » était liée au volume de l'hippocampe droit. Ainsi, plus les patients rapportaient des dysfonctionnements émotionnels, plus le volume de leur hippocampe droit était réduit. Les études scientifiques s'accordent sur le fait que l'hippocampe à un rôle très important dans le traitement émotionnel (voir par exemple Santangelo et al., 2018 ; Schumacher et al., 2018). De manière intéressante, il semblerait que l'hémisphère droit soit plus vulnérable aux effets de l'alcool que le gauche (Ellis & Oscar-Berman, 1989 ; Oscar-Berman & Marinković, 2007). Nous avons également observé une association entre le domaine « estime de soi » et l'intégrité des faisceaux du fornix et des pédoncules cérébelleux moyens. A notre

connaissance, aucune étude n'a montré de lien entre ces régions et l'estime de soi. Les pédoncules cérébelleux sont connus pour leur implication dans les fonctions motrices et le fornix dans les processus mnésiques. Nos résultats semblent suggérer que les atteintes mnésiques et motrices ont un effet délétère sur l'estime de soi. Parmi toutes les régions cérébrales listées auparavant, seul le cingulum est altéré chez notre population clinique en comparaison avec les volontaires sains. Ce résultat suggère que le lien entre le domaine « perte de contrôle » et l'intégrité du cingulum est directement lié aux effets de consommation chronique et excessive d'alcool.

### **3. Prise en charge des troubles du sommeil, de l'impulsivité et de l'anxiété : interventions non pharmacologiques**

Compte tenu des conséquences cliniques qu'engendrent les troubles du sommeil ainsi que l'impulsivité des patients TUAL, leur prise en charge est primordiale. Les parties suivantes visent à détailler dans un premier temps les prises en charge non pharmacologiques spécifiques aux troubles du sommeil, puis celles qui sont spécifiques à l'impulsivité. Dans un deuxième temps, nous aborderons les prises en charge qui peuvent avoir un effet bénéfique à la fois sur le sommeil et sur l'impulsivité. Notons que la prise en charge des troubles du sommeil ainsi que celles de l'impulsivité auront pour objectif d'agir sur les troubles cognitifs des patients et d'améliorer leur QDVs. Les troubles cognitifs et la QDVs étant intimement liés au risque de reprise des consommations, le but final de ces prises en charge est de diminuer le risque de rechute. `

#### *3.1 Prises en charge spécifiques des troubles du sommeil*

Comme cela a déjà été mentionné à plusieurs reprises, les troubles du sommeil et le TUAL

ont des relations bidirectionnelles s'auto-entretenant dans un cercle vicieux (Brower, 2001). En effet, dès lors que les troubles du sommeil peuvent augmenter la consommation d'alcool à visée hypnotique et que la consommation d'alcool est susceptible elle-même de donner lieu à des troubles du sommeil, la prise en charge des patients devra donc prendre en compte ces deux problématiques. Par conséquent, la prise en charge des patients bénéficierait d'interactions plus étroites et plus systématique entre les professionnels de santé en addictologie et les spécialistes du sommeil. De plus, les recommandations de la Société Française d'Alcoologie (2017) précisent que « les troubles du sommeil doivent être systématiquement recherchés, car leur persistance après un sevrage est prédictive de rechute ». C'est dans cette optique que repose désormais le fonctionnement du service d'addictologie du CHU de Caen où l'évaluation du sommeil auprès des patients TUAL est devenue systématique, d'abord par le biais de questionnaires recueillant le ressenti du patient puis dans un second temps, les patients qui présentent des troubles importants sont adressés à l'unité d'exploration et de traitement des troubles du sommeil afin d'objectiver ces troubles et de les prendre en charge. Par ailleurs, étant donné que la PSG est le gold standard de l'évaluation objective du sommeil mais qu'elle présente plusieurs contraintes notamment en termes de temps, notre équipe de recherche est actuellement en train de tester de nouveaux dispositifs qui permettraient une évaluation objective du sommeil de manière moins coûteuse et plus rapide que la PSG.

Parmi les pistes de prise en charge non pharmacologiques des troubles du sommeil en addictologie, on retrouve les **programmes de psycho-éducation** sur les règles d'hygiène de sommeil qui peuvent être considérés comme une première étape intéressante pour tenter de remédier à des troubles du sommeil tels que l'insomnie (Dematteis & Pennel, 2016) (**Figure 19**).



- ① Se lever à la même heure chaque matin (fin de semaine et jour de congé inclus), et ce, peu importe la durée du sommeil de la nuit précédente. Ceci aidera à normaliser le cycle sommeil-éveil.
- ② Éviter les siestes le jour. Si une sieste est nécessaire, celle-ci devrait être de moins d'une heure et avoir lieu avant 15 heures.
- ③ Se coucher à la même heure chaque soir.
- ④ Avant d'aller se coucher :
  - favoriser une routine relaxante comme :
    - pratiquer une ou des techniques de relaxation;
    - faire une promenade;
    - prendre un bain > 1 h avant l'heure du coucher. Attention toutefois, car l'eau trop chaude augmente la température du corps, ce qui augmente aussi la latence au sommeil;
  - éviter :
    - de prendre un repas trop lourd en fin de soirée (prolonge la digestion);
    - de se coucher en ayant trop faim. Si nécessaire, prendre une légère collation en soirée;
    - de pratiquer un exercice physique intense près de l'heure du coucher, ce qui pourrait avoir un effet stimulant et pourrait donc retarder l'endormissement. Cela dit, l'activité physique pratiquée régulièrement (surtout en fin de journée) peut approfondir le sommeil;
    - de pratiquer une activité intellectuelle intense et prolongée près de l'heure du coucher;
- les stimulants (caféine, nicotine) au moins 4-6 h avant l'heure du coucher;
- l'alcool près de l'heure du coucher. S'il peut faciliter l'endormissement initial, il peut fragmenter le sommeil plus tard dans la nuit;
- l'exposition à la lumière (téléviseur, ordinateur, etc.), car elle supprime la sécrétion de mélatonine (hormone du sommeil).
- ⑤ Restreindre le temps passé au lit à ne pas dormir en évitant :
  - de lire au lit;
  - de regarder la télévision;
  - d'écouter de la musique;
  - de travailler ou jouer à l'ordinateur.
- ⑥ Créer des conditions favorables au sommeil, comme :
  - une bonne circulation d'air;
  - la température de la chambre ni trop froide, ni trop chaude;
  - un lit confortable;
  - une chambre sombre et silencieuse;
  - éviter de trop réfléchir ou de ruminer au lit. Favoriser plutôt un environnement calme et serein, car tout ce qui diminue le stress et l'anxiété est favorable au sommeil;
  - l'horloge/réveil-matin hors de la vue pour prévenir l'inquiétude reliée au calcul du temps jusqu'au réveil.

*Figure 19. Règles d'hygiène de sommeil.*

Par ailleurs, les ateliers de psycho-éducation visent à supprimer les fausses croyances autour des liens entre sommeil et consommation d'alcool (Morin et al., 2006). En effet, les patients TUAL pensent souvent que la consommation d'alcool les aide à trouver le sommeil (Brower & Hall, 2001; Skoloda et al., 1979). En effet, la consommation aiguë d'alcool va diminuer la latence d'endormissement, ce qui donne l'impression aux individus que l'alcool améliore leur qualité de sommeil. En revanche le sommeil sera fragmenté au cours de la nuit par de nombreux éveils nocturnes, avec un réveil matinal précoce et une impossibilité de se rendormir après. La consommation chronique va développer un phénomène de tolérance aux effets sédatifs de l'alcool, rendant ce dernier inefficace comme aide au sommeil.

Les thérapies cognitives et comportementales (TCC) constituent la prise en charge de référence pour les troubles du sommeil tels que l'insomnie (Babson et al., 2010 pour revue; Chakravorty et al., 2018). Dans le TUAL, les TCC permettent de réduire les symptômes d'insomnie, améliorant la qualité subjective du sommeil, l'efficacité du sommeil, et réduisant la latence d'endormissement et les réveils nocturnes (Brooks & Wallen, 2014; Currie et al., 2004; Arnedt et al., 2011; Chakravorty et al., 2019). Par ailleurs, les travaux récents montrent que les programmes de TCC pratiqués en ligne donnent également de très bons résultats (Brooks et al., 2018 ; Wang et al., 2015). En plus d'agir sur les différents paramètres de sommeil mentionnés ci-dessus (Zachariae et al., 2016 pour revue), ils permettraient de réduire les symptômes anxieux et dépressifs (Ye et al., 2015). Par ailleurs, la pratique de la TCC est fortement associée à la réduction de la rechute chez les patients TUAL (Arnedt et al., 2011).

### *3.2 Prises en charge spécifiques de l'impulsivité*

Parmi les approches visant à prendre en charge l'impulsivité, on retrouve les programmes d'entraînement de la régulation des émotions ainsi que les programmes de remédiation cognitive. La première approche est intéressante car elle vise à réduire la dimension de l'urgence (Weiss et al., 2015) qui caractérise les patients TUAL et la seconde va davantage agir sur le manque de préméditation à travers les stratégies de résolution de problèmes (Zapolski et al., 2010).

Les problèmes de régulation des émotions sont considérés comme une explication fréquente de la consommation chronique et excessive d'alcool (Kober, 2014; Petit et al., 2015). Par ailleurs, certaines études ont montré que la consommation excessive d'alcool chez des individus non-TUAL peut venir augmenter les problèmes de régulation émotionnelle (voir par exemple Sher & Grekin, 2007). Ce résultat est en faveur d'une relation là aussi bidirectionnelle

entre l'impulsivité et le TUAL : la dysrégulation émotionnelle, qui peut être considérée comme une dimension faisant partie de l'impulsivité, peut donc être à la fois une cause et une conséquence du TUAL (voir par exemple Riley et al., 2016).

La remédiation cognitive en tant qu'approche visant à prendre en charge l'impulsivité a initialement été largement étudiée dans le trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) (Bader, 2014; Stevenson et al., 2002 ;Weinstein, 1994), mais ses objectifs sont tout à fait transposables dans le cadre du TUAL. De plus, le TDA/H entretient une très forte comorbidité avec le TUAL (Zulauf et al., 2014). D'une manière générale, la remédiation cognitive peut avoir deux aspects, un aspect purement cognitif qui vise à stimuler des processus cognitifs tels que l'attention, la mémoire de travail et les fonctions exécutives dans un but de réorganisation structuro-fonctionnelle et un aspect d'entraînement métacognitif qui vise plutôt à inviter les patients à réfléchir à ces processus cognitifs dans un but d'amélioration du contrôle de l'impulsivité. Des études ont montré que la remédiation cognitive axée sur la mémoire de travail et l'inhibition peut avoir un impact bénéfique sur les consommations d'alcool (Grenard et al., 2008; Houben & Wiers, 2009; Houben et al., 2011a; Houben et al., 2011b). Enfin, Anderson et al. (2021) ont récemment mené une revue et une méta-analyse systématique de la littérature où ils ont considéré et comparé trois approches interventionnelles de l'impulsivité chez les patients TUS ou ayant une addiction comportementale (addiction au jeu): l'entraînement cognitif informatisé (incluant l'entraînement de la mémoire de travail), la remédiation cognitive (basée sur le « *Goal Management Training* ») et les approches pharmacologiques. Les données préliminaires de ce travail ne sont pas en faveur de l'utilisation de l'entraînement cognitif informatisé ni des approches pharmacologiques pour le traitement de l'impulsivité dans les addictions. En effet, les auteurs ont montré que parmi toutes ces approches, seule la remédiation cognitive, plus précisément le « *Goal*

*Management Training* » qui vise à améliorer la gestion des comportements dirigés vers un but, constituait un traitement efficace pour diminuer l'impulsivité dans les addictions (Anderson et al., 2021).

### *3.3 Prises en charge spécifiques de l'anxiété*

Les TCC sont considérées comme des pratiques standards dans la prise en charge de l'anxiété. L'efficacité de ces pratiques a été mise en évidence à travers plusieurs méta-analyses (voir par exemples Hofmann & Smits, 2008 ; Olatunji et al., 2010). Pour traiter l'anxiété, la TCC se base sur deux approches majeures : (i) l'exposition aux stimuli redoutés et (ii) la gestion de l'anxiété à travers des techniques de restructuration cognitive et la relaxation appliquée (Gerardi et al., 2009). La première approche consiste en la répétition des stimuli redoutés pour le patient jusqu'à ce que ce dernier s'y habitue, ce qui permettra par la suite une diminution puis une suppression de la réponse de peur. Il faut néanmoins être vigilant sur les conséquences de cette approche qui peuvent être négatives pour certains patients TUAL (Smith & Randall, 2012). En effet, certains patients TUAL vont avoir recours à la consommation d'alcool pour justement limiter l'exposition aux stimuli redoutés. La consommation d'alcool est ainsi considérée comme une stratégie d'évitement, et l'exposition aux stimuli anxiogènes pouvant devenir une situation à haut risque de rechute. Les cliniciens devront donc tenir compte de ce risque afin de peser les bénéfices/risques liés à cette approche de TCC. Dans ce cas de figure, il convient donc de proposer d'autres thérapies et/ou de gérer l'intensité de la thérapie par exposition afin de minimiser le risque de rechute (Smith & Randall, 2012). La deuxième approche peut reposer sur les techniques de restructuration cognitive qui consistent à identifier dans un premier temps des croyances et pensées automatiques et dysfonctionnelles, de les évaluer (sont-elles probables ? justes ? réalistes ?) pour ensuite les remplacer par des pensées alternatives qui sont plus adaptées. Elle peut également

reposer sur la relaxation appliquée (RA) (Öst, 1987) qui est basée sur un protocole bien structuré incluant plusieurs phases (par exemple : tension et relâchement musculaire, relaxation par indice, relaxation rapide ...). Des exercices sont également proposés entre les séances et sont considérés comme des stratégies de *coping* pour faire face aux paniques, stress ...

Des études ont montré que dans le cadre de l'anxiété, la RA s'est avérée être plus efficace que les autres techniques de TCC classiques et même plus efficace que la méthode de restructuration cognitive (voir par exemple Öst & Breitholtz, 2000).

### *3.4 Prises en charge communes aux troubles du sommeil, à l'impulsivité et à l'anxiété*

Outre les interventions ciblant spécifiquement les troubles du sommeil et l'impulsivité, d'autres prises en charge peuvent être proposées aux patients TUAL. En effet, les études sont de plus en plus nombreuses à souligner la pertinence de l'activité physique et de la méditation (notamment la méditation de pleine conscience) comme pistes prometteuses dans la prise en charge des troubles du sommeil et de l'impulsivité (Cabé et al., 2021; Gallo et al., 2021; Smagula et al., 2016; Yaghubi et al., 2017).

#### ➤ *L'activité physique*

L'activité physique a non seulement des effets bénéfiques sur le sommeil mais va également jouer sur la régulation de l'humeur et des émotions (Baron et al., 2013; Reid et al., 2010; Smagula et al., 2016). Plus précisément, il a été montré que la pratique d'une activité physique environ 2 heures par semaine a un effet bénéfique non seulement sur la qualité subjective du sommeil mais également d'un point de vue objectif en augmentant la durée de sommeil ainsi que

la proportion de sommeil lent profond (Nelson et al., 2007; King et al., 2008). Si l'activité physique est recommandée pour réduire les troubles du sommeil, l'effet est encore plus important si celle-ci est pratiquée à l'extérieur (National Sleep Foundation, 2019; Youngstedt, 2005). En effet, l'exposition à la lumière du jour permet de synchroniser l'horloge biologique et d'améliorer la qualité du sommeil (Blume et al., 2019; Neikrug & Ancoli-Israel, 2010).

Par ailleurs, le circuit de la récompense entretient des liens intéressants avec l'activité physique. Le circuit de la récompense est un système qui libère la dopamine, messenger chimique du plaisir. Par conséquent, la libération de la dopamine va favoriser la mémorisation des stimuli agréables. Chez les patients TUAL, le système de la récompense est activé par les consommations d'alcool, ce qui les pousse à en consommer davantage. De manière très intéressante, les études ont montré que la pratique d'une activité physique augmente la concentration de dopamine (Greenwood et al., 2011) et ainsi active le circuit de la récompense sans consommation d'alcool (Lynch et al., 2013).

Une revue récente de la littérature s'est intéressée à l'activité physique dans le TUAL. Les auteurs décrivent que cette dernière joue un rôle très important dans la réduction de l'impulsivité et du *craving* ainsi que dans l'amélioration de la régulation émotionnelle chez les patients (Cabé et al., 2021). De plus, l'activité physique préviendrait la rechute, améliorerait les comorbidités et présenterait peu d'effets indésirables (Cabé et al., 2021).

Par ailleurs, l'activité physique aurait également des effets bénéfiques dans le traitement de l'anxiété. En effet, il a été montré que le fait de pratiquer un exercice physique à un niveau de 60 à 90 % de la fréquence cardiaque maximale durant 20 min, trois fois par semaine, permet de réduire le niveau d'anxiété (Smits et al., 2008). Plus précisément, une étude menée auprès de patients TUAL a montré que l'activité physique modérée sur une période de 12 semaines permet

d'améliorer l'anxiété ainsi que les envies de consommation d'alcool (Brown et al., 2016).

L'activité physique apparaît donc comme une approche très prometteuse dans le cadre du traitement des troubles du sommeil, de l'impulsivité ainsi que de l'anxiété. Des travaux de recherches s'intéressent de plus en plus à ce type de prises en charge peu onéreuses. Cependant, pour que ces interventions soient efficaces, les patients doivent adhérer à ce type de traitement (Osterberg & Blaschke, 2005 pour revue). L'absence d'adhésion dans les traitements est fréquemment observée dans le cadre de pathologies psychiatriques. Ceci est d'autant plus important qu'un travail de méta-analyse a montré que le taux d'abandon pour les programmes d'activités physique était de 40.3% chez les patients TUAL (Hallgren et al., 2017 pour revue) contre 26.7% chez les patients souffrant de schizophrénie (Vancampfort et al., 2016) et 18.1% chez les patients souffrant de dépression (Stubbs et al., 2016 pour revue). Pour remédier à ces taux importants d'abandon, une alternative que proposent notamment les trois revues listées ci-dessus serait d'inclure systématiquement une supervision de l'activité physique par un entraîneur qualifié. Au-delà de la supervision, des facteurs tels que la motivation ont également un rôle à jouer dans le maintien de l'adhésion à un programme d'activités physiques (Stubbs et al., 2016).

#### ➤ La méditation

Il n'existe pas de définition consensuelle de la méditation ni des concepts qui la sous-tendent (Van Dam et al., 2018). Elle peut faire référence à la capacité d'être présent à un moment donné tout en tenant compte des situations antérieures (Kabat-Zinn, 1990), ou encore à une capacité mentale en lien avec la conscience, la mémoire l'attention et le discernement (Davidson & Kaszniak, 2015). La méditation de pleine conscience permet de porter délibérément son attention sur l'instant présent et sans jugement (Fall, 2016). Une étude menée auprès des patients

TUS a révélé que la pratique régulière de la méditation augmente la durée de sommeil (Britton et al., 2010). La méditation de pleine conscience semble également efficace dans la prise en charge de l'impulsivité. En effet, l'effet de la méditation de pleine conscience a été largement étudié dans des pathologies caractérisées par des déficits de contrôle comme le TDA/H (Zylowska et al., 2008) et les TUS (Zgierska et al., 2009 pour revue). Les études menées auprès de cette dernière population montrent que la pratique de la méditation de pleine conscience diminue l'impulsivité (Tang et al., 2016 ; Yaghubi et al., 2017). La pratique de la pleine conscience permettrait de favoriser la neuroplasticité en modifiant le fonctionnement de régions cérébrales qui sont liées non seulement à la régulation des émotions, à la conscience de soi mais également au contrôle attentionnel (Tang et al., 2015).

Plus précisément, dans le TUAL, une étude récente a montré que les aptitudes individuelles des patients en matière de pleine conscience (évaluées par le biais d'un questionnaire) étaient directement liées à des traits moins impulsifs (Gallo et al., 2021). Ces auteurs ont utilisé le questionnaire S-UPPS-P pour évaluer l'impulsivité et le FFMQ (Five Facet Mindfulness Questionnaire, Bohlmeijer et al., 2011) pour explorer les 5 facettes de la pleine conscience. Les résultats ont montré que le « manque de préméditation » était négativement associé à la « non réactivité » qui correspond à la capacité d'une personne à percevoir et à remarquer ses propres sentiments, émotions et pensées sans pouvoir y réagir. De plus, l'urgence positive était inversement liée à la fois à la « non réactivité » et au fait d'« agir avec conscience » cette dernière facette renvoie au fait d'être attentif aux activités et être capable d'éviter les distractions.

En outre, les études ont montré que la méditation de pleine conscience, et particulièrement celle basée sur la réduction du stress « *Mindfulness Based Stress Reduction program, (MBSR)* », est une approche efficace dans le traitement de l'anxiété (Marchand, 2012 ; Miller et al, 1995).



Même lorsqu'elle est comparée aux programmes de gestion du stress, l'efficacité de la MBSR reste supérieure chez les patients souffrant de troubles anxieux (Hoge et al., 2013) et ceci, quelle que soit la modalité d'évaluation de l'anxiété (mesures d'auto-évaluation ou tâche réalisée en laboratoire). Dans une étude très récente, Sarvandani et ses collègues (2021) ont comparé des patients TUS ayant reçu un traitement en MBSR (8 sessions) avec un groupe contrôle de patients n'ayant reçu aucune intervention. Ils ont montré que, comparativement au groupe contrôle, le groupe expérimental a significativement réduit son anxiété.

#### **4. Limites et perspectives de recherche**

Notre revue narrative de littérature offre une meilleure compréhension des liens entre les troubles du sommeil, les atteintes cognitives et cérébrales et le TUAL. Notre première étude expérimentale est la première à étudier les déterminants de la QDVs chez des patients TUAL sévères récemment sevrés en utilisant un auto-questionnaire de QDVs spécialement conçu pour cette population, combiné à des examens neuropsychologiques, une évaluation de la qualité subjective du sommeil, de l'histoire d'alcoolisation, de l'humeur et de l'impulsivité. Enfin, notre deuxième étude expérimentale peut être considérée comme la première à s'intéresser aux substrats cérébraux de la QDVs dans le TUAL et a permis de mieux comprendre les associations entre certaines régions cérébrales et un certain nombre de domaines qui constituent la QDVs des patients TUAL. Cependant, il est également important de noter les limites de ce travail et de pouvoir proposer des perspectives visant à les dépasser.

##### ***Les mesures subjectives***

Une des limites de notre premier travail expérimental repose sur l'utilisation de mesures

subjectives. En effet, les mesures de la QDVs, du sommeil ou encore de l'impulsivité sont basées sur des auto-questionnaires. Or, les travaux s'accordent à dire que dans le champ des addictions, l'auto-évaluation à elle seule peut ne pas être suffisante. En effet, les patients TUS en général et TUAL en particulier sont caractérisés par des troubles cognitifs qui peuvent altérer leurs capacités d'auto-évaluation. Une perspective intéressante de ce travail pourrait reposer sur des évaluations objectives.

Concernant le sommeil, il paraît important : (i) d'une part d'interpréter l'évaluation subjective du sommeil en prenant en compte le profil neuropsychologique du patient et (ii) d'autre part de pouvoir compléter les questionnaires par des évaluations plus fines du sommeil telles que la polysomnographie. Au-delà de l'évaluation du sommeil, l'évaluation de la QDV peut également être réalisée grâce à des mesures objectives. L'évaluation de la QDV objective repose généralement sur des aspects tels que le revenu, le statut social, l'emploi, ainsi que les conditions matérielles. Cependant, la pratique clinique actuelle accorde une place très importante à la subjectivité ainsi qu'au ressenti du patient. Par ailleurs, l'évolution des prises en charge traditionnelles visant une abstinence complète a été revisitée au profit d'une nouvelle approche visant à déterminer avec le patient ses propres objectifs et adoptant les stratégies de réduction des risques et de diminution des consommations. Dans le même registre, les approches centrées sur le patient suggèrent même d'inclure le patient dans sa propre prise en charge et recommandent l'utilisation d'outils de type PRO où le patient est considéré comme un expert. Ces mêmes approches accordent une grande importance à la manière avec laquelle le patient vit personnellement sa maladie, la QDVs étant un indicateur fort dans ce domaine. Au regard de tout ce que nous venons de citer, il apparaît évident que les mesures objectives peuvent favoriser la compréhension et l'interprétation de certains paramètres mais ne peuvent en aucun cas remplacer

les évaluations subjectives.

### ***Les mesures cognitives***

Une deuxième limite peut être mentionnée et concerne notre première étude expérimentale et le choix des fonctions cognitives évaluées. En effet, l'absence de lien entre la QDVs et les mesures cognitives peut être attribuable au fait que l'on n'ait pas ciblé les tâches/fonctions neuropsychologiques les plus sensibles et potentiellement proches du concept de la QDV. En effet, l'altération de la reconnaissance et/ou la régulation des émotions, dont souffrent les patients TUAL (Maurage, 2013), est souvent associée à de faibles niveaux de bien-être et de satisfaction (Timoney & Holder, 2013). Par ailleurs, le TUAL est également souvent associé à une mauvaise compréhension des intentions d'autrui menant souvent à une mauvaise interprétation des indices sociaux (Bosco et al., 2014 ; Maurage et al., 2016). L'altération de ces habiletés pourrait avoir des implications importantes sur la QDVs des patients TUALs. Par conséquent, une perspective intéressante serait d'intégrer des évaluations du décodage émotionnel et de cognition sociale afin d'investiguer leur potentiels liens avec la QDVs chez des patients TUALs.

### ***QDVs et suivi à long terme***

Notre étude est la première à évaluer les déterminants de la QDVs en utilisant le seul outil spécifique élaboré et validé auprès d'une population de patients TUAL. Une des limites que l'on pourrait également citer concerne la nature transversale de notre travail expérimental. Dans cette perspective, des études longitudinales seront très importantes car elles permettront de décrire les déterminants à long terme de la QDVs et les liens avec le maintien du contrat thérapeutique. L'identification du (ou des) déterminant(s) à long terme de la QDVs aura des retombées cliniques

considérables puisqu'elle permettra de cibler précocement le (ou les) facteur(s) qui contribuent à l'inefficacité d'une intervention et qui, par conséquent, auront des liens directs avec le risque de rechute. Nous avons réalisé dans l'étude ALCOSLEEP un suivi longitudinal des patients, avec une évaluation de la QDVs au bout de 12 mois, en parallèle de l'évaluation de l'évolution des consommations. Cependant, nous n'avons pas pu réaliser d'analyses statistiques de ces données, le nombre de patients ayant réalisé ce suivi étant trop faible. Par ailleurs, comme nous l'avons abordé précédemment, le TUAL est une pathologie qui se caractérise par un taux de rechute très important (Sliedrecht et al., 2019 pour revue). Par conséquent, identifier les déterminants à long terme de la QDVs apparaît donc crucial afin d'optimiser la prise en charge de la maladie.

### ***Tailles des échantillons***

Notre deuxième travail expérimental souffre également, sans doute, de limites qui méritent d'être citées. Étant donné que seul un sous-effectif de la première étude (20 patients) avait réalisé l'ensemble des examens d'imagerie cérébrale, la taille de l'échantillon pourrait paraître insuffisante. En effet, il conviendrait, dans le cadre de futures investigations, d'augmenter la taille de l'échantillon afin de permettre une meilleure puissance statistique menant à des conclusions plus solides. Toutefois, il est important de mentionner que ce type d'études combinant des examens multimodaux, dont certains sont coûteux et nécessitent des infrastructures et une logistique toute particulière, dans une population clinique relativement homogène, sont rares.

### ***Modalités d'imagerie***

Une deuxième limite de l'étude 2 concerne les modalités de neuroimagerie utilisées dans ce travail. En effet, pour cette investigation, nous nous sommes focalisés sur les données

d'imagerie cérébrale structurale (volume de la substance grise et intégrité des faisceaux de la substance blanche évaluée par la FA) alors que d'autres modalités pourraient être tout aussi intéressantes. Dans ce cadre, les perspectives seraient d'utiliser des modalités différentes de neuroimagerie, permettant des mesures plus fonctionnelles, pour aller loin dans la compréhension des substrats cérébraux de la QDVs des patients TUALs et récemment sevrés. Toutefois, dans le cadre de notre travail des analyses supplémentaires investiguant la relation entre le métabolisme du glucose (réalisé grâce à la TEP-FDG) et la QDVs ainsi que ses domaines n'ont pas montré de liens significatifs chez le sous-effectif de patients TUALs.





## **CONCLUSION**

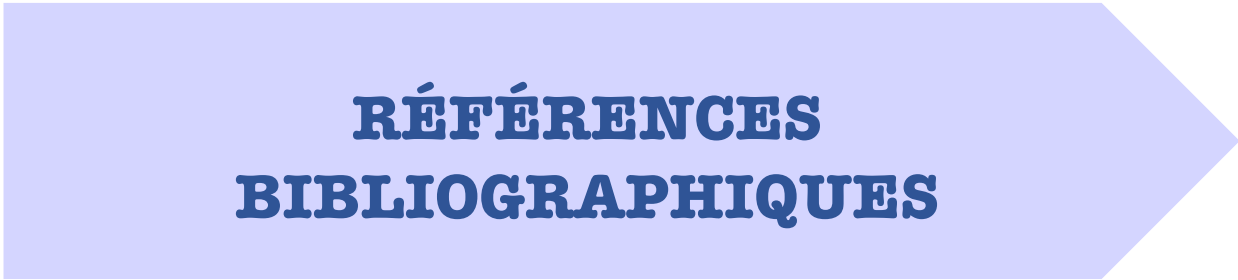




Globalement, dans ce travail de thèse nous avons montré que :

- Les troubles du sommeil sont très fréquents durant toutes les étapes du TUAL (de la consommation active à l'abstinence prolongée) et peuvent favoriser la rechute.
- Les troubles du sommeil contribuent à l'hétérogénéité des altérations cérébrales et des déficits cognitifs observés chez les patients TUAL.
- Les difficultés de sommeil contribuent à l'hétérogénéité des anomalies cérébrales fonctionnelles et structurelles dans le TUAL.
- Les patients TUAL sont capables d'identifier l'impact de leur consommation chronique et excessive d'alcool sur leur QDVs.
- Les domaines de la QDVs les plus impactés par la consommation chronique et excessive d'alcool sont : « émotions négatives », « perte de contrôle », « relations avec les autres » et « sommeil ».
- L'anxiété et l'impulsivité sont les déterminants les plus significatifs de la QDVs chez les patients TUAL.
- Les différents domaines de la QDVs sont sous-tendus par des régions cérébrales différentes chez les patients TUAL.
- Le domaine « perte de contrôle » est associé aux volumes des noyaux caudés bilatéraux ainsi qu'à l'intégrité du sagittal stratum et du cingulum. Le domaine « émotions négatives » est lié au volume cérébral de l'hippocampe droit. Finalement, le domaine « estime de soi » est corrélé à l'intégrité des faisceaux au niveau des pédoncules cérébelleux moyens et du fornix.

En conclusion, les différents résultats obtenus invitent à accorder une attention particulière et systématique aux troubles du sommeil, à l'anxiété et l'impulsivité lors de la prise en charge des patients TUAL afin d'optimiser leur traitement et donc d'améliorer l'efficacité de la prise en charge addictologique.



**RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**



- Aaronson, N. K. (1988). Quantitative issues in health-related quality of life assessment. *Health Policy, 10*(3), 217-230. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(88\)90058-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(88)90058-9)
- 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>
- Ahern, J., Stuber, J., & Galea, S. (2007). Stigma, discrimination and the health of illicit drug users. *Drug and Alcohol Dependence, 88*(2-3), 188-196. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.10.014>
- Alcohol and Public Policy Group, 2010. Alcohol: no ordinary commodity—a summary of the second edition. *Addiction 105*, 769–779.
- Allen, J. P. (2003). Measuring outcome in interventions for alcohol dependence and problem drinking : Executive summary of a conference sponsored by the national institute on alcohol abuse and alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 27*(10), 1657-1660. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000091223.72517.13>
- Amenta, S., Noël, X., Verbanck, P., & Campanella, S. (2013). Decoding of emotional components in complex communicative situations (irony) and its relation to empathic abilities in male chronic alcoholics : An issue for treatment. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 37*(2), 339-347. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01909.x>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fourth Edition). American Psychiatric Association
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association.

<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

Andersen, R.M., Davidson, P.L. (1996). Measuring access and trends. In: Andersen RM, Rice TH, Kominski GF, editors. *Changing the US Health Care System*. San Francisco.

Anderson, A. C., Youssef, G. J., Robinson, A. H., Lubman, D. I., & Verdejo-Garcia, A. (2021). Cognitive boosting interventions for impulsivity in addiction : A systematic review and meta-analysis of cognitive training, remediation and pharmacological enhancement. *Addiction (Abingdon, England)*. <https://doi.org/10.1111/add.15469>

Anderson, C., & Platten, C.R. (2011). Sleep deprivation lowers inhibition and enhances impulsivity to negative stimuli. *Behav Brain Res*, 217(2), 463–466. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.09.020>

André, C., Laniepe, A., Chételat, G., & Rauchs, G. (2021). Brain changes associated with sleep disruption in cognitively unimpaired older adults : A short review of neuroimaging studies. *Ageing Research Reviews*, 66, 101252. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101252>

Anker, J. J., & Kushner, M. G. (2019). Co-Occurring Alcohol Use Disorder and Anxiety : Bridging Psychiatric, Psychological, and Neurobiological Perspectives. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40(1). <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.1.03>

Argyropoulos, S. V., Hicks, J. A., Nash, J. R., Bell, C. J., Rich, A. S., Nutt, D. J., & Wilson, S. J. (2003). Correlation of subjective and objective sleep measurements at different stages of the treatment of depression. *Psychiatry Research*, 120(2), 179-190. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(03\)00187-2](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(03)00187-2)

Arnedt, J. T., Conroy, D. A., Armitage, R., & Brower, K. J. (2011). COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY FOR INSOMNIA IN ALCOHOL DEPENDENT PATIENTS : A RANDOMIZED CONTROLLED PILOT TRIAL. *Behaviour research and therapy*, 49(4),

- 227-233. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.02.003>
- Auerbach, S., Lorenz, R., & Thomas, F. P. (2018). 1034 Discordance Between Subjective And Objective Measures Of Sleep Among Adults With Multiple Sclerosis. *Sleep, 41*(suppl\_1), A384-A384. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy061.1033>
- Babson, K. A., Feldner, M. T., & Badour, C. L. (2010). Cognitive behavioral therapy for sleep disorders. *The Psychiatric Clinics of North America, 33*(3), 629-640. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.04.011>
- Baddeley. (2000). The episodic buffer : A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences, 4*(11), 417-423. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01538-2)
- Bader, M. (2014). La remédiation cognitive : Une nouvelle approche du tdah. *Le Journal des psychologues, n° 320*(7), 41-44.
- Bagheri, M., Mokri, A., Khosravi, A., & Kabir, K. (2015). Effect of Abstinence on Depression, Anxiety, and Quality of Life in Chronic Methamphetamine Users in a Therapeutic Community. *International Journal of High Risk Behaviors & Addiction, 4*(3). <https://doi.org/10.5812/ijhrba.23903>
- Baharom, N., Hassan, M. R., Ali, N., & Shah, S. A. (2012). Improvement of quality of life following 6 months of methadone maintenance therapy in Malaysia. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy, 7*, 32. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-7-32>
- Baromètre santé. 2017. Consulté 26 mars 2021, à l'adresse /etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2017
- Baron, K. G., Reid, K. J., & Zee, P. C. (2013). Exercise to Improve Sleep in Insomnia : Exploration of the Bidirectional Effects. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine, 9*(8), 819-824.

<https://doi.org/10.5664/jcsm.2930>

- Barone, D. A., Krieger, A. C., Barone, D. A., & Krieger, A. C. (2015). The Function of Sleep. *AIMS Neuroscience*, 2(2), 71-90. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2015.2.71>
- Bartels, C., Kunert, H.-J., Stawicki, S., Kröner-Herwig, B., Ehrenreich, H., & Krampe, H. (2007). Recovery of hippocampus-related functions in chronic alcoholics during monitored long-term abstinence. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 42(2), 92-102. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agl104>
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297-307. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4)
- 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. <https://doi.org/10.1177/070674370004500206>
- Beatty, W. W., Katzung, V. M., Moreland, V. J., & Nixon, S. J. (1995). Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 37(3), 247-253. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(94\)01072-s](https://doi.org/10.1016/0376-8716(94)01072-s)
- Beatty, W. W., Tivis, R., Stott, H. D., Nixon, S. J., & Parsons, O. A. (2000). Neuropsychological deficits in sober alcoholics: Influences of chronicity and recent alcohol consumption. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24(2), 149-154.
- Beatty, William W., Hames, K. A., Blanco, C. R., Nixon, S. J., & Tivis, L. J. (1996). Visuospatial perception, construction, and memory in alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol*, 57(2), 136-143. <https://doi.org/10.15288/jsa.1996.57.136>



- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561-571.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Beebe, D.W. (2011). Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 58(3), 649-65.  
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.03.002>.
- Bell, M. D., Vissicchio, N. A., & Weinstein, A. J. (2016). Cognitive Training and Work Therapy for the Treatment of Verbal Learning and Memory Deficits in Veterans With Alcohol Use Disorders. *Journal of Dual Diagnosis*, 12(1), 83-89.  
<https://doi.org/10.1080/15504263.2016.1145779>
- Benson, K., Cohen, M., & Zarcone, V. (1978). REM sleep time and digit span impairment in alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 39(9), 1488-1498.  
<https://doi.org/10.15288/jsa.1978.39.1488>
- Bergner, M. (1985). Measurement of health status. *Medical Care*, 23(5), 696-704.  
<https://doi.org/10.1097/00005650-198505000-00028>
- Best, D., Savic, M., Beckwith, M., Honor, S., Karpusheff, J., & Lubman, D. I. (2013). The role of abstinence and activity in the quality of life of drug users engaged in treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 45(3), 273-279. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.02.010>
- 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.09.001>
- Billieux, J., & Van Der Linden, M. (2008). Impulsivité et dépendances : une approche cognitive

- et motivationnelle à la lumière du modèle UPPS de Whiteside et Lynam. *Revue Francophone de Clinique Comportementale et Cognitive*, 13, 12-24.
- Billieux, J., Van der Linden, M., & Ceschi, G. (2007). Which dimension of impulsivity are related to cigarette craving? *Addictive Behaviors*, 32, 1189-1199.
- 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. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Blow, F. C., Walton, M. A., Barry, K. L., Coyne, J. C., Mudd, S. A., & Copeland, L. A. (2000). The relationship between alcohol problems and health functioning of older adults in primary care settings. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(7), 769-774. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb04751.x>
- Blume, C., Garbazza, C., & Spitschan, M. (2019). Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie*, 23(3), 147-156. <https://doi.org/10.1007/s11818-019-00215-x>
- Bohlmeijer, E., ten Klooster, P. M., Fledderus, M., Veehof, M., & Baer, R. (2011). Psychometric properties of the five facet mindfulness questionnaire in depressed adults and development of a short form. *Assessment*, 18(3), 308-320. <https://doi.org/10.1177/1073191111408231>
- Bora, E., & Zorlu, N. (2017). Social cognition in alcohol use disorder : A meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*, 112(1), 40-48. <https://doi.org/10.1111/add.13486>
- Bosco, F. M., Capozzi, F., Colle, L., Marostica, P., & Tirassa, M. (2014). Theory of mind deficit in subjects with alcohol use disorder : An analysis of mindreading processes. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 49(3), 299-307. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt148>
- Bowling, A. (s. d.). Measuring health : A review of quality of life measurement scales. *Milton*

- Keynes: Open University. Consulté 18 mars 2021, à l'adresse [https://www.academia.edu/2869893/Measuring\\_health\\_a\\_review\\_of\\_quality\\_of\\_life\\_measurement\\_scales](https://www.academia.edu/2869893/Measuring_health_a_review_of_quality_of_life_measurement_scales)
- Brady, K. T., Myrick, H., & McElroy, S. (1998). The relationship between substance use disorders, impulse control disorders, and pathological aggression. *The American Journal on Addictions*, 7(3), 221-230.
- Brazier, J., Roberts, J., & Deverill, M. (2002). The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of Health Economics*, 21(2), 271-292. [https://doi.org/10.1016/s0167-6296\(01\)00130-8](https://doi.org/10.1016/s0167-6296(01)00130-8)
- Brion, M., de Timary, P., Mertens de Wilmars, S., & Maurage, P. (2018). Impaired affective prosody decoding in severe alcohol use disorder and Korsakoff syndrome. *Psychiatry Research*, 264, 404-406. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.001>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.03.018>
- Britton, W. B., Bootzin, R. R., Cousins, J. C., Hasler, B. P., Peck, T., & Shapiro, S. L. (2010). The contribution of mindfulness practice to a multicomponent behavioral sleep intervention following substance abuse treatment in adolescents: A treatment-development study. *Substance Abuse*, 31(2), 86-97. <https://doi.org/10.1080/08897071003641297>
- Brochet B. (2011). Vitesse de traitement de l'information et attention. In : *Neuropsychologie de la sclérose en plaques*. Doi : 10.1016/B978-2-294-70469-7.00008-3
- Brooks, Alyssa T., Krumlauf, M. C., Whiting, B. P., Clark, R. J., & Wallen, G. R. (2012). Are you

- Sleeping? Pilot Comparison of Self-Reported and Objective Measures of Sleep Quality and Duration in an Inpatient Alcoholism Treatment Program. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 6, 135-139. <https://doi.org/10.4137/SART.S10385>
- Brooks, A.T., & Wallen, G. R. (2014). Sleep Disturbances in Individuals with Alcohol-Related Disorders: A Review of Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I) and Associated Non-Pharmacological Therapies. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 8, 55-62. <https://doi.org/10.4137/SART.S18446>
- Brooks, A.T., Kazmi, N., Yang, L., Tuason, R. T., Krumlauf, M. C., & Wallen, G. R. (2021). Sleep-Related Cognitive/Behavioral Predictors of Sleep Quality and Relapse in Individuals with Alcohol Use Disorder. *International Journal of Behavioral Medicine*, 28(1), 73-82. <https://doi.org/10.1007/s12529-020-09901-9>
- Brousse, G., Bendimerad, P., de Chazeron, I., Llorca, P. M., Perney, P., & Dematteis, M. (2014). Alcoholism Risk Reduction in France: A Modernised Approach Related to Alcohol Misuse Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(11), 11664-11675. <https://doi.org/10.3390/ijerph111111664>
- Brower, K. J., Aldrich, M. S., & Hall, J. M. (1998). Polysomnographic and subjective sleep predictors of alcoholic relapse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22(8), 1864-1871.
- Brower, K. J., Aldrich, M. S., Robinson, E. A., Zucker, R. A., & Greden, J. F. (2001). Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *The American Journal of Psychiatry*, 158(3), 399-404. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.3.399>
- Brower, K.J. (2001). Alcohol's Effects on Sleep in Alcoholics. *Alcohol Research & Health*, 25(2), 110-125.

- Brower, K.J., & Hall, J. M. (2001). Effects of Age and Alcoholism on Sleep : A Controlled Study. *Journal of studies on alcohol*, 62(3), 335-343.
- Brower, K.J., Hoffmann, R., Conroy, D. A., Arnedt, J. T., & Armitage, R. (2011). Sleep homeostasis in alcohol-dependent, depressed and healthy control men. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(8), 559-566. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0195-5>
- 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. *Ment Health Phys Act*, 11, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2016.04.002>
- Buhse, M., Banker, W. M., & Clement, L. M. (2014). Factors associated with health-related quality of life among older people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 16(1), 10-19. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-046>
- 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. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- 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>
- Caci, H., Nadalet, L., Baylé, F. J., Robert, P., Boyer, P. (2003). Functional and dysfunctional impulsivity : contribution to the construct validity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107(1), 34-40.
- Caetano, R., Clark, C. L., & Greenfield, T. K. (1998). Prevalence, trends, and incidence of alcohol

- withdrawal symptoms : Analysis of general population and clinical samples. *Alcohol Health and Research World*, 22(1), 73-79.
- Carvalho, A. F., Heilig, M., Perez, A., Probst, C., & Rehm, J. (2019). Alcohol use disorders. *Lancet (London, England)*, 394(10200), 781-792. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31775-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31775-1)
- Cash, S. S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A. O., Thesen, T., Wang, C., Devinsky, O., Kuzniecky, R., Doyle, W., Madsen, J. R., Bromfield, E., Eröss, L., Halász, P., Karmos, G., Csercsa, R., Wittner, L., & Ulbert, I. (2009). The Human K-Complex Represents an Isolated Cortical Down-State. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5930), 1084-1087. <https://doi.org/10.1126/science.1169626>
- Castellano, F., Bartoli, F., Crocamo, C., Gamba, G., Tremolada, M., Santambrogio, J., Clerici, M., & Carrà, G. (2015). Facial emotion recognition in alcohol and substance use disorders : A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 59, 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.11.001>
- Chakravorty, S., Kuna, S. T., Zaharakis, N., O'Brien, C. P., Kampman, K. M., & Oslin, D. (2010). Covariates of Craving in Actively Drinking Alcoholics. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, 19(5), 450-457. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2010.00067.x>
- Chakravorty, S., Morales, K. H., Arnedt, J. T., Perlis, M. L., Oslin, D. W., Findley, J. C., & Kranzler, H. R. (2019). Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Alcohol Dependent Veterans : A Randomized, Controlled Pilot Study. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 43(6), 1244-1253. <https://doi.org/10.1111/acer.14030>
- Chamberlain, S. R., & Grant, J. E. (2019). Relationship between quality of life in young adults and

- impulsivity/compulsivity☆. *Psychiatry Research*, 271, 253-258.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.059>
- 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>
- Chanut F. (2013). Impulsivité et troubles liés à une substance : un mélange explosif. *Psychiatrie et violence*, 12(1).
- Chaudhary, N. S., Kampman, K. M., Kranzler, H. R., Grandner, M. A., Debbarna, S., & Chakravorty, S. (2015). Insomnia in alcohol dependent subjects is associated with greater psychosocial problem severity. *Addictive Behaviors*, 50, 165-172.  
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.06.021>
- Cianchetti, C., Corona, S., Foscoliano, M., Scalas, F., & Sannio-Fancello, G. (2005). Modified Wisconsin Card Sorting Test : Proposal of a supplementary scoring method. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(4), 555-558. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.12.002>
- Clark, D.B., Vanyukov, M., & Cornelius, J. (2002). Childhood antisocial behavior and adolescent alcohol use disorders. *Alcohol Res Health*, 26, 109–115.
- Cohn, T. J., Foster, J. H., & Peters, T. J. (2003). Sequential studies of sleep disturbance and quality of life in abstaining alcoholics. *Addiction Biology*, 8(4), 455-462.  
<https://doi.org/10.1080/13556210310001646439>
- Colrain, I. M., Sullivan, E. V., Rohlfing, T., Baker, F. C., Nicholas, C. L., Padilla, M. L., Chanraud, S., Pitel, A.-L., & Pfefferbaum, A. (2011). Independent Contributions of Cortical Gray

- Matter, Aging, Sex and Alcoholism to K-Complex Amplitude Evoked During Sleep. *Sleep*, 34(6), 787-795. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1050>
- Connor, J. P., Haber, P. S., & Hall, W. D. (2016). Alcohol use disorders. *The Lancet*, 387(10022), 988-998. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00122-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00122-1)
- Conroy, D. A., Todd Arnedt, J., Brower, K. J., Strobbe, S., Consens, F., Hoffmann, R., & Armitage, R. (2006). Perception of sleep in recovering alcohol-dependent patients with insomnia : Relationship with future drinking. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30(12), 1992-1999. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00245.x>
- Coricelli, G. (2005). Two-levels of mental states attribution : From automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia*, 43(2), 294-300. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.015>
- Corrigan, P. W., Lurie, B. D., Goldman, H. H., Slopen, N., Medasani, K., & Phelan, S. (2005). How adolescents perceive the stigma of mental illness and alcohol abuse. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 56(5), 544-550. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.56.5.544>
- Cortese, B. M., Mitchell, T. R., Galloway, M. P., Prevost, K. E., Fang, J., Moore, G. J., & Uhde, T. W. (2010). Region-specific alteration in brain glutamate : Possible relationship to risk-taking behavior. *Physiology & Behavior*, 99(4), 445-450. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.12.005>
- Costa, P.T.J., & McCrae, R.R. (1992). Revised NEO Personality Inventory Manual. Odessa, FL: *Psychological Assessment Resources*.
- Coulbault, L., Ritz, L., Vabret, F., Lannuzel, C., Boudehent, C., Nowoczyn, M., Beaunieux, H., & Pitel, A. L. (2019). Thiamine and phosphate esters concentrations in whole blood and serum of patients with alcohol use disorder : A relation with cognitive deficits. *Nutritional*



*Neuroscience*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1652438>

- Croyle, K., Fields, J., Lyons, K., Straits-Troster, K., Koller, W., Pahwa, R., & Troster, A. (2001). Cognitive functioning predicts quality of life in Parkinson's disease. *Clinical Neuropsychologist*, 15, 270-270.
- Currie, S. R., Clark, S., Hodgins, D. C., & El-Guebaly, N. (2004). Randomized controlled trial of brief cognitive-behavioural interventions for insomnia in recovering alcoholics. *Addiction (Abingdon, England)*, 99(9), 1121-1132. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00835.x>
- Currie, S. R., Clark, S., Rimac, S., & Malhotra, S. (2003). Comprehensive assessment of insomnia in recovering alcoholics using daily sleep diaries and ambulatory monitoring. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 27(8), 1262-1269. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000081622.03973.57>
- Cushman, P., Forbes, R., Lerner, 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>
- Cutajar, R., Ferriani, E., Scandellari, C., Sabbatini, L., Trocino, C., Marchello, L. P., & Stecchi, S. (2000). Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurovirology*, 6 Suppl 2, S186-190.
- 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, 193-202.
- 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>

- Daepfen, J. B., Krieg, M. A., Burnand, B., & Yersin, B. (1998). MOS-SF-36 in evaluating health-related quality of life in alcohol-dependent patients. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 24(4), 685-694. <https://doi.org/10.3109/00952999809019617>
- Daepfen, J.-B., Faouzi, M., Sanchez, N., Rahhali, N., Bineau, S., & Bertholet, N. (2014). Quality of Life Depends on the Drinking Pattern in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol and Alcoholism*, 49(4), 457-465. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agu027>
- Dalley, J. W., & Ersche, K. D. (2019). Neural circuitry and mechanisms of waiting impulsivity : Relevance to addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 374(1766). <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0145>
- Dematteis, M. & Pennel, L. (2016). 18. Addictions et sommeil. Dans : Michel Reynaud éd., *Traité d'addictologie*. 161-176. Cachan, France: Lavoisier.
- Darcheville, C., Dutry, A., Hans, É., Jacquemart, H., Nicolas, E., Pierre, H., Van Achter, C. & Van Craenenbroeck, E. (2013). Chapitre 9. La dépendance à l'alcool. Dans : Moïra Mikolajczak éd., *Les interventions en psychologie de la santé* (pp. 173-194). Paris: Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.mikol.2013.01.0173>
- Darchia, N., Oniani, N., Sakhelashvili, I., Supatashvili, M., Basishvili, T., Eliozishvili, M., Maisuradze, L., & Cervena, K. (2018). Relationship between Sleep Disorders and Health Related Quality of Life—Results from the Georgia SOMNUS Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(8). <https://doi.org/10.3390/ijerph15081588>
- Dash, M. B., Douglas, C. L., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., & Tononi, G. (2009). Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking

- states. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(3), 620-629. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5486-08.2009>
- David, A. S., Bedford, N., Wiffen, B., & Gilleen, J. (2012). Failures of metacognition and lack of insight in neuropsychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1594), 1379-1390. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0002>
- Davidson, R. J., & Kaszniak, A. W. (2015). Conceptual and methodological issues in research on mindfulness and meditation. *The American Psychologist*, 70(7), 581-592. <https://doi.org/10.1037/a0039512>
- Dawe, S., & Loxton, N.J. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 343-351.
- Dawes, M.A., Tarter, R.E., & Kirisci, L. (1997). Behavioral self-regulation: correlates and 2 year follow-ups for boys at risk for substance abuse. *Drug Alcohol Depend*, 45:165–176.
- De Santis, S., Bach, P., Pérez-Cervera, L., Cosa-Linan, A., Weil, G., Vollstädt-Klein, S., Hermann, D., Kiefer, F., Kirsch, P., Ciccocioppo, R., Sommer, W. H., & Canals, S. (2019). Microstructural White Matter Alterations in Men With Alcohol Use Disorder and Rats With Excessive Alcohol Consumption During Early Abstinence. *JAMA Psychiatry*, 76(7), 749-758. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0318>
- Dematteis, M., & Pennel, L. (2016). 18. Addictions et sommeil. In *Traité d'addictologie: Vol. 2e éd.* (p. 161-176). Lavoisier. <https://www.cairn.info/traité-d-addictologie--9782257206503-page-161.htm>
- 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>

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>

*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed* (p. xxvii, 886). (1994). American Psychiatric Publishing, Inc.

Dick, D.M., Smith, G., Olausson, P., Mitchell, S.H., Leeman, R.F., O'Malley, S.S., & Sher, K. (2010). Understanding the construct of impulsivity and its relationships to alcohol use disorders. *Addiction Biology*, *15*, 217-226.

Dickman, S. J. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: Personality and cognitive correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, *58*, 95–102.

Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 114-126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>

DiNapoli, E. A., Gebara, M. A., Kho, T., Butters, M. A., Gildengers, A. G., Albert, S. M., Dew, M. A., Erickson, K. I., Reynolds, C. F., & Karp, J. F. (2017). Subjective-Objective Sleep Discrepancy in Older Adults With MCI and Subsyndromal Depression. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, *30*(6), 316-323. <https://doi.org/10.1177/0891988717731827>

Donadon, M. F., & Osório, F. de L. (2014). Recognition of facial expressions by alcoholic patients : A systematic literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *10*, 1655-1663. <https://doi.org/10.2147/NDT.S65376>

Donovan, D., Mattson, M. E., Cisler, R. A., Longabaugh, R., & Zweben, A. (2005). Quality of life

- as an outcome measure in alcoholism treatment research. *Journal of Studies on Alcohol. Supplement, 15*, 119-139; discussion 92-93. <https://doi.org/10.15288/jsas.2005.s15.119>
- Driessen, M., Meier, S., Hill, A., Wetterling, T., Lange, W., & Junghanns, K. (2001). The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol and Alcoholism, 36*(3), 249–255. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.3.249>
- Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J. F., Doyon, J., Evans, A. C., Lina, J.-M., & Carrier, J. (2015). Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 35*(20), 7795-7807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3956-14.2015>
- 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>
- Durazzo, T. C., Mon, A., Gazdzinski, S., & Meyerhoff, D. J. (2017). Regional brain volume changes in alcohol-dependent individuals during early abstinence: Associations with relapse following treatment. *Addiction Biology, 22*(5), 1416-1425. <https://doi.org/10.1111/adb.12420>
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Laisney, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). La théorie de l'esprit : Aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Revue de neuropsychologie, Volume 3*(1), 41-51.
- Enticott, P.G., & Ogloff, J.R.P. (2006). Elucidation of impulsivity. *Australian Psychologist, 41*, 3-14.

- Enticott, P. G., Ogloff, J. R. P., Bradshaw, J. L., & Fitzgerald, P. B. (2008). Cognitive inhibitory control and self-reported impulsivity among violent offenders with schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(2), 157-162.
- Elderkin-Thompson, V., Ballmaier, M., Helleman, G., Pham, D., Lavretsky, H., & Kumar, A. (2008). Daily functioning and prefrontal brain morphology in healthy and depressed community-dwelling elderly. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 16(8), 633-642. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181794629>
- Elissalde, S.N., Mazzola-Pomietto, P., Viglianese, N., Correard, N., Fakra, E., & Azorin, J.M. (2011). Schizophrénie, fonctions exécutives et mémoires [Schizophrenia, executive control and memory]. *Encephale*, 37, Suppl 2:S95-9. French. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(11\)70034-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(11)70034-3).
- Elkinton, J. R. (1966). Medicine and the quality of life. *Annals of Internal Medicine*, 64(3), 711-714. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-64-3-711>
- European Medicines Agency. (2005). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. London : *Committee for Medicinal Products for Human Use*.
- Eysenck, S. B. J., Eysenck, H. J. & Barret, P. (1985). A revised version of the psychoticism scale. *Personality and individual differences*, 6(1).
- EuroQol Group. (1990). EuroQol—A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*, 16(3), 199-208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9)
- Faget-Agius, C., Boyer, L., Wirsich, J., Jean-Philippe, R., Richieri, R., Soulier, E., Confort-Gouny,

- S., Auquier, P., Guye, M. A., & Lançon, C. (2015). Neural substrate of quality of life in patients with schizophrenia : A magnetisation transfer imaging study. *Scientific Reports*, *5*, 17650. <https://doi.org/10.1038/srep17650>
- Fall, E. (2016). Introduction. Dans : Estelle Fall éd., Introduction à la pleine conscience (pp. 1-19). Paris: Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.falle.2016.01.0001>"
- 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>
- Fama, R., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2004). Perceptual learning in detoxified alcoholic men : Contributions from explicit memory, executive function, and age. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *28*(11), 1657-1665. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000145690.48510.da>
- Feelemyer, J. P., Jarlais, D. C. D., Arasteh, K., Phillips, B. W., & Hagan, H. (2014). Changes in quality of life (WHOQOL-BREF) and addiction severity index (ASI) among participants in opioid substitution treatment (OST) in low and middle income countries : An international systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, *134*, 251-258. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.10.011>
- Fein, G., Torres, J., Price, L. J., & Di Sclafani, V. (2006). Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *30*(9), 1538-1544. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00185.x>
- Finney, J. W., Moos, R. H., & Timko, C. (1999). The course of treated and untreated substance use disorders : Remission and resolution, relapse and mortality. In *Addictions : A*

*comprehensive guidebook* (p. 30-49). Oxford University Press.

Fischer, J. A., Najman, J. M., Plotnikova, M., & Clavarino, A. M. (2015). Quality of life, age of onset of alcohol use and alcohol use disorders in adolescence and young adulthood : Findings from an Australian birth cohort. *Drug and Alcohol Review, 34*(4), 388-396. <https://doi.org/10.1111/dar.12227>

Fischer, S., & Smith, G.T. (2008). Binge eating, problem drinking, and pathological gambling: linking behaviour to shared traits and social learning. *Personality and Individual Differences, 44*, 789-800.

Fleming, S. M., & Dolan, R. J. (2012). The neural basis of metacognitive ability. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 367*(1594), 1338-1349. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0417>

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. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

Food and Drug Administration. (2009). Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Consulté le Janvier 2018, sur [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

Fortney, J., Mukherjee, S., Curran, G., Fortney, S., Han, X., & Booth, B. M. (2004). Factors associated with perceived stigma for alcohol use and treatment among at-risk drinkers. *The Journal of Behavioral Health Services & Research, 31*(4), 418-429. <https://doi.org/10.1007/BF02287693>

Foster, J. H., Marshall, E. J., Hooper, R., & Peters, T. J. (1998). Quality of life measures in alcohol dependent subjects and changes with abstinence and continued heavy drinking. *Addiction*



- Biology*, 3(3), 321-332. <https://doi.org/10.1080/13556219872137>
- Foster, J. H., & Peters, T. J. (1999). Impaired sleep in alcohol misusers and dependent alcoholics and the impact upon outcome. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23(6), 1044-1051.
- Foster, J. H., Peters, T. J., & Kind, P. (2002). Quality of life, sleep, mood and alcohol consumption : A complex interaction. *Addiction Biology*, 7(1), 55-65. <https://doi.org/10.1080/135562101200100616>
- Foster, J. H., Peters, T. J., & Marshall, E. J. (2000). Quality of life measures and outcome in alcohol-dependent men and women. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 22(1), 45-52. [https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(00\)00102-6](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(00)00102-6)
- Foster, J. H., Powell, J. E., Marshall, E. J., & Peters, T. J. (1999). Quality of life in alcohol-dependent subjects—A review. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 8(3), 255-261. <https://doi.org/10.1023/a:1008802711478>
- Franco, P., Bourdin, H., Braun, F., Briffod, J., Pin, I., & Challamel, M.-J. (2017). [Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea]. *Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie*, 24 Suppl 1, S16-S27. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.09.050>
- Fritz, M., Klawonn, A. M., & Zahr, N. M. (2019). Neuroimaging in alcohol use disorder : From mouse to man. *Journal of Neuroscience Research*. <https://doi.org/10.1002/jnr.24423>
- Fouquet P. (1971). Aspects psychiatriques des alcoolopathies. *Inf Psy*. 47 (1) : 49-54.
- Gache, P., Michaud, P., Landry, U., Accietto, C., Arfaoui, S., Wenger, O., & Daeppe, 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 and Experimental Research*, 29(11), 2001-2007. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000187034.58955.64>
- Gallo, G. G., Curado, D. F., Opaleye, E. S., Donate, A. P. G., Scattone, V. V., & Noto, A. R. (2020). Impulsivity and Mindfulness among Inpatients with Alcohol Use Disorder. *Substance Use & Misuse*, 1-8. <https://doi.org/10.1080/10826084.2020.1833924>
- Gallo, G. G., Curado, D. F., Opaleye, E. S., Donate, A. P. G., Scattone, V. V., & Noto, A. R. (2021). Impulsivity and Mindfulness among Inpatients with Alcohol Use Disorder. *Substance Use & Misuse*, 56(1), 25-32. <https://doi.org/10.1080/10826084.2020.1833924>
- Gan, G., Guevara, A., Marxen, M., Neumann, M., Jünger, E., Kobiella, A., Mennigen, E., Pilhatsch, M., Schwarz, D., Zimmermann, U. S., & Smolka, M. N. (2014). Alcohol-induced impairment of inhibitory control is linked to attenuated brain responses in right fronto-temporal cortex. *Biological Psychiatry*, 76(9), 698-707. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.017>
- Gazel, C., Fatseas, M., & Auriacombe, M. (2014). Quels changements pour les addictions dans le DSM-5 ? *Lettre du Psychiatre (La)*, Vol.10, n°2, 50-53.
- Geerlings, P., & Lesch, O.M. (1999). Introduction: craving and relapse in alcoholism: neurobiopsychosocial understanding. *Alcohol Alcohol*, 34(2), 195-6. <https://doi.org/10.1093/alcalc/34.2.195>
- George, D. T., Nutt, D. J., Dwyer, B. A. & Linnoila, M. (1990). Alcoholism and panic disorder: is the comorbidity more than a coincidence? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81, 97-107. <https://doi.org//10.1111/j.1600-0447.1990.tb06460.x>
- Gerardi, M., Ressler, K., & Rothbaum, B.O. (2009). Combined treatment of anxiety disorders. In:

- Stein DJ, Hollander E, Rothbaum BO, editors. Textbook of Anxiety Disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 147–158.
- Glenn, S. W., Parsons, O. A., & Smith, L. T. (1996). ERP responses to target and nontarget visual stimuli in alcoholics from VA and community treatment programs. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 13(1), 85-92. [https://doi.org/10.1016/0741-8329\(95\)02018-7](https://doi.org/10.1016/0741-8329(95)02018-7)
- Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, 250(1), 1-6. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0918-2>
- Goldstein, R. Z., Craig, A. D. B., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A. R., Paulus, M. P., & Volkow, N. D. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(9), 372-380. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.004>
- Goldstein, R.Z., & Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 159, 1642–1652
- Greenfield, S., & Nelson, E. C. (1992). Recent developments and future issues in the use of health status assessment measures in clinical settings. *Medical Care*, 30(5 Suppl), MS23-41. <https://doi.org/10.1097/00005650-199205001-00003>
- Greenwood, B. N., Foley, T. E., Le, T. V., Strong, P. V., Loughridge, A. B., Day, H. E. W., & Fleshner, M. (2011). Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behavioural Brain Research*, 217(2), 354-362. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.005>
- Grenard, J. L., Ames, S. L., Wiers, R. W., Thush, C., Sussman, S., & Stacy, A. W. (2008). Working memory capacity moderates the predictive effects of drug-related associations on substance use. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in*

*Addictive Behaviors*, 22(3), 426-432. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.22.3.426>

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)

Günther, O. H., Roick, C., Angermeyer, M. C., & König, H.-H. (2008). Responsiveness of EQ-5D utility indices in alcohol-dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 92(1-3), 291-295. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.07.016>

Hahm, S., Lotze, M., Domin, M., & Schmidt, S. (2019). The association of health-related quality of life and cerebral gray matter volume in the context of aging: A voxel-based morphometry study with a general population sample. *Neuroimage*, 1(191), 470-480. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.035>

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), 1058–64. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096814>

Hamilton, L.R., Czoty, P.W., & Nader, M.A. (2011). Behavioral characterization of adult male and female rhesus monkeys exposed to cocaine throughout gestation. *Psychopharmacology*, 213(4), 799-808. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2038-x>

Harris, G. J., Jaffin, S. K., Hodge, S. M., Kennedy, D., Caviness, V. S., Marinkovic, K., Papadimitriou, G. M., Makris, N., & Oscar-Berman, M. (2008). Frontal white matter and

- cingulum diffusion tensor imaging deficits in alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(6), 1001-1013. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00661.x>
- Hasin, D. S., Liu, X., Alderson, D., & Grant, B. F. (2006). DSM-IV alcohol dependence : A categorical or dimensional phenotype? *Psychological Medicine*, 36(12), 1695-1705. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009068>
- Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., Compton, W. M., Crowley, T., Ling, W., Petry, N. M., Schuckit, M., & Grant, B. F. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders : Recommendations and rationale. *The American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834-851. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Heffernan, T. M. (2008). The impact of excessive alcohol use on prospective memory : A brief review. *Current Drug Abuse Reviews*, 1(1), 36-41. <https://doi.org/10.2174/1874473710801010036>
- Henry, M., Jacob, L., & Joyal, C.C. (2015). Évaluation clinique de l'impulsivité. *Revue Québécoise de Psychologie*, 36(2), 7-30.
- Hill, M. R., Noonan, V. K., Sakakibara, B. M., Miller, W. C., & SCIRE Research Team. (2010). Quality of life instruments and definitions in individuals with spinal cord injury : A systematic review. *Spinal Cord*, 48(6), 438-450. <https://doi.org/10.1038/sc.2009.164>
- Hinz, A., Glaesmer, H., Brähler, E., Löffler, M., Engel, C., Enzenbach, C., Hegerl, U., & Sander, C. (2017). Sleep quality in the general population : Psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index, derived from a German community sample of 9284 people. *Sleep Medicine*, 30, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.03.008>
- Hlavatá, O., Kašpárek, T., Linhartová, P., Ošlejšková, H., & Bareš, M. (2018). Autism, impulsivity

- and inhibition a review of the literature. *Basal Ganglia*, 14, 44-53.  
<https://doi.org/10.1016/j.baga.2018.10.002>.
- Hochstenbach, J. B., Anderson, P. G., van Limbeek, J., & Mulder, T. T. (2001). Is there a relation between neuropsychologic variables and quality of life after stroke? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(10), 1360-1366.  
<https://doi.org/10.1053/apmr.2001.25970>
- Hodges, C. J., Ogeil, R. P., & Lubman, D. I. (2018). The effects of acute alcohol withdrawal on sleep. *Human Psychopharmacology*, 33(3), e2657. <https://doi.org/10.1002/hup.2657>
- Hofmann, S.G., & Smits, J.A.J. (2008). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 621–632.
- Hoge, E.A, Bui, E., & Marques, L. (2013). Randomized controlled trial of mindfulness meditation for generalized anxiety disorder: effects on anxiety and stress reactivity. *J Clin Psychiatry*, 74(8), 786–792. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08083>.
- Houben, K., Nederkoorn, C., Wiers, R. W., & Jansen, A. (2011a). 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>
- Houben, K., & Wiers, R. W. (2009). Response inhibition moderates the relationship between implicit associations and drinking behavior. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33(4), 626-633. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00877.x>
- Houben, K., Wiers, R. W., & Jansen, A. (2011b). Getting a grip on drinking behavior : Training working memory to reduce alcohol abuse. *Psychological Science*, 22(7), 968-975.

<https://doi.org/10.1177/0956797611412392>

- Hunt, S. M., McEwen, J., & McKenna, S. P. (1985). Measuring health status : A new tool for clinicians and epidemiologists. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 35(273), 185-188.
- 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. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.6.731>
- Irani, F. (2011). Visual-Spatial Ability. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, & B. Caplan (Éds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (p. 2652-2654). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_1418](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1418)
- Ireland, J. L., & Archer, J. (2008). Impulsivity among adult prisoners : A confirmatory factor analysis study of the Barratt impulsivity scale. *Personality and Individual Differences*, 45(4), 286-292. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2008.04.012>
- Irwin, M. R., Olmstead, R., & Carroll, J. E. (2016). Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation : A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biological Psychiatry*, 80(1), 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.014>
- Ishibashi, M., Nakazawa, Y., Yokoyama, T., Koga, Y., Miyahara, Y., Hayashida, N., & Ohse, K. (1987). Cerebral atrophy and slow wave sleep of abstinent chronic alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*, 19(4), 325-332. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(87\)90019-6](https://doi.org/10.1016/0376-8716(87)90019-6)
- Jan Y. W., Yang C. M. & Huang Y. S. (2011). Comorbidity and confounding factors in attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep disorders in children. *Psychology Research and Behavior Management*, 4, 139–150. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S14055>

- Jang, D.-P., Namkoong, K., Kim, J.-J., Park, S., Kim, I.-Y., Kim, S. I., Kim, Y.-B., Cho, Z.-H., & Lee, E. (2007). The relationship between brain morphometry and neuropsychological performance in alcohol dependence. *Neuroscience Letters*, *428*(1), 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.047>
- Jentsch, J.D., & Taylor, J.R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, *146*, 373–390.
- Jin, H., Rourke, S. B., Patterson, T. L., Taylor, M. J., & Grant, I. (1998). Predictors of relapse in long-term abstinent alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, *59*(6), 640-646. <https://doi.org/10.15288/jsa.1998.59.640>
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness : The Epworth sleepiness scale. *Sleep*, *14*(6), 540-545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Ju, Y.-E. S., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology— A bidirectional relationship. *Nature Reviews. Neurology*, *10*(2), 115-119. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.269>
- Junghanns, K., Horbach, R., Ehrental, D., Blank, S., & Backhaus, J. (2009). Chronic and high alcohol consumption has a negative impact on sleep and sleep-associated consolidation of declarative memory. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *33*(5), 893-897. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00909.x>
- Kabat-Zinn, J. (1990). *Full catastrophe living : Using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness*. <https://doi.org/10.1037/032287>
- Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J. D., Block, G., & Humphreys, M. H. (2001). Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis.



*Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 12(12), 2797-2806.

- Kamarajan, C., Porjesz, B., Jones, K. A., Choi, K., Chorlian, D. B., Padmanabhapillai, A., Rangaswamy, M., Stimus, A. T., & Begleiter, H. (2005). Alcoholism is a Disinhibitory Disorder : Neurophysiological Evidence from a Go/No-Go Task. *Biological psychology*, 69(3), 353-373. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.08.004>
- Kaplan, R. M., & Bush, J. W. (1982). Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychology*, 1(1), 61-80. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.1.1.61>
- Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life : What is the Difference? *Pharmacoeconomics*, 34(7), 645-649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>
- Kauhanen, M. L., Korpelainen, J. T., Hiltunen, P., Nieminen, P., Sotaniemi, K. A., & Myllylä, V. V. (2000). Domains and determinants of quality of life after stroke caused by brain infarction. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(12), 1541-1546. <https://doi.org/10.1053/apmr.2000.9391>
- Killgore W. D., Balkin T. J., Wesensten N. J. (2006). Impaired decision making following 49 h of sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, 15(1), 7–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00487.x>
- Killgore, W. D., Schwab, Z. J., Kipman, M., DelDonno, S. R., & Weber, M. (2012). Voxel-based morphometric gray matter correlates of daytime sleepiness. *Neuroscience Letters*, 518(1), 10-13. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.04.029>
- Kim, Y.-S., Cha, B., Lee, D., Kim, S.-M., Moon, E., Park, C.-S., Kim, B.-J., Lee, C.-S., & Lee, S. (2013). The Relationship between Impulsivity and Quality of Life in Euthymic Patients

- with Bipolar Disorder. *Psychiatry Investigation*, 10(3), 246-252.  
<https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.3.246>
- King, A. C., Pruitt, L. A., Woo, S., Castro, C. M., Ahn, D. K., Vitiello, M. V., Woodward, S. H., & Bliwise, D. L. (2008). Effects of moderate-intensity exercise on polysomnographic and subjective sleep quality in older adults with mild to moderate sleep complaints. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(9), 997-1004. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.9.997>
- Klaming, R., Harlé, K. M., Infante, M. A., Bomyea, J., Kim, C., & Spadoni, A. D. (2019). Shared gray matter reductions across alcohol use disorder and posttraumatic stress disorder in the anterior cingulate cortex: A dual meta-analysis. *Neurobiology of Stress*, 10, 100132. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.09.009>
- Klepac, N., Trkulja, V., Relja, M., & Babić, T. (2008). Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study. *European Journal of Neurology*, 15(2), 128-133. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.02011.x>
- Kober, H. (2014). Emotion regulation in substance use disorders. In *Handbook of emotion regulation, 2nd ed* (p. 428-446). The Guilford Press.
- Kolla, B. P., Mansukhani, M. P., Biernacka, J., Chakravorty, S., & Karpyak, V. M. (2020). Sleep disturbances in early alcohol recovery: Prevalence and associations with clinical characteristics and severity of alcohol consumption. *Drug and Alcohol Dependence*, 206, 107655. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107655>
- Kolla, B. P., Schneekloth, T., Biernacka, J., Mansukhani, M., Geske, J., Karpyak, V., Hall-Flavin, D., Louikianova, L., & Frye, M. A. (2014). The course of sleep disturbances in early

- alcohol recovery : An observational cohort study. *The American Journal on Addictions*, 23(1), 21-26. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12056.x>
- Konkolý Thege, B., Colman, I., el-Guebaly, N., Hodgins, D. C., Patten, S. B., Schopflocher, D., Wolfe, J., & Wild, T. C. (2015). Social judgments of behavioral versus substance-related addictions : A population-based study. *Addictive Behaviors*, 42, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.10.025>
- Koob, G. F., & Colrain, I. M. (2020). Alcohol use disorder and sleep disturbances : A feed-forward allostatic framework. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(1), 141-165. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0446-0>
- Koob, G.F., & LeMoal, M. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278, 52–58.
- Kopera, M., Wojnar, M., Brower, K., Glass, J., Nowosad, I., Gmaj, B., & Szelenberger, W. (2012). Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 46(7), 665-671. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2012.04.005>
- Kornreich, C., Blairy, S., Philippot, P., Hess, U., Noël, X., Streel, E., Le Bon, O., Dan, B., Pelc, I., & Verbanck, P. (2001). Deficits in recognition of emotional facial expression are still present in alcoholics after mid- to long-term abstinence. *Journal of Studies on Alcohol*, 62(4), 533-542. <https://doi.org/10.15288/jsa.2001.62.533>
- Kornreich, C., Philippot, P., Foisy, M.-L., Blairy, S., Raynaud, E., Dan, B., Hess, U., Noël, X., Pelc, I., & Verbanck, P. (2002). Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 37(4), 394-400. <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.4.394>

- Kraemer, K. L., Maisto, S. A., Conigliaro, J., McNeil, M., Gordon, A. J., & Kelley, M. E. (2002). Decreased alcohol consumption in outpatient drinkers is associated with improved quality of life and fewer alcohol-related consequences. *Journal of General Internal Medicine*, *17*(5), 382-386.
- Krueger, J. M., Frank, M. G., Wisor, J. P., & Roy, S. (2016). Sleep function : Toward elucidating an enigma. *Sleep Medicine Reviews*, *28*, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.08.005>
- Kushner, M.G., Abrams, K., & Borchardt, C. (2000). The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: a review of major perspectives and findings. *Clin Psychol Rev*, *20*(2), 149-71. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(99\)00027-6](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(99)00027-6)
- Kwa, V. I., Limburg, M., & de Haan, R. J. (1996). The role of cognitive impairment in the quality of life after ischaemic stroke. *Journal of Neurology*, *243*(8), 599-604. <https://doi.org/10.1007/BF00900948>
- Lahmek, P., Berlin, I., Michel, L., Berghout, C., Meunier, N., & Aubin, H.-J. (2009). Determinants of improvement in quality of life of alcohol-dependent patients during an inpatient withdrawal programme. *International Journal of Medical Sciences*, *6*(4), 160-167. <https://doi.org/10.7150/ijms.6.160>
- Lamargue Hamel, D., Deloire, M., Ruet, A., Charré-Morin, J., Saubusse, A., Ouallet, J.-C., & Brochet, B. (2015). Deciphering Depressive Mood in Relapsing-Remitting and Progressive Multiple Sclerosis and Its Consequence on Quality of Life. *PloS One*, *10*(11), e0142152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142152>
- Laniepce\*, A., Lahbairi\*, N., Cabé, N., Pitel, A.-L., & Rauchs, G. (2021). Contribution of sleep disturbances to the heterogeneity of cognitive and brain alterations in alcohol use disorder. *Sleep Medicine Reviews*, *58*, 101435. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101435> \*:

Premier auteur

- Laniepce, A., Segobin, S., Lannuzel, C., Boudehent, C., Ritz, L., Urso, L., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., Rauchs, G., & Pitel, A.-L. (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>
- Latreille, V., Gaubert, M., Dubé, J., Lina, J.-M., Gagnon, J.-F., & Carrier, J. (2019). Age-related cortical signatures of human sleep electroencephalography. *Neurobiology of Aging*, 76, 106-114. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.012>
- Laudet, A. B., & Stanick, V. (2010). Predictors of motivation for abstinence at the end of outpatient substance abuse treatment. *Journal of substance abuse treatment*, 38(4), 317-327. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2010.01.007>
- 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.psychresns.2013.03.009>
- 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>
- Lee, D., Cha, B., Park, C.-S., Kim, B.-J., Lee, C.-S., Lee, S.-J., Seo, J.-Y., Cho, Y. A., Ha, J. H., & Choi, J.-W. (2017). Effects of resilience on quality of life in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 207, 434-441. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.075>
- 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>
- Lepège, A. (2011). [Measurements of quality of life, construction and validation of an instrument]. *Soins; La Revue De Reference Infirmiere*, 759, 35-37.
- Lesch, O.M., Riegler, A., Gutierrez, K., Hertling, I., Ramskogler, K., Semler, B, Zoghiami A, Benda N, Walter H. (2001). The European acamprosate trials: conclusions for research and therapy. *J Biomed Sci*, 8(1), 89-95. <https://doi.org/10.1007/BF02255976>.
- Levola, J., Aalto, M., Holopainen, A., Cieza, A., & Pitkänen, T. (2014). Health-related quality of life in alcohol dependence : A systematic literature review with a specific focus on the role of depression and other psychopathology. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(6), 369-384. <https://doi.org/10.3109/08039488.2013.852242>
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment, 3rd ed* (p. xviii, 1026). Oxford University Press.

- Li, L., Yu, H., Liu, Y., Meng, Y.J., Li, X.J., Zhang, C., Liang, S., Li, M.L., Guo, W., QiangWang, D.W., Ma, X., Coid, J., & Li, T. (2021). Lower regional grey matter in alcohol use disorders: evidence from a voxel-based meta-analysis. *BMC Psychiatry*, *21*(1), 247. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03244-9>
- Lincoln, R., Rosenthal, C. F., Malte, C. A., & Simpson, T. (2011). A pilot study of memory impairment associated with discrepancies between retrospective and daily recall of alcohol consumption. *The American Journal on Addictions*, *20*(6), 568-574. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2011.00178.x>
- Link, B. G., Struening, E. L., Rahav, M., Phelan, J. C., & Nuttbrock, L. (1997). On stigma and its consequences : Evidence from a longitudinal study of men with dual diagnoses of mental illness and substance abuse. *Journal of Health and Social Behavior*, *38*(2), 177-190.
- Liu, J., Cai, W., Zhao, M., Cai, W., Sui, F., Hou, W., Wang, H., Yu, D., & Yuan, K. (2019). Reduced resting-state functional connectivity and sleep impairment in abstinent male alcohol-dependent patients. *Human Brain Mapping*, *40*(17), 4941-4951. <https://doi.org/10.1002/hbm.24749>
- Lo, C. M. H., & Lee, P. H. (2012). Prevalence and impacts of poor sleep on quality of life and associated factors of good sleepers in a sample of older Chinese adults. *Health and Quality of Life Outcomes*, *10*, 72. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-72>
- Loeber, S., Duka, T., Welzel Márquez, H., Nakovics, H., Heinz, A., Mann, K., & Flor, H. (2010). Effects of repeated withdrawal from alcohol on recovery of cognitive impairment under abstinence and rate of relapse. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, *45*(6), 541-547. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agq065>
- Lowe, C. J., Safati, A., & Hall, P. A. (2017). The neurocognitive consequences of sleep restriction :

- A meta-analytic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 80, 586-604.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.010>
- Lucey, B. P., & Bateman, R. J. (2014). Amyloid- $\beta$  diurnal pattern : Possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of Aging*, 35 Suppl 2, S29-34.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035>
- Luquiens, A., Reynaud, M., & Aubin, H. J. (2011). Is controlled drinking an acceptable goal in the treatment of alcohol dependence? A survey of French alcohol specialists. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 46(5), 586-591. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agr083>
- Luquiens, A., Reynaud, M., Falissard, B., & Aubin, H. J. (2012). Quality of life among alcohol-dependent patients : How satisfactory are the available instruments? A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 125(3), 192-202.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.08.012>
- Luquiens, A., Whalley, D., Crawford, S. R., Laramée, P., Doward, L., Price, M., Hawken, N., Dorey, J., Owens, L., Llorca, P. M., Falissard, B., & Aubin, H. J. (2015a). Development of the Alcohol Quality of Life Scale (AQoLS) : A new patient-reported outcome measure to assess health-related quality of life in alcohol use disorder. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 24(6), 1471-1481. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0865-7>
- 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: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 25(6), 1549-1560.



<https://doi.org/10.1007/s11136-015-1190-5>

Lynam, D.R., & Miller, J.D. (2004). Personality pathways to impulsive behavior and their relations to deviance: results from three samples. *Journal of Quantitative Criminology*, *20*, 319-341.

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 and Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1622-1644.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.011>

McCrae, R.R., & Costa, P.T. (1990). *Personality in adulthood*. New York: Guilford.

Mackey, S., Algaier, N., Chaarani, 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., ... Garavan, H. (2019). Mega-Analysis of Gray Matter Volume in Substance Dependence : General and Substance-Specific Regional Effects. *The American journal of psychiatry*, *176*(2), 119-128.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17040415>

Magnée, E. H. B., de Weert-van Oene, G. H., Wijdeveld, T. A. G. M., Coenen, A. M. L., & de Jong, C. A. J. (2015). Sleep disturbances are associated with reduced health-related quality of life in patients with substance use disorders. *The American Journal on Addictions*, *24*(6), 515-522. <https://doi.org/10.1111/ajad.12243>

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>

Makai, P., Brouwer, W. B. F., Koopmanschap, M. A., Stolk, E. A., & Nieboer, A. P. (2014).

- Quality of life instruments for economic evaluations in health and social care for older people: A systematic review. *Social Science & Medicine* (1982), 102, 83-93.  
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.11.050>
- Malet, L., Llorca, P.-M., Beringuier, B., Lehert, P., & Falissard, B. (2006). AIQoL 9 for measuring quality of life in alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 41(2), 181-187. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agl001>
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., Jagust, W., & Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature Neuroscience*, 16(3), 357-364.  
<https://doi.org/10.1038/nn.3324>
- Mann, K., Aubin, H.-J., & Witkiewitz, K. (2017). Reduced Drinking in Alcohol Dependence Treatment, What Is the Evidence? *European Addiction Research*, 23(5), 219-230.  
<https://doi.org/10.1159/000481348>
- Manning, V., Garfield, J. B. B., Lam, T., Allsop, S., Berends, L., Best, D., Buykx, P., Room, R., & Lubman, D. I. (2019). Improved Quality of Life Following Addiction Treatment Is Associated with Reductions in Substance Use. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9).  
<https://doi.org/10.3390/jcm8091407>
- Manning, V., Gomez, B., Guo, S., Low, Y. D., Koh, P. K., & Wong, K. E. (2012). An Exploration of Quality of Life and its Predictors in Patients with Addictive Disorders: Gambling, Alcohol and Drugs. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 10(4), 551-562.  
<https://doi.org/10.1007/s11469-011-9349-y>
- Marchand, W.R. (2012). Mindfulness-based stress reduction, mindfulness-based cognitive therapy, and Zen meditation for depression, anxiety, pain, and psychological distress. *J*

*Psychiatr Pract*, 18(4):233-252.

- Martens, M., Hatchet, E.S., Martin, J.L., Fowler, R.M., Fleming, K.M., Karakashian, M.A., & Cimini, M.D. (2010). Does trait urgency moderate the relationship between parental alcoholism and alcohol use? *Addiction Research & Theory*, 18, 479-488.
- Martinotti, G., Di Nicola, M., Tedeschi, D., Cundari, S., & Janiri, L. (2009). Empathy ability is impaired in alcohol-dependent patients. *The American Journal on Addictions*, 18(2), 157-161. <https://doi.org/10.1080/10550490802544391>
- Marvel, C. L., & Desmond, J. E. (2010). The contributions of cerebro-cerebellar circuitry to executive verbal working memory. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 46(7), 880-895. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.08.017>
- Mattis, S. (1976) Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: *Geriatric Psychiatry*.
- Maurage, F., de Timary, P., Tecco, J. M., Lechantre, S., & Samson, D. (2015). Theory of mind difficulties in patients with alcohol dependence : Beyond the prefrontal cortex dysfunction hypothesis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 39(6), 980-988. <https://doi.org/10.1111/acer.12717>
- Maurage, P. (2013). Altérations émotionnelles et interpersonnelles dans l'alcoololo-dépendance : l'apport des neurosciences. *Rev Neuropsychol*, 5(3), 166-78. <https://doi.org/10.1684/nrp.2013.0269>
- Maurage, P., Campanella, S., Philippot, P., Martin, S., & de Timary, P. (2008). Face processing in chronic alcoholism : A specific deficit for emotional features. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(4), 600-606. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00611.x>

- 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., de Timary, P., Billieux, J., Collignon, M., & Heeren, A. (2014). Attentional alterations in alcohol dependence are underpinned by specific executive control deficits. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(7), 2105-2112. <https://doi.org/10.1111/acer.12444>
- Maurage, P., D'Hondt, F., de Timary, P., Mary, C., Franck, N., & Peyroux, E. (2016). Dissociating Affective and Cognitive Theory of Mind in Recently Detoxified Alcohol-Dependent Individuals. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40(9), 1926-1934. <https://doi.org/10.1111/acer.13155>
- 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>
- McCall, W. V., Reboussin, B. A., & Cohen, W. (2000). Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *Journal of Sleep Research*, 9(1), 43-48. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00186.x>
- McHugh, R. K., & Weiss, R. D. (2019). Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Research : Current Reviews*, 40(1). <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.1.01>
- Meacham, J. A., & Singer, J. (1977). Incentive effects in prospective remembering. *The Journal*

- of Psychology: Interdisciplinary and Applied*, 97(2), 191-197.  
<https://doi.org/10.1080/00223980.1977.9923962>
- Mechtcheriakov, S., Brenneis, C., Egger, K., Koppelstaetter, F., Schocke, M., & Marksteiner, J. (2007). A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(6), 610-614. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.095869>
- Meldrum, R.C., Barnes, J.C., Hay, C. (2015). Sleep deprivation, low self-control, and delinquency: a test of the strength model of self-control. *J Youth Adolesc*, 44(2), 465–477.
- Merbler, A. M., Byiers, B. J., Garcia, J. J., Feyma, T. J., & Symons, F. J. (2018). The feasibility of using actigraphy to characterize sleep in Rett syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 10(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9227-z>
- Merikangas, K. A., Stevens, D. & Fenton, B. (1996). Comorbidity of alcoholism and anxiety disorders. *Alcohol Health and Research World*, 20, 100–105.
- Meule, A., Vögele, C., & Kübler, A. (2011). Psychometrische Evaluation der deutschen Barratt Impulsiveness Scale – Kurzversion (BIS-15). *Diagnostica*, 57(3), 126-133.  
<https://doi.org/10.1026/0012-1924/a000042>
- Miletin, M. S., & Hanly, P. J. (2003). Measurement properties of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Medicine*, 4(3), 195-199. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(03\)00031-5](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(03)00031-5)
- Miller, J.J, Fletcher, K., & Kabat-Zinn, J. (1995). Three-year follow-up and clinical implications of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention in the treatment of anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry*, 17, 192–200.
- Miller, N.S, Mahler, J.C, Gold, M.S. (1991). Suicide risk associated with drug and alcohol dependence. *J Addict Dis*, 10 (3):49-61. [https://doi.org/10.1300/J069v10n03\\_06](https://doi.org/10.1300/J069v10n03_06).

- Mitchell, A. J., Kemp, S., Benito-León, J., & Reuber, M. (2010). The influence of cognitive impairment on health-related quality of life in neurological disease. *Acta Neuropsychiatrica*, 22(1), 2-13. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2009.00439.x>
- 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>
- Moeller, S. J., & Goldstein, R. Z. (2014). Impaired self-awareness in human addiction : Deficient attribution of personal relevance. *Trends in cognitive sciences*, 18(12), 635-641. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.09.003>
- Mojtabai, R., & Crum, R. M. (2013). Perceived unmet need for alcohol and drug use treatments and future use of services : Results from a longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 127(1-3), 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.06.012>
- Monnig, M. A., Tonigan, J. S., Yeo, R. A., Thoma, R. J., & McCrady, B. S. (2013). White matter volume in alcohol use disorders : A meta-analysis. *Addiction Biology*, 18(3), 581-592. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00441.x>
- Morgan, M. Y., Landron, F., Lehert, P., & New European Alcoholism Treatment Study Group. (2004). Improvement in quality of life after treatment for alcohol dependence with acamprosate and psychosocial support. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(1), 64-77. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000108652.73143.4B>
- Morgan, T. J., Morgenstern, J., Blanchard, K. A., Labouvie, E., & Bux, D. A. (2003). Health-related quality of life for adults participating in outpatient substance abuse treatment. *The American Journal on Addictions*, 12(3), 198-210.
- Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L., & Ivers, H. (2011). The Insomnia Severity Index :

- Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*, 34(5), 601-608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601s>
- Morin, C. M., Bootzin, R. R., Buysse, D. J., Edinger, J. D., Espie, C. A., & Lichstein, K. L. (2006). Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep*, 29(11), 1398-1414. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.11.1398>
- Moriyama, Y., Mimura, M., Kato, M., Yoshino, A., Hara, T., Kashima, H., Kato, A., & Watanabe, A. (2002). Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 26(8), 1239-1244. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000026103.08053.86>
- Mullin, T. (2012). Patient- focused drug development, *FDA*.
- Nandrino, J.-L., Gandolphe, M.-C., Alexandre, C., Kmiecik, E., Yguel, J., & Urso, L. (2014). Cognitive and affective theory of mind abilities in alcohol-dependent patients : The role of autobiographical memory. *Drug and Alcohol Dependence*, 143, 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.07.010>
- National Sleep Foundation. (2019). How Exercise Affects Sleep. <https://www.sleep.org/articles/exercise-affects-sleep/>
- Neikrug, A. B., & Ancoli-Israel, S. (2010). Sleep Disorders in the Older Adult – A Mini-Review. *Gerontology*, 56(2), 181-189. <https://doi.org/10.1159/000236900>
- Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N., Duncan, P. W., Judge, J. O., King, A. C., Macera, C. A., & Castaneda-Sceppa, C. (2007). Physical activity and public health in older adults : Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(8), 1435-1445. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616aa2>

- Newman, J. P., Widom, C. S., & Nathan, S. (1985). Passive avoidance in syndromes of disinhibition : Psychopathy and extraversion. *Personality and Social Psychology, 48*, 1316-1327.
- Nigg, J.T., Wong, M.M., Martel, M.M., Jester, J.M., Puttler, L.I., Glass, J.M., Adams, K.M, Fitzgerald, H.E., & Zucker, R.A. (2006). Poor response inhibition as a predictor of problem drinking and illicit drug use in adolescents at risk for alcoholism and other substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 45*(4), 468-75.  
<https://doi.org/10.1097/01.chi.0000199028.76452.a9>.
- Ninot, G. (2012). Enjeux cliniques et scientifiques des questionnaires courts de qualité de vie spécifiques à une maladie respiratoire. *Revue des Maladies Respiratoires, 29*, 367-370.
- Ninot, G. (2014). La qualité de vie liée à la santé dans les maladies chroniques. In F.Bacro (Ed.), *La qualité de vie : approches psychologiques*. Rennes: Presses Universitaires de Rennes.
- 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.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.12.1152>
- 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., Colmant, M., Hanak, C., Pelc, I., Verbanck, P., & Bechara, A. (2005). Cognitive biases toward alcohol-related words and executive deficits in polysubstance abusers with alcoholism. *Addiction (Abingdon, England), 100*(9),



1302-1309. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01125.x>

Nogueira, J. M., & Rodríguez-Míguez, E. (2015). Using the SF-6D to measure the impact of alcohol dependence on health-related quality of life. *The European Journal of Health Economics*, *16*(4), 347-356. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0627-z>

Nordenfelt, L. (1993). *Quality of life, health and happiness*. Avebury.

Nosyk, B., Guh, D. P., Sun, H., Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., Marsh, D. C., Schechter, M. T., & Anis, A. H. (2011). Health related quality of life trajectories of patients in opioid substitution treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, *118*(2-3), 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.04.003>

Nowakowska-Domagala, K., Jablkowska-Górecka, K., Mokros, Ł., Koprowicz, J., & Pietras, T. (2017). Differences in the verbal fluency, working memory and executive functions in alcoholics: Short-term vs. long-term abstainers. *Psychiatry Research*, *249*, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.034>

O'Donnell, D., Silva, E. J., Munch, M., Ronda, J. M., Wang, W., & Duffy, J. F. (2009). Comparison of Subjective and Objective Assessments of Sleep in Healthy Older Subjects Without Sleep Complaints. *Journal of sleep research*, *18*(2), 254-263. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00719.x>

Olatunji, B.O., Cisler, J.M., & Deacon, B.J. (2010). Efficacy of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: A review of meta-analytic findings. *Psychiatric Clinics of North America*, *33*, 557-577.

Onaemo, V. N., Fawehinmi, T. O., & D'Arcy, C. (2020). Alcohol Use Disorder and the Persistence/Recurrence of Major Depression: Le trouble de l'usage de l'alcool et la persistance/récurrence de la dépression majeure. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue*

- Canadienne De Psychiatrie*, 65(9), 652-663. <https://doi.org/10.1177/0706743720923065>
- Onuoha, R. C., Quintana, D. S., Lyvers, M., & Guastella, A. J. (2016). A Meta-analysis of Theory of Mind in Alcohol Use Disorders. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 51(4), 410-415. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agv137>
- Oscar-Berman, M., & Marinković, K. (2007). Alcohol : Effects on Neurobehavioral Functions and the Brain. *Neuropsychology review*, 17(3), 239-257. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9038-6>
- Oscar-Berman, M., Valmas, M. M., Sawyer, K. S., Kirkley, S. M., Gansler, D. A., Merritt, D., & Couture, A. (2009). Frontal brain dysfunction in alcoholism with and without antisocial personality disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5, 309-326. <https://doi.org/10.2147/ndt.s4882>
- 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 Neuropsychological Processes in Alcoholism. *Handbook of clinical neurology*, 125, 183-210. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00012-4>
- Öst, L.G. (1987). Applied relaxation: description of a coping technique and review of controlled studies. *Behaviour Research and Therapy*, 25, 397- 409.
- Öst LG, Breitholtz E. (2000). Applied relaxation vs. cognitive therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Behaviour Research Therapy*, 38, 777- 90.
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *N Engl J Med*. 353(5):487–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Palmer, C. A., & Alfano, C. A. (2017). Sleep and emotion regulation : An organizing, integrative review. *Sleep Medicine Reviews*, 31, 6-16. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.12.006>

- Patel, N. (2012). A patient-centered approach. *Drug Topics* 2, April
- Patros, C.H., Alderson, R.M., Kasper, L.J., Tarle, S.J., Lea, S.E., & Hudec, K.L. (2016). Choice-impulsivity in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*, 43, 162-74. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.001>.
- Waxman SE. A systematic review of impulsivity in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2009 Nov;17(6):408-25. doi: 10.1002/erv.952.
- Pattij, T., & De Vries, T. J. (2013). The role of impulsivity in relapse vulnerability. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 700-705. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.023>
- 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. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1)
- Peele, S. (1987). A Moral Vision of Addiction : How People's Values Determine Whether They Become and Remain Addicts. *Journal of Drug Issues*, 17(2), 187-215. <https://doi.org/10.1177/002204268701700205>
- Perez, D. L., Williams, B., Matin, N., LaFrance, W. C., Costumero-Ramos, V., Fricchione, G. L., Sepulcre, J., Keshavan, M. S., & Dickerson, B. C. (2017). Corticolimbic structural alterations linked to health status and trait anxiety in functional neurological disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(12), 1052-1059. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316359>
- Perney, P., & Lehert, P. (2018). Insomnia in Alcohol-Dependent Patients : Prevalence, Risk Factors and Acamprosate Effect: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 53(5), 611-618. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agy013>

- Perney, P., Rigole, H., Mason, B., Dematteis, M., & Lehert, P. (2015). Measuring sleep disturbances in patients with alcohol use disorders : A short questionnaire suitable for routine practice. *Journal of Addiction Medicine, 9*(1), 25-30. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000063>
- Peter-Derex, L., Yammine, P., Bastuji, H., & Croisile, B. (2015). Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine Reviews, 19*, 29-38. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.03.007>
- Peters, T. J., Millward, L. M., & Foster, J. (2003). Quality of life in alcohol misuse : Comparison of men and women. *Archives of Women's Mental Health, 6*(4), 239-243. <https://doi.org/10.1007/s00737-003-0012-x>
- Petit, G., Cimochovska, A., Kornreich, C., Hanak, C., Verbanck, P., & Campanella, S. (2014). Neurophysiological correlates of response inhibition predict relapse in detoxified alcoholic patients : Some preliminary evidence from event-related potentials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10*, 1025-1037. <https://doi.org/10.2147/NDT.S61475>
- Petit, G., Luminet, O., Maurage, F., Tecco, J., Lechantre, S., Ferauge, M., Gross, J. J., & de Timary, P. (2015). Emotion Regulation in Alcohol Dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 39*(12), 2471-2479. <https://doi.org/10.1111/acer.12914>
- Petrovsky, D. V., McPhillips, M. V., Li, J., Brody, A., Caffee, L., & Hodgson, N. A. (2018). Sleep disruption and quality of life in persons with dementia : A state-of-the-art review. *Geriatric Nursing (New York, N.Y.), 39*(6), 640-645. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2018.04.014>
- Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M., Deshmukh, A., & Sullivan, E. (2001). Sex differences in the effects of alcohol on brain structure. *The American Journal of Psychiatry, 158*(2), 188-197. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.188>
- Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. (2005). Disruption of Brain White Matter Microstructure by

- Excessive Intracellular and Extracellular Fluid in Alcoholism : Evidence from Diffusion Tensor Imaging. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300623>
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., & Lim, K. O. (1997). Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 21(3), 521-529. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1997.tb03798.x>
- Pierucci-Lagha, A., Gelernter, J., Feinn, R., Cubells, J. F., Pearson, D., Pollastri, A., Farrer, L., & Kranzler, H. R. (2005). Diagnostic reliability of the Semi-structured Assessment for Drug Dependence and Alcoholism (SSADDA). *Drug and Alcohol Dependence*, 80(3), 303-312. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.04.005>
- Pilcher, J.J., Callan, C., & Posey, J.L. (2015). Sleep deprivation affects reactivity to positive but not negative stimuli. *J Psychosom Res*, 79(6), 657-62. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.05.003>
- Piperidou, C., Karlovasitou, A., Triantafyllou, N., Terzoudi, A., Constantinidis, T., Vadikolias, K., Heliopoulos, I., Vassilopoulos, D., & Balogiannis, S. (2008). Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure*, 17(7), 588-594. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.02.005>
- Pitel, A. L., Beaunieux, H., Witkowski, T., Vabret, F., de la Sayette, V., Viader, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2008). Episodic and working memory deficits in alcoholic Korsakoff patients : The continuity theory revisited. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(7), 1229-1241. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00677.x>
- 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., 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., 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., Zahr, N. M., Jackson, K., Sassoon, S. A., Rosenbloom, M. J., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2011). Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(3), 580-588. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.189>
- Quinten, C., Coens, C., Ghislain, I., Zikos, E., Sprangers, M. A. G., Ringash, J., Martinelli, F., Ediebah, D. E., Maringwa, J., Reeve, B. B., Greimel, E., King, M. T., Bjordal, K., Flechtner, H.-H., Schmucker-Von Koch, J., Taphoorn, M. J. B., Weis, J., Wildiers, H., Velikova, G., ... EORTC Clinical Groups. (2015). The effects of age on health-related

- quality of life in cancer populations : A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 51(18), 2808-2819. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.027>
- Ratti, M. T., Bo, P., Giardini, A., & Soragna, D. (2002). Chronic alcoholism and the frontal lobe : Which executive functions are impaired? *Acta Neurologica Scandinavica*, 105(4), 276-281. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.0o315.x>
- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., & Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *Journal of Sleep Research*, 14(2), 123-140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00450.x>
- Reaney, M. D., Martin, C., & Speight, J. (2008). Understanding and Assessing the Impact of Alcoholism on Quality of Life : A Systematic Review of the Content Validity of Instruments Used to Assess Health-Related Quality of Life in Alcoholism. *The Patient*, 1(3), 151-163. <https://doi.org/10.2165/1312067-200801030-00002>
- Rehm, J. (2011). The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 34(2), 135-143.
- Rehm, J., Samokhvalov, A. V., & Shield, K. D. (2013). Global burden of alcoholic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 59(1), 160-168. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.007>
- Reid, K. J., Baron, K. G., Lu, B., Naylor, E., Wolfe, L., & Zee, P. C. (2010). Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Medicine*, 11(9), 934-940. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.014>
- Reyes-Huerta, H. E., Dos Santos, C., & Martínez, K. (2018). Impulsive mechanisms influencing

- relapse in alcohol drinking. *Medical Hypotheses*, 112, 27-29.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.01.007>
- Richard, J. B., Andler, R., Cogordan, C., Spilka, S., Nguyen-Thannh, V., & France 2017, G. B. de S. publique. (2019). La consommation d'alcool chez les adultes en France en 2017. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, n°5-6, 89-97.
- Riley, E. N., Rukavina, M., & Smith, G. T. (2016). The reciprocal predictive relationship between high-risk personality and drinking : An 8-wave longitudinal study in early adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 125(6), 798-804. <https://doi.org/10.1037/abn0000189>
- Ritter, P. S., Sauer, C., Pfeiffer, S., Bauer, M., & Pfennig, A. (2016). Comparison of Subjective and Objective Sleep Estimations in Patients with Bipolar Disorder and Healthy Control Subjects. *Sleep Disorders*, 2016, e4031535. <https://doi.org/10.1155/2016/4031535>
- 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159616>
- 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>
- Roehrs, T., & Roth, T. (2008). Sleep, Alcohol, and Quality of Life. In J. C. Verster, S. R. Pandi-Perumal, & D. L. Streiner (Éds.), *Sleep and Quality of Life in Clinical Medicine* (p. 333-339). Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-343-5\\_34](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-343-5_34)



- Roerecke, M., & Rehm, J. (2013). Alcohol use disorders and mortality : A systematic review and meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*, *108*(9), 1562-1578. <https://doi.org/10.1111/add.12231>
- Rolland, B. (2014). Trouble de l'usage d'alcool: les nouvelles méthodes d'évaluation. *La Lettre du pharmacologue*, *28*(2), 59-65.
- Rolland, B., Dricot, L., Creupelandt, C., Maurage, P., & Timary, P. D. (2020). Respective influence of current alcohol consumption and duration of heavy drinking on brain morphological alterations in alcohol use disorder. *Addiction Biology*, *25*(2), e12751. <https://doi.org/10.1111/adb.12751>
- Ronquillo, L., Minassian, A., Vilke, G.M, Wilson, M.P. (2012). Literature-based recommendations for suicide assessment in the emergency department: a review. *J Emerg Med*, *43*(5):836-42. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.08.015>.
- Ronzani, T. M., Higgins-Biddle, J., & Furtado, E. F. (2009). Stigmatization of alcohol and other drug users by primary care providers in Southeast Brazil. *Social Science & Medicine (1982)*, *69*(7), 1080-1084. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.07.026>
- Rosenbloom, M. J., Rohlfing, T., O'Reilly, A. W., Sassoon, S. A., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2007). Improvement in memory and static balance with abstinence in alcoholic men and women : Selective relations with change in brain structure. *Psychiatry Research*, *155*(2), 91-102. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.12.019>
- Rourke, S. B., & Grant, I. (1999). The interactive effects of age and length of abstinence on the recovery of neuropsychological functioning in chronic male alcoholics : A 2-year follow-up study. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *5*(3), 234-246. <https://doi.org/10.1017/s1355617799533067>

- Saatcioglu, O., Yapici, A., & Cakmak, D. (2008). Quality of life, depression and anxiety in alcohol dependence. *Drug and Alcohol Review*, 27(1), 83-90. <https://doi.org/10.1080/09595230701711140>
- 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>
- Salgado, J. V., Malloy-Diniz, L. F., Campos, V. R., Abrantes, S. S. C., Fuentes, D., Bechara, A., & Correa, H. (2009). Neuropsychological assessment of impulsive behavior in abstinent alcohol-dependent subjects. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 31(1), 4-9. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462009000100003>
- 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>
- Salmon, D. P., Butters, N., & Schuckit, M. (1986). Memory for temporal order and frequency of occurrence in detoxified alcoholics. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 3(5), 323-329. [https://doi.org/10.1016/0741-8329\(86\)90009-1](https://doi.org/10.1016/0741-8329(86)90009-1)
- Salvatore, J. E., Gottesman, I. I., & Dick, D. M. (2015). Endophenotypes for Alcohol Use Disorder : An Update on the Field. *Current addiction reports*, 2(1), 76-90. <https://doi.org/10.1007/s40429-015-0046-y>
- Santé publique France, Institut national du cancer. Avis d'experts relatif à l'évolution du discours en matière de consommation d'alcool en France. Saint-Maurice : Santé publique France, (2017). En ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2017/avis-d-experts->

relatif-a-l-evolution-du-dis cours-public-en-matiere-de-consommation- d-alcool-en-  
france-organise-par-sante-publique- france-et-l-insti

- Santangelo, V., Cavallina, C., Colucci, P., Santori, A., Macri, S., McGaugh, J. L., & Campolongo, P. (2018). Enhanced brain activity associated with memory access in highly superior autobiographical memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(30), 7795-7800. <https://doi.org/10.1073/pnas.1802730115>
- Sarvandani, M.N., Moghadam, N.K., Moghadam, H.K., Asadi, M., Rafeie, R., & Soleimani, M. (2021). The Effectiveness of Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR) Treatment on Anxiety, Depression and Prevention of Substance Use Relapse. *International Journal of Health Studies*, *7*(2), 12-16. <https://doi.org/10.22100/ijhs.v7i2.848>
- Scaravilli, T., Gasparoli, E., Rinaldi, F., Polesello, G., & Bracco, F. (2003). Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *24*(3), 209-210. <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0134-y>
- 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 (Oxford, Oxfordshire)*, *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>
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with

- Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69(3), 308-312.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.308>
- Schrag, A., Selai, C., Jahanshahi, M., & Quinn, N. P. (2000). The EQ-5D--a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69(1), 67-73.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.69.1.67>
- Schumacher, A., Villaruel, F. R., Ussling, A., Riaz, S., Lee, A. C. H., & Ito, R. (2018). Ventral Hippocampal CA1 and CA3 Differentially Mediate Learned Approach-Avoidance Conflict Processing. *Current Biology: CB*, 28(8), 1318-1324.e4.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.012>
- Schuckit, M. A. (1996). Alcohol, anxiety and depressive disorders. *Alcohol Health and Research World*, 20(2), 81-85.
- Schulte, T., Müller-Oehring, E. M., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2012). Synchrony of corticostriatal-midbrain activation enables normal inhibitory control and conflict processing in recovering alcoholic men. *Biological Psychiatry*, 71(3), 269-278.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.022>
- Schwarzinger, M., Pollock, B. G., Hasan, O. S. M., Dufouil, C., Rehm, J., Baillot, S., Guibert, Q., Planchet, F., & Luchini, S. (2018). Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13 : A nationwide retrospective cohort study. *The Lancet Public Health*, 3(3), e124-e132. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30022-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30022-7)
- Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Sleep, cognition, and normal aging : Integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 10(1), 97-137.

<https://doi.org/10.1177/1745691614556680>

- Segobin, S., Chételat, G., Berre, A.-P. L., 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., Laniepece, A., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Cabé, N., Urso, L., Vabret, F., Eustache, F., Beaunieux, H., & Pitel, A.-L. (2019). Dissociating thalamic alterations in alcohol use disorder defines specificity of Korsakoff's syndrome. *Brain*, 142(5), 1458-1470. <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>
- Sexton, C. E., Storsve, A. B., Walhovd, K. B., Johansen-Berg, H., & Fjell, A. M. (2014). Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology*, 83(11), 967-973. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000774>
- Shany-Ur, T., Lin, N., Rosen, H. J., Sollberger, M., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2014). Self-awareness in neurodegenerative disease relies on neural structures mediating reward-driven attention. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 8), 2368-2381. <https://doi.org/10.1093/brain/awu161>
- Shawaryn, M. A., Schiaffino, K. M., LaRocca, N. G., & Johnston, M. V. (2002). Determinants of health-related quality of life in multiple sclerosis : The role of illness intrusiveness. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 8(4), 310-318.

<https://doi.org/10.1191/1352458502ms808oa>

- Sher, K. J., & Epler, A. J. (2004). Alcoholic Denial: Self-Awareness and Beyond. In *Self-awareness deficits in psychiatric patients: Neurobiology, assessment, and treatment* (p. 184-212). W W Norton & Co.
- Sher, K. J., & Grekin, E. R. (2007). Alcohol and Affect Regulation. In *Handbook of emotion regulation* (p. 560-580). The Guilford Press.
- 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>
- Siegel, J. M. (2009). The neurobiology of sleep. *Seminars in Neurology*, 29(4), 277-296.  
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1237118>
- Skoloda, TE., Alterman, AI., Gottheil, E. (1979). Sleep quality reported by drinking and non-drinking alcoholics. In: Gottheil EL, editor. *Addiction Research and Treatment: Converging Trends*. Elmsford, NY: Pergamon; 1979. pp. 102–112
- Sleeper, J. A., & Bochain, S. S. (2013). Stigmatization by nurses as perceived by substance abuse patients: A phenomenological study. *Journal of Nursing Education and Practice*, 3(7), 92.  
<https://doi.org/10.5430/jnep.v3n7p92>
- Sliedrecht, W., de Waart, R., Witkiewitz, K., & Roozen, H. G. (2019). Alcohol use disorder relapse factors: A systematic review. *Psychiatry Research*, 278, 97-115.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.038>
- Smagula, S. F., Stone, K. L., Fabio, A., & Cauley, J. A. (2016). Risk factors for sleep disturbances in older adults: Evidence from prospective studies. *Sleep Medicine Reviews*, 25, 21-30.  
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.01.003>

- Smith, N., Hill, R., Marshall, J., Keaney, F., & Wanigaratne, S. (2014). Sleep related beliefs and their association with alcohol relapse following residential alcohol detoxification treatment. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 42(5), 593-604. <https://doi.org/10.1017/S1352465813000465>
- Smits, J.A., Berry, A.C., Rosenfield, D., Powers, M.B., Behar, E., & Otto, M.W. (2008). Reducing anxiety sensitivity with exercise. *Depress Anxiety*, 25(8): 689-699
- Smith, J.P., Randall, C.L., 2012. Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations. *Alcohol Res.* 34, 414-31.
- Solomon, M. A. T., Sabari, S. O. T., & Srinivasan, B. (2018). *Correlation between age of alcohol dependence and quality of life – A hospital based cross sectional study.* <https://imsear.searo.who.int/jspui/handle/123456789/187032>
- Société Française D'Alcoologie. (2017). Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic, et traitement. Recommandation de bonne pratique., *Alcoologie et Addictologie*. Princeps éditions.
- Speranza, M. (2009). Cognitions sociales et schizophrénie à début précoce. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 57(1), 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2008.05.014>
- Spitzer, W. O. (1987). State of science 1986 : Quality of life and functional status as target variables for research. *Journal of Chronic Diseases*, 40(6), 465-471. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90002-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90002-6)
- 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>
- Stasiewicz, P. R., Bradizza, C. M., Gudleski, G. D., Coffey, S. F., Schlauch, R. C., Bailey, S. T.,

- Bole, C. W., & Gulliver, S. B. (2012). The relationship of alexithymia to emotional dysregulation within an alcohol dependent treatment sample. *Addictive Behaviors*, *37*(4), 469-476. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.12.011>
- Stavro, K., Pelletier, J., & Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: A meta-analysis. *Addiction Biology*, *18*(2), 203-213. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x>
- Stein, D.J., Hollander, E., & Liebowitz, M.R. (1993). Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* *5*, 9–17.
- Stevenson, C. S., Whitmont, S., Bornholt, L., Livesey, D., & Stevenson, R. J. (2002). A cognitive remediation programme for adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *36*(5), 610-616. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2002.01052.x>
- Stewart, A. L., & Ware, J. E. (1992). *Measuring Functioning and Well-being: The Medical Outcomes Study Approach*. Duke University Press.
- Stites, S. D., Harkins, K., Rubright, J. D., & Karlawish, J. (2018). Relationships between Cognitive Complaints and Quality of Life in Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Mild Alzheimer’s Disease Dementia, and Normal Cognition. *Alzheimer disease and associated disorders*, *32*(4), 276-283. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000262>
- Stoffers, D., Moens, S., Benjamins, J., van Tol, M.-J., Penninx, B. W. J. H., Veltman, D. J., Van der Wee, N. J. A., & Van Someren, E. J. W. (2012). Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: A neural correlate of insomnia complaints? *Frontiers in Neurology*, *3*, 105. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00105>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental*



- Psychology*, 18(6), 643-662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Stuart, H. (2012). The stigmatization of mental illnesses. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 57(8), 455-456. <https://doi.org/10.1177/070674371205700801>
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Ward, P.B., Richards, J., & Soundy, A. (2016). Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: a meta-analysis and meta regression. *J Affect Disord*, 190, 457-66. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.019>
- Sturm, J. W., Donnan, G. A., Dewey, H. M., Macdonell, R. A. L., Gilligan, A. K., Srikanth, V., & Thrift, A. G. (2004). Quality of life after stroke : The North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*, 35(10), 2340-2345. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000141977.18520.3b>
- Sullivan, E. V., Deshmukh, A., Desmond, J. E., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2000). Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff's syndrome : Relation to ataxia. *Neuropsychology*, 14(3), 341-352. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.14.3.341>
- Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Zipursky, R. B., Kersteen-Tucker, Z., Knight, R. T., & Pfefferbaum, A. (1993). Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and in chronic alcoholism. *Psychiatry Research*, 46(2), 175-199. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(93\)90019-d](https://doi.org/10.1016/0165-1781(93)90019-d)
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2000). Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men : Relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology*, 14(2), 178-188.
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive

- deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24(5), 611-621.
- Sullivan, E. V., Shear, P. K., Zipursky, R. B., Sagar, H. J., & Pfefferbaum, A. (1997). Patterns of content, contextual, and working memory impairments in schizophrenia and nonamnesic alcoholism. *Neuropsychology*, 11(2), 195-206. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.11.2.195>
- 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., Fama, R., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2002). A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology*, 16(1), 74-83. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.16.1.74>
- Sullivan, E.V., Mathalon, D. H., Ha, C. N., Zipursky, R. B., & Pfefferbaum, A. (1992). The contribution of constructional accuracy and organizational strategy to nonverbal recall in Schizophrenia and chronic alcoholism. *Biological Psychiatry*, 32(4), 312-333. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90036-Y](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90036-Y)
- Sullivan, E.V., Rohlfing, T., & Pfefferbaum, A. (2010). Pontocerebellar volume deficits and ataxia in alcoholic men and women : No evidence for « telescoping ». *Psychopharmacology*, 208(2), 279-290. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1729-7>
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., Deshmukh, A., Desmond, J. E., & Pfefferbaum, A. (1995). Alcohol and the Cerebellum: Effects on Balance, Motor Coordination, and Cognition. *Alcohol health and research world*, 19(2), 138–141.

- Swann, A. C., Anderson, J. C., Dougherty, D. M., & Moeller, F. G. (2001). Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 101(2), 195-197.
- Tabrizi, F. M., & Radfar, M. (2015). Fatigue, Sleep Quality, and Disability in Relation to Quality of Life in Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 17(6), 268-274. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-046>
- Takeuchi, H., Taki, Y., Nouchi, R., Hashizume, H., Sassa, Y., Sekiguchi, A., Kotozaki, Y., Nakagawa, S., Nagase, T., Miyauchi, C. M., & Kawashima, R. (2014). Anatomical correlates of quality of life : Evidence from voxel-based morphometry. *Human Brain Mapping*, 35(5), 1834-1846. <https://doi.org/10.1002/hbm.22294>
- Tang, W. K., Lau, C. G., Mok, V., Ungvari, G. S., & Wong, K.-S. (2013). Impact of anxiety on health-related quality of life after stroke : A cross-sectional study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(12), 2535-2541. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.07.012>
- Tang, Y.-Y., Hölzel, B. K., & Posner, M. I. (2015). The neuroscience of mindfulness meditation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(4), 213-225. <https://doi.org/10.1038/nrn3916>
- Tang, Y.-Y., Tang, R., & Posner, M. I. (2016). Mindfulness meditation improves emotion regulation and reduces drug abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 163 Suppl 1, S13-18. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.041>
- Tarter, R.E., Kirisci, L., Habeych, M., Reynolds, M., & Vanyukov, M. (2004). Neurobehavior disinhibition in childhood predisposes boys to substance use disorder by young adulthood: direct and mediated etiologic pathways. *Drug Alcohol Depend*, 73, 121–132.
- Tedstone, D., & Coyle, K. (2004). Cognitive impairments in sober alcoholics : Performance on selective and divided attention tasks. *Drug and Alcohol Dependence*, 75(3), 277-286.

<https://doi.org/10.1016/j.drugaldep.2004.03.005>

The Whoqol Group. (1998). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties|This paper was drafted by Mick Power and Willem Kuyken on behalf of the WHOQOL Group. The WHOQOL group comprises a coordinating group, collaborating investigators in each of the field centres and a panel of consultants. Dr. J. Orley directs the project. The work reported on here was carried out in the 15 initial field centres in which the collaborating investigators were: Professor H. Herrman, Dr. H. Schofield and Ms. B. Murphy, University of Melbourne, Australia; Professor Z. Metelko, Professor S. Szabo and Mrs. M. Pibernik-Okanovic, Institute of Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases and Department of Psychology, Faculty of Philosophy, University of Zagreb, Croatia; Dr. N. Quemada and Dr. A. Caria, INSERM, Paris, France; Dr. S. Rajkumar and Mrs. Shuba Kumar, Madras Medical College, India; Dr. S. Saxena and Dr. K. Chandiramani, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; Dr. M. Amir and Dr. D. Bar-On, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheeva, Israel; Dr. Miyako Tazaki, Department of Science, Science University of Tokyo, Japan and Dr. Ariko Noji, Department of Community Health Nursing, St. Luke's College of Nursing, Japan; Professor G. van Heck and Dr. J. De Vries, Tilburg University, The Netherlands; Professor J. Arroyo Sucre and Professor L. Picard-Ami, University of Panama, Panama; Professor M. Kabanov, Dr. A. Lomachenkov and Dr. G. Burkovsky, Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia; Dr. R. Lucas Carrasco, University of Barcelona, Spain; Dr. Yooth Bodharamik and Mr. Kitikorn Meesapya, Institute of Mental Health, Bangkok, Thailand; Dr. S. Skevington, University of Bath, U.K.; Professor D. Patrick, Ms. M. Martin and Ms. D. Wild, University

of Washington, Seattle, U.S.A. and Professor W. Acuda and Dr. J. Mutambirwa, University of Zimbabwe, Harare, Zimbabwe. In addition to the expertise provided from the centres, the project has benefited from considerable assistance from: Dr. M. Bullinger, Dr. A. Harper, Dr. W. Kuyken, Professor M. Power and Professor N. Sartorius.1. *Social Science & Medicine*, 46(12), 1569-1585. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(98\)00009-4](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(98)00009-4)

The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL) : Position paper from the World Health Organization. (1995). *Social Science & Medicine* (1982), 41(10), 1403-1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)

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>

Tikka, D. L., Ram, D., Dubey, I., & Tikka, S. K. (2014). Socio-emotional factors in alcohol dependence. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 36(2), 153-157. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.130978>

Timoney, L.R., & Holder, M.D. (2013). Definitions of alexithymia. In Emotional Processing Deficits and Happiness SpringBriefs in Well-Being Quality of Life Research Springer, Dordrecht.

Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10(1), 49-62. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002>

Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense : How far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1413), 1505-1515. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0937>

Ubukata, S., Miyata, J., Yoshizumi, M., Uwatoko, T., Hirao, K., Fujiwara, H., Kawada, R.,

- Fujimoto, S., Tanaka, Y., Kubota, M., Sasamoto, A., Sawamoto, N., Fukuyama, H., Takahashi, H., & Murai, T. (2013). Regional gray matter reduction correlates with subjective quality of life in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, *47*(4), 548-54. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.002>
- 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>
- Uekermann, Jennifer, & Daum, I. (2008). Social cognition in alcoholism : A link to prefrontal cortex dysfunction? *Addiction (Abingdon, England)*, *103*(5), 726-735. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02157.x>
- Ugochukwu, C., Bagot, K. S., Delaloye, S., Pi, S., Vien, L., Garvey, T., Bolotaulo, N. I., Kumar, N., & Ishak, W. W. (2013). The importance of quality of life in patients with alcohol abuse and dependence. *Harvard Review of Psychiatry*, *21*(1), 1-17. <https://doi.org/10.1097/HRP.0b013e31827fd8aa>
- Uzun, O., Ates, A., Cansever, A., & Ozsahin, A. (2003). Alexithymia in male alcoholics : Study in a Turkish sample. *Comprehensive Psychiatry*, *44*(4), 349-352. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00009-9](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00009-9)
- Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Schuch, F.B., Ward, P.B., Probst, M., & Stubbs B. (2016). Prevalence and predictors of treatment dropout from physical activity interventions in schizophrenia: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*, *39*,15–23. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2015.11.008>
- Van Dam, N. T., van Vugt, M. K., Vago, D. R., Schmalzl, L., Saron, C. D., Olendzki, A., Meissner, T., Lazar, S. W., Kerr, C. E., Gorchov, J., Fox, K. C. R., Field, B. A., Britton, W. B.,

- Brefczynski-Lewis, J. A., & Meyer, D. E. (2018). Mind the Hype : A Critical Evaluation and Prescriptive Agenda for Research on Mindfulness and Meditation. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 13(1), 36-61. <https://doi.org/10.1177/1745691617709589>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). *L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)*. Solal. <https://orbi.uliege.be/handle/2268/26018>
- van Boekel, L. C., Brouwers, E. P. M., van Weeghel, J., & Garretsen, H. F. L. (2013). Stigma among health professionals towards patients with substance use disorders and its consequences for healthcare delivery : Systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 131(1-2), 23-35. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.02.018>
- van Veen, M.M., Karsten, J., Lancel, M. (2017). Poor Sleep and Its Relation to Impulsivity in Patients with Antisocial or Borderline Personality Disorders. *Behav Med*, 43(3), 218-226. <https://doi.org/10.1080/08964289.2017.1313719>. PMID: 28767018.
- van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention* (p. x, 250). Oxford University Press.
- Vederhus, J.-K., Pripp, A. H., & Clausen, T. (2016). Quality of Life in Patients with Substance Use Disorders Admitted to Detoxification Compared with Those Admitted to Hospitals for Medical Disorders : Follow-Up Results. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 10, 31-37. <https://doi.org/10.4137/SART.S39192>
- Venkatraman, V., Chuah, Y. M., Huettel, S. A., Chee M. W. (2007). Sleep deprivation elevates expectation of gains and attenuates response to losses following risky decisions. *Sleep*, 30(5), 603–609. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.5.603>

- Verdejo-Garcia, A. J., 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 and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 777-810. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.11.003>
- Victor, S. E., Johnson, S. L., & Gotlib, I. H. (2011). Quality of life and impulsivity in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 13(3), 303-309. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00919.x>
- Villafuerte, G., Miguel-Puga, A., Rodríguez, E. M., Machado, S., Manjarrez, E., & Arias-Carrión, O. (2015). Sleep deprivation and oxidative stress in animal models : A systematic review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 234952. <https://doi.org/10.1155/2015/234952>
- Villeneuve, P. J., Challacombe, L., Strike, C. J., Myers, T., Fischer, B., Shore, R., Hopkins, S., & Millson, P. E. (2006). Change in health-related quality of life of opiate users in low-threshold methadone programs. *Journal of Substance Use*, 11(2), 137-149. <https://doi.org/10.1080/14659890500256945>
- Walker, M. P., & van der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological Bulletin*, 135(5), 731-748. <https://doi.org/10.1037/a0016570>
- Wallen, G. R., Brooks, A. T., Whiting, B., Clark, R., Krumlauf, M. C., Yang, L., Schwandt, M. L., George, D. T., & Ramchandani, V. A. (2014). The Prevalence of Sleep Disturbance in Alcoholics Admitted for Treatment. *Family & community health*, 37(4), 288-297. <https://doi.org/10.1097/FCH.0000000000000040>
- Wan-Fei, K., Hassan, S. T. S., Sann, L. M., Ismail, S. I. F., Raman, R. A., & Ibrahim, F. (2017). Depression, anxiety and quality of life in stroke survivors and their family caregivers : A



- pilot study using an actor/partner interdependence model. *Electronic Physician*, 9(8), 4924-4933. <https://doi.org/10.19082/4924>
- Wang, Y., Zuo, J., Hao, W., Shen, H., Zhang, X., Deng, Q., Liu, M., Zhao, Z., Zhang, L., Zhou, Y., Li, M., Liu, T., & Zhang, X. (2020). Quality of Life in Patients With Methamphetamine Use Disorder : Relationship to Impulsivity and Drug Use Characteristics. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 579302. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.579302>
- Weinstein, C. S. (1994). Cognitive Remediation Strategies. *The Journal of Psychotherapy Practice and Research*, 3(1), 44-57.
- Weiss, N. H., Gratz, K. L., & Lavender, J. M. (2015). Factor Structure and Initial Validation of a Multidimensional Measure of Difficulties in the Regulation of Positive Emotions : The DERS-Positive. *Behavior Modification*, 39(3), 431-453. <https://doi.org/10.1177/0145445514566504>
- Wenger, N. K., Mattson, M. E., Furberg, C. D., & Elinson, J. (1984). Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. *The American Journal of Cardiology*, 54(7), 908-913. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(84\)80232-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(84)80232-5)
- 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. R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity : Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30(4), 669-689. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00064-7)
- Wilcox, C. E., Dekonenko, C. J., Mayer, A. R., Bogenschutz, M. P., & Turner, J. A. (2014). Cognitive control in alcohol use disorder : Deficits and clinical relevance. *Reviews in the*

- Neurosciences*, 25(1), 1-24. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0054>
- Willinger, U., Lenzinger, E., Hornik, K., Fischer, G., Schönbeck, G., Aschauer, H.N., Meszaros, K., & European fluvoxamine in alcoholism study group. (2002). Anxiety as a predictor of relapse in detoxified alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*, 37(6), 609-12. <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.6.609>
- Winsky-Sommerer, R., de Oliveira, P., Loomis, S., Wafford, K., Dijk, D.-J., & Gilmour, G. (2019). Disturbances of sleep quality, timing and structure and their relationship with other neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and schizophrenia: Insights from studies in patient populations and animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 97, 112-137. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.027>
- Witkiewitz, K. (2011). Predictors of Heavy Drinking During and Following Treatment. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 25(3), 426-438. <https://doi.org/10.1037/a0022889>
- 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/)
- World Health Organization (1984). Report of the working group on concept and principles of health promotion. Copenhagen : WHO.
- World Health Organization. (1993). Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*, 2, 153-9.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Iliff, J. J., Takano, T., Deane, R., & Nedergaard, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6156), 373-377.

<https://doi.org/10.1126/science.1241224>

- Yach, D., Hawkes, C., Epping-Jordan, J. E., & Galbraith, S. (2003). The World Health Organization's Framework Convention on Tobacco Control: Implications for global epidemics of food-related deaths and disease. *Journal of Public Health Policy*, 24(3-4), 274-290.
- Yaghubi, M., Zargar, F., & Akbari, H. (2017). Comparing Effectiveness of Mindfulness-Based Relapse Prevention with Treatment as Usual on Impulsivity and Relapse for Methadone-Treated Patients : A Randomized Clinical Trial. *Addiction & Health*, 9(3), 156-165.
- Ye, Y.-Y., Zhang, Y.-F., Chen, J., Liu, J., Li, X.-J., Liu, Y.-Z., Lang, Y., Lin, L., Yang, X.-J., & Jiang, X.-J. (2015). Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (ICBT-i) Improves Comorbid Anxiety and Depression-A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS One*, 10(11), e0142258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142258>
- Youngstedt, S. D. (2005). Effects of exercise on sleep. *Clinics in Sports Medicine*, 24(2), 355-365, xi. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2004.12.003>
- Zachariae, R., Lyby, M. S., Ritterband, L. M., & O'Toole, M. S. (2016). Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*, 30, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.10.004>
- Zahr, N. M. (2014). Structural and microstructural imaging of the brain in alcohol use disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 125, 275-290. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00017-3>
- Zahr, N. M., Pohl, K. M., Saranathan, M., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2019). Hippocampal subfield CA2+3 exhibits accelerated aging in Alcohol Use Disorder : A preliminary study.

- NeuroImage. Clinical*, 22, 101764. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101764>
- Zapolski, T. C. B., Settles, R. E., Cyders, M. A., & Smith, G. T. (2010). Borderline Personality Disorder, Bulimia Nervosa, Antisocial Personality Disorder, ADHD, Substance Use : Common Threads, Common Treatment Needs, and the Nature of Impulsivity. *Independent practitioner (Lutterworth, England)*, 30(1), 20-23.
- Zgierska, A., Rabago, D., Chawla, N., Kushner, K., Koehler, R., & Marlatt, A. (2009). Mindfulness meditation for substance use disorders : A systematic review. *Substance Abuse*, 30(4), 266-294. <https://doi.org/10.1080/08897070903250019>
- Zhabenko, N., Wojnar, M., & Brower, K. J. (2012). Prevalence and correlates of insomnia in a polish sample of alcohol-dependent patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 36(9), 1600-1607. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01771.x>
- Zinn, S., Stein, R., & Swartzwelder, H. S. (2004). Executive functioning early in abstinence from alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(9), 1338-1346. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000139814.81811.62>
- Ziv, I., Leiser, D., & Levine, J. (2011). Social cognition in schizophrenia : Cognitive and affective factors. *Cognitive Neuropsychiatry*, 16(1), 71-91. <https://doi.org/10.1080/13546805.2010.492693>
- Zois, E., Vollstädt-Klein, S., Hoffmann, S., Reinhard, I., Charlet, K., Beck, A., Jorde, A., Kirsch, M., Walter, H., Heinz, A., & Kiefer, F. (2017). Orbitofrontal structural markers of negative affect in alcohol dependence and their associations with heavy relapse-risk at 6 months post-treatment. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 46, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.07.013>
- Zou, X., Durazzo, T. C., & Meyerhoff, D. J. (2018). Regional Brain Volume Changes in Alcohol-

Dependent Individuals During Short-Term and Long-Term Abstinence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 42(6), 1062-1072.

<https://doi.org/10.1111/acer.13757>

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>

Zylowska, L., Ackerman, D. L., Yang, M. H., Futrell, J. L., Horton, N. L., Hale, T. S., Pataki, C., & Smalley, S. L. (2008). Mindfulness meditation training in adults and adolescents with ADHD: A feasibility study. *Journal of Attention Disorders*, 11(6), 737-746. <https://doi.org/10.1177/1087054707308502>

Zywiak, W. H., Kenna, G. A., & Westerberg, V. S. (2011). Beyond the Ubiquitous Relapse Curve : A Data-Informed Approach. *Frontiers in Psychiatry*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00012>





# **ANNEXES**





## **ANNEXE 1 : PSQI**



## Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

**Test effectué le :** ...../...../..... (Jour/mois/année)

*Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.*

**1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?**

➤ Heure habituelle du coucher : .....

**2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?**

➤ Nombre de minutes : .....

**3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?**

➤ Heure habituelle du lever : .....

**4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?**

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

➤ Heures de sommeil par nuit : .....

*Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.*

**5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...**

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
<b>a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn</b>				
<b>b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin</b>				
<b>c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes</b>				
<b>d) vous n'avez pas pu respirer correctement</b>				
<b>e) vous avez toussé ou</b>				

<b>ronflé bruyamment</b>				
<b>f) vous avez eu trop froid</b>				
<b>g) vous avez eu trop chaud</b>				
<b>h) vous avez eu de mauvais rêves</b>				
<b>i) vous avez eu des douleurs</b>				
<b>j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :</b>				
<b>Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons</b>	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine

**6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?**

- Très bonne     Assez bonne     Assez mauvaise     Très mauvaise

**7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?**

- Pas au cours du dernier mois     Moins d'une fois par semaine     Une ou deux fois par semaine     Trois ou quatre fois par semaine

**8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?**

- Pas au cours du dernier mois     Moins d'une fois par semaine     Une ou deux fois par semaine     Trois ou quatre fois par semaine

**9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?**

- Pas du tout un problème     Seulement un tout petit problème     Un certain problème     Un très gros problème

**10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?**

- Ni l'un, ni l'autre.  
 Oui, mais dans une chambre différente.  
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.  
 Oui, dans le même lit.

**11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :**

	Pas au cours	Moins d'une	Une ou deux	Trois ou quatre
--	--------------	-------------	-------------	-----------------

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS

	du dernier mois	fois par semaine	fois par semaine	fois par semaine
<b>a) un ronflement fort</b>				
<b>b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil</b>				
<b>c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez</b>				
<b>d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil</b>				
<b>e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil</b>				

Score global au PSQI :

## Calcul du score global au PSQI

Le **PSQI** comprend **19 questions d'auto-évaluation** et **5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre** (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score.

Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner **7 "composantes" du score global**, chaque composante recevant un score de 0 à 3.

Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de **0 à 21 points**, **0** voulant dire qu'il n'y a **aucune difficulté**, et **21** indiquant au contraire des **difficultés majeures**.

### ***Composante 1 : Qualité subjective du sommeil***

- Examinez la **question 6**, et attribuez un score :
- Très bonne = **0**    Assez bonne = **1**    Assez mauvaise = **2**    Très mauvaise = **3**
- Score de la composante 1 = .....**

### ***Composante 2 : Latence du sommeil***

- Examinez la **question 2**, et attribuez un score :
- ≤15 mn = **0**    16-30 mn = **1**    31-60 mn = **2**    >60 mn = **3**
- Score de la question 2 = .....**
- Examinez la **question 5a**, et attribuez un score :
- Pas au cours du dernier mois = **0**    Moins d'une fois par semaine = **1**    Une ou deux fois par semaine = **2**    Trois ou quatre fois par semaine = **3**
- Score de la question 5a = .....**
- Additionnez les scores des questions 2 et 5a, et attribuez le score de la composante 2 :
- Somme de 0 = **0**    Somme de 1-2 = **1**    Somme de 3-4 = **2**    Somme de 5-6 = **3**
- Score de la composante 2 = .....**

### ***Composante 3 : Durée du sommeil***

- Examinez la **question 4**, et attribuez un score :
- >7 h = **0**    6-7 h = **1**    5-6 h = **2**    <5 h = **3**
- Score de la composante 3 = .....**

**Composante 4 : Efficacité habituelle du sommeil**

- Indiquez le nombre d'heures de sommeil (**question 4**) : .....
- Calculez le nombre d'heures passées au lit :  
Heure du lever (**question 3**) : .....  
Heure du coucher (**question 1**) : .....  
Nombre d'heures passées au lit : .....
- Calculez l'efficacité du sommeil : (Nb heures sommeil/Nb heures au lit)×100 = Efficacité habituelle (en %) ⇒ (...../.....)×100 = ..... %
- Attribuez le score de la composante 4 :  
>85% = **0**      75-84% = **1**      65-74% = **2**      <65% = **3**  
**Score de la composante 4 = .....**

**Composante 5 : Troubles du sommeil**

- Examinez les **questions 5b à 5j**, et attribuez des scores à chaque question :  
Pas au cours      Moins d'une fois      Une ou deux fois      Trois ou quatre fois  
fois  
du dernier mois = **0**      par semaine = **1**      par semaine = **2**      par semaine = **3**
- Score de la question 5b = .....    5c = .....    5d = .....    5e = .....    5f = .....  
5g = .....    5h = .....    5i = .....    5j = .....**
- Additionnez les scores des questions 5b à 5j, et attribuez le score de la composante 5 :  
Somme de 0 = **0**    Somme de 1-9 = **1**    Somme de 10-18 = **2**    Somme de 19-27 = **3**  
**Score de la composante 5 = .....**

**Composante 6 : Utilisation d'un médicament du sommeil**

- Examinez la **question 7**, et attribuez un score :  
Pas au cours      Moins d'une fois      Une ou deux fois      Trois ou quatre fois  
du dernier mois = **0**      par semaine = **1**      par semaine = **2**      par semaine = **3**  
**Score de la composante 6 = .....**

**Composante 7 : Mauvaise forme durant la journée**

- Examinez la **question 8**, et attribuez un score :  
Pas au cours      Moins d'une fois      Une ou deux fois      Trois ou quatre fois

du dernier mois = <b>0</b>	par semaine = <b>1</b>	par semaine = <b>2</b>	par semaine = <b>3</b>
<b>Score de la question 8 = .....</b>			
➤ Examinez la <b>question 9</b> , et attribuez un score :			
Pas du tout un problème = <b>0</b>	Seulement un tout petit problème = <b>1</b>	Un certain problème = <b>2</b>	Un très gros problème = <b>3</b>
<b>Score de la question 9 = .....</b>			
➤ Additionnez les scores des questions 8 et 9, et attribuez le score de la composante 7 :			
Somme de 0 = <b>0</b>	Somme de 1-2 = <b>1</b>	Somme de 3-4 = <b>2</b>	Somme de 5-6 = <b>3</b>
<b>Score de la composante 7 = .....</b>			

**Score global au PSQI**

➤ Additionnez les scores des 7 composantes : .....





## **ANNEXE 2 : AQoLS**

# Échelle de Qualité de Vie (AQoLS)

## Merci de bien vouloir lire les instructions attentivement

Le but de ce questionnaire est d'évaluer l'impact qu'a eu l'alcool sur votre vie **au cours des 4 dernières semaines**. Merci de vous rappeler de ne pas répondre pour une période qui dépasse **les 4 semaines**.

Dans ce questionnaire le mot 'alcool' sera utilisé pour décrire votre relation avec l'alcool dans son ensemble, indépendamment du fait qu'actuellement vous buvez ou non.

Veuillez choisir pour **chaque** affirmation la réponse qui correspond le mieux à votre situation.

	S'est appliqué à moi au cours des 4 dernières semaines ...			
	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Énormément
1. J'ai eu l'impression de passer à côté d'activités de tous les jours avec ma famille et mes amis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Il m'a été difficile d'aller au bout de mes projets	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. J'ai été limité(e) dans les endroits où je pouvais aller à cause de l'alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

4. J'ai eu du mal à effectuer des activités physiques à cause de l'alcool (ex : bricolage, marche, vélo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. A cause de l'alcool, l'entretien de ma maison m'a demandé trop d'effort (ex : faire la vaisselle, la lessive, faire le ménage, changer une ampoule, le jardinage).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. L'alcool a nui à ma capacité de travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

**Merci de tourner la page**

**G-2**

Veillez vous rappeler de répondre seulement sur les 4 dernières semaines.

**S'est appliqué à moi au cours des 4 dernières semaines ...**

	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Énormément
7. Je me suis isolé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. J'ai négligé les personnes qui me sont proches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. L'alcool a gâché ma relation avec mes proches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je me suis mal comporté(e) à l'égard des autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**S'est appliqué à moi au cours des 4 dernières semaines ...**

	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Énormément
11. J'ai eu l'impression de passer à côté de ma vie de famille à cause de l'alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. J'ai eu l'impression que les gens n'avaient pas confiance en moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. L'alcool a nui à ma vie sexuelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. L'alcool a nui à ma relation avec mes amis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Merci de tourner la page**

**G-3**

Veillez vous rappeler de répondre seulement sur les 4 dernières semaines.

	<b>S'est appliqué à moi au cours des 4 dernières semaines ...</b>			
	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Beaucoup</b>	<b>Énormément</b>
15. J'ai eu du mal à être à jour dans mes papiers (comme mon courrier, organiser mes rendez-vous)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. L'alcool a nui aux conditions dans lesquels j'ai pu me loger (ex : changement de domicile, personne(s) avec qui je partage mon logement)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Tout mon argent est passé dans l'alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. J'ai eu des difficultés financières dues à l'alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<b>S'est appliqué à moi au cours des 4 dernières semaines ...</b>			
	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Beaucoup</b>	<b>Énormément</b>
19. J'ai eu honte de moi-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. J'ai eu l'impression que les gens me méprisaient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. J'ai eu l'impression de gâcher ma vie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

G-4

- 
22. Je me suis fait du souci de l'impact qu'a eu l'alcool sur ma santé
- 
23. Je me suis fait du souci sur les problèmes que l'alcool a causé dans ma vie
- 

**Merci de tourner la page**

**G-5**

Veillez vous rappeler de répondre seulement sur les 4 dernières semaines.

**S'est appliqué à moi au cours des 4 dernières semaines ...**

	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Énormément
24. Je n'ai pas eu d'appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. J'ai négligé mon apparence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. J'ai négligé ma santé en général	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Par ma faute je me suis trouvé(e) dans des situations risquées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**S'est appliqué à moi au cours des 4 dernières semaines ...**

	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Énormément
28. J'ai eu l'impression que rien n'a été plus important que l'alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. L'alcool m'a contrôlé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Ma vie a tourné autour de l'alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. J'ai planifié mes journées autour de l'alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. J'ai eu l'impression de ne pas avoir le contrôle de moi-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Merci de tourner la page**

**G-6**

Veillez vous rappeler de répondre seulement sur les 4 dernières semaines.

	<b>S'est appliqué à moi au cours des 4 dernières semaines ...</b>			
	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Beaucoup</b>	<b>Énormément</b>
33. Je n'ai pas eu de bonne nuit de sommeil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Je n'ai pas suffisamment dormi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Merci d'avoir pris le temps de remplir ce questionnaire.**

**Veillez s'il vous plait retourner au début de ce questionnaire et contrôler que vous avez répondu à toutes les questions à chaque page.**

**G-7**



## **ANNEXE 3 : CV de la candidate**



## Najlaa LAHBAIRI

Née le 06/01/1996

24 rue du Blanc

14000 Caen

06.28.78.48.70

lahbairinajlaa@yahoo.fr

# Curriculum Vitae

---

## Expériences cliniques et de recherches

---

### **2020-2021 – Université de Caen Normandie**

Chargée de cours- Psychologie de la perception : les agnosies, Licence 1 de psychologie.

### **2019-2020 – Université de Caen Normandie**

Chargée de cours – Méthodologie quantitative, Licence 2 de psychologie.

### **2017-2018 – Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière- sous la direction de Mme Sonia Açuna**

Stage de recherche (Projet IMAGEN Europe).

### **2017-2018 –Hôpital Universitaire Paul Brousse, service d’Addictologie- sous la direction de M Ruben Miranda**

Stage clinique en neuropsychologie.

### **2016-2017- Hôpital Universitaire Rothschild, service de Gériatrie- sous la direction de Mme Bénédicte Passaquet**

Stage clinique en neuropsychologie.

### **2015-2016- Hôpital Universitaire Avicenne, service de Neurologie- Sous la direction de M Didier Maillet**

Stage clinique en neuropsychologie.

### **2015-2016 – Laboratoire PARAGRAPHES EA 349 – Équipe CRAC- sous la direction des Dr Louise Goyet et Marianne Habib**

Stage de recherche en psychologie du développement.

### **2014-2015 - Laboratoire de Psychopathologie et Neuropsychologie (LPN) EA 2027- sous la direction du Dr Milena Kostova**

Stage de recherche en neuropsychologie.

---

## Parcours Académique

---

- 2018-2021**      Unité INSERM-EPHE-Unicaen U1077 « Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine »  
**Doctorat en Psychologie**  
Sujet de thèse : « Relations entre cognition, sommeil et qualité de vie dans le trouble de l'usage d'alcool » sous la supervision des Dr Géraldine Rauchs et Anne-Lise Pitel
- 2017-2018**      Université Paris 8  
**Master 2 Neuropsychologie** (Mention Bien)  
Mémoire de Master 2 « Impact des troubles exécutifs sur la qualité de vie des patients alcoolo-dépendants : Étude de cas expérimental » sous la supervision du Dr Claire Vallat-Azouvi
- 2016-2017**      Université Paris 8  
**Master 1 Neuropsychologie** (Mention Bien)  
Mémoire de Master 1 « Influence de la maladie d'Alzheimer sur les faux souvenirs et sur la catégorisation des concepts vivants et non-vivants » sous la supervision du Dr Milena Kostova
- 2013-2016**      Université Paris 8  
**Licence de Psychologie** (Mention Très Bien)
- 2013**              Lycée Mohammed V  
**Baccalauréat Scientifique**

---

## Formations doctorales

---

Publication et intégrité scientifique

Initiation au logiciel GIMP

Structure et fonctionnement de l'enseignement supérieur et de la recherche  
Voix, corps et communication

Pédagogie pour apprendre dans l'enseignement supérieur

---

## Activités d'enseignement

---

### 2020-2021 – Université de Caen Normandie

Chargée de cours- Psychologie de la perception : les agnosies, Licence 1 de psychologie.

### 2019-2020 – Université de Caen Normandie

Chargée de cours – Méthodologie quantitative, Licence 2 de psychologie.

---

## Vulgarisation scientifique

---

Participation à l'organisation aux réunions de réflexion et à l'animation du stand de l'unité INSERM U1077 (2018 et 2019).

---

## Publications scientifiques

---

**Lahbairi, N.**, Laniepce, A., Segobin, S., Cabé, N., Boudehent, C., Vabret, F., Rauchs, G., Pitel A-L. Determinants of health related quality of life in recently detoxified patients with severe alcohol use disorder. *Prochainement soumis*.

**Lahbairi, N.**, Segobin, S., Laniepce A., Cabé, N., Boudehent, C., Vabret F., Rauchs, G., Pitel, A-L. Neural substrate of health related quality of life in recently detoxified patients with severe alcohol use disorder. *En préparation*.

Maillard, A., Laniepce, A., Segobin, S., **Lahbairi, N.**, Boudehent, C., Vabret, F., Cabé, N., Pitel, A-L. Prognosis factors for low-risk drinking and relapse in alcohol use disorder : A multimodal analysis. *Soumis pour publication*.

Laniepce, A\*, **Lahbairi, N\***, Cabé, N., Pitel, A.-L., & Rauchs, G. (2021). Contribution of sleep disturbances to the heterogeneity of cognitive and brain alterations in alcohol use disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 58, 101435. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101435>. \*: Premier auteur.

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.

---

## Communications affichées

---

**Lahbairi, N.**, Laniepce, A., Cabé, N., Vabret, F., Boudehent, C., Pitel, A.-L., & Rauchs, G. What does impact health-related quality of life in alcohol use disorder: cognitive deficits, anxiety or depression? (2019). *17<sup>th</sup> European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA)*.

Laniepce, A., Cabé, N., André, C., Bertran, F., **Lahbairi, N.**, Maillard, A., Mary, A., Segobin, S., Vabret, F., Rauchs, G., & Pitel, A.-L. The effect of alcohol withdrawal history on sleep, brain and cognition. (2019). *17<sup>th</sup> European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA)*.

Laniepce, A., Segobin, S., André, C., Bertran, F., **Lahbairi, N.**, Maillard, A., Mary, A., Urso L., Vabret, F., Cabé, N., Pitel, A.-L., Rauchs G. Sleep and episodic memory performance in alcohol use disorder with and without Korsakoff Syndrome. (2020). Congress of the European Sleep Research Society (ESRS).

**Lahbairi N.**, Laniepce, A., Cabé, N., Boudehent, C., Vabret, F., Rauchs, G., Pitel, A.-L. Déterminants de la qualité de vie liée à la santé chez des patients présentant un trouble sévère de l'usage d'alcool et récemment sevrés. (2021). Congrès International francophone : Groupe de Réflexion en Psychopathologie Cognitive (GREPACO).



**ANNEXE 4 : Collaboration Laniepce et al., Brain Communication  
2020**

# BRAIN COMMUNICATIONS

## The effect of alcohol withdrawal syndrome severity on sleep, brain and cognition

**Alice Laniepce,<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.

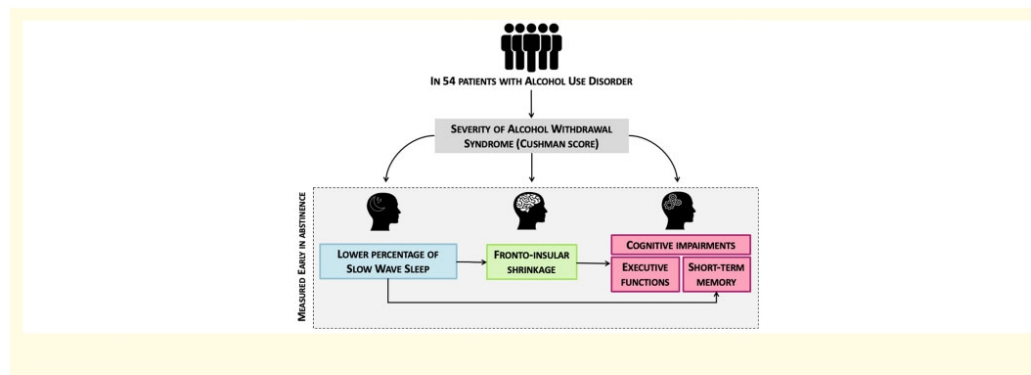
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)



Correspondence to: Pitel Anne-Lise, PhD  
Centre Cyceron, Campus Jules Horowitz, Boulevard Henri  
Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex 5, France  
E-mail: pitel@cyceron.fr

**Keywords:** alcohol use disorder; alcohol withdrawal syndrome; sleep; brain structure; cognition

**Abbreviations:** AASM = American Association of Sleep Medicine; ACME = average causal mediation effect; ADE = average direct effects; AHI = Apnea-Hypopnea Index; AUD = alcohol use disorder; AUDIT = alcohol use disorder identification test; AWS = alcohol withdrawal syndrome; BDI = Beck Depression Inventory; DSM = diagnostic and statistical manual of mental disorders; ESS = Epworth Sleepiness Scale; FWE = Family-wise error; FWHM = full width at half maximum; GM = grey matter; HC = healthy controls; MNI = Montreal Neurological Institute; NREM = Non-rapid eye movement; N1 = stage 1; N2 = stage 2; N3 = stage 3; PSG = polysomnography; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; REM = rapid eye movement; SE = sleep efficiency; SPM = statistical parametric mapping; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; TST = total sleep time



## Introduction

In alcohol use disorder (AUD) patients, cessation of alcohol consumption is frequently associated with several clinical symptoms (tremor, nausea, anxiety, insomnia, etc.) that constitutes the alcohol withdrawal syndrome (AWS; [American Psychiatric Association, 2013](#)). The severity of AWS is variable in AUD patients, ranging from a mild clinical form to severe neurological complications such as seizures and *delirium tremens*, potentially leading to death ([Jesse \*et al.\*, 2017](#)). From a neurobiological perspective, AWS results from a brain hyperexcitability due to increased glutamate transmission combined with decreased GABA transmission ([De Witte \*et al.\*, 2003](#)). This excessive brain glutamate release is neurotoxic and has important consequences on brain functioning, mainly underlying the acute symptomatology of AWS ([Tsai and Coyle, 1998](#); [Lukoyanov \*et al.\*, 1999](#); [Kühn \*et al.\*, 2014](#); [Frischknecht \*et al.\*, 2017](#)).

This cerebral hyperexcitability is also known to be related to sleep abnormalities, which can persist several months after alcohol cessation and increase the risk of relapse ([Begleiter and Porjesz, 1979](#); [Chakravorty \*et al.\*, 2016](#)). Early in abstinence (from 2 to 8 weeks after detoxification, when acute physical symptoms of alcohol withdrawal are no more

present), sleep abnormalities can be observed and consist of increased sleep latency and fragmentation, decreased sleep duration and sleep efficiency (defined as the ratio between time spent asleep and time in bed) as well as a decreased percentage of stage 3 (N3) of Non-rapid eye movement (NREM) sleep, also named slow-wave sleep ([Heilig \*et al.\*, 2010](#); [Angarita \*et al.\*, 2016](#)). The potential alteration of rapid eye movement (REM) sleep is still debated ([Gillin \*et al.\*, 1990](#); [Chakravorty \*et al.\*, 2016](#)).

Structural brain alterations and cognitive deficits have been well-described ([Zahr \*et al.\*, 2017](#)) in recently sober AUD patients. Neuroimaging studies reported grey matter (GM) alterations mainly affecting two brain networks: the fronto-cerebellar ([Kelly and Strick, 2003](#)) and Papez circuits ([Aggleton, 2012](#)), which are involved in motor and executive abilities, and episodic memory, respectively. As a result, a large number of recently detoxified AUD patients present neuropsychological deficits including executive, working memory and episodic memory impairments ([Stavro \*et al.\*, 2013](#); [Le Berre \*et al.\*, 2017](#)). The extent of these cognitive alterations is extremely variable. Some patients have preserved abilities, others exhibit mild-to-moderate deficits and others present severe impairments. This heterogeneity observed in the severity of AUD-related brain and cognitive deficits could be

explained by several factors, such as demographical variables (Bates *et al.*, 2002; Nolen-Hoeksema, 2004; Oscar-Berman *et al.*, 2004), alcohol-related history (Zahr and Sullivan, 2008; Ritz *et al.*, 2016), malnutrition and thiamine deficiency (Zahr and Sullivan, 2008; Pitel *et al.*, 2011), liver disease (Junghanns *et al.*, 2004; Ritz *et al.*, 2016) and repeated alcohol withdrawals (Kouimtsidis *et al.*, 2019).

Several studies reported that AUD patients who experienced multiple detoxifications (two or more) have more severe executive and decision-making deficits (Duka *et al.*, 2003, 2011; Loeber *et al.*, 2009), emotional impairments (Townshend and Duka, 2003; O'Daly *et al.*, 2012), increased craving and anxiety-levels (Loeber *et al.*, 2010), brain functional connectivity abnormalities (O'Daly *et al.*, 2012) and altered cognitive recovery (Loeber *et al.*, 2010) compared to patients with none or only one previous withdrawal. Beyond the frequency of alcohol-withdrawal experiences, AWS severity may contribute to the heterogeneity of altered brain structure and function observed in AUD patients. To date, studies mainly focused on the identification of clinical predictors to prevent the development of severe AWS (Goodson *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2015; Silczuk and Habrat, 2020). These investigations highlighted the role of the alcohol consumption level and the number of previous detoxifications (Duka *et al.*, 2004) in the development of seizures and/or *delirium tremens*. To our knowledge, little is known regarding the effect of mild-to-moderate AWS on cognitive performance, GM volume and sleep quality in recently detoxified AUD patients.

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

## Materials and methods

### Participants

One hundred and four participants were included in this study: 54 AUD inpatients and 50 healthy controls (HC). None of them had a history of neurological, endocrinal, infectious diseases, depression [assessed using both the Beck Depression Inventory (BDI; Beck *et al.*, 1961) and a psychiatric assessment] nor other forms of substance use disorder (except tobacco). All participants were informed about the study approved by the local ethics committee of Caen University Hospital (CPP Nord Ouest III, no. IDRCB: 2011-A00495-36) prior to their inclusion and provided their written informed consent. The study was conducted in France from 2016 to 2019.

AUD patients were recruited by clinicians while they were receiving withdrawal treatment as inpatients at Caen University Hospital. AUD patients met 'alcohol

dependence' criteria according to the DSM-IV-TR [American Psychiatric Association (APA), 2000] or 'severe AUD' criteria according to the DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) for at least 5 years. HC were recruited to match the demographics (age, sex and education) of the AUD patients. They were interviewed with the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT; (Gache *et al.*, 2005) to ensure that they did not meet the criteria for alcohol abuse (AUDIT <7 for men and <6 for women). None of the controls had a BDI (Gache *et al.*, 2005) score >29 and a Mini-Mental State Examination (Folstein *et al.*, 1975) score <26. Demographical data are presented in Table 1.

## Experimental design

### Assessment of AWS

All AUD inpatients included in this study underwent a symptom-triggered approach to the treatment of alcohol withdrawal, which requires to provide medication only when patients present alcohol-withdrawal symptoms (Saitz *et al.*, 1994; Daepfen *et al.*, 2002). The Cushman score was used to monitor the severity of AWS (Cushman *et al.*, 1985), as recommended by the French Addiction Medicine Society and recognized by the European Federation of Addiction Societies (Société Française; SFA, 2017). This score takes the following clinical variables into account: heart rate, systolic blood pressure, respiratory rate, tremor, sweating, agitation and sensorial disorders. Each variable is scored from 0 to 3 according to the severity of the symptom. The Cushman score refers to the sum of these subscores.

Alcohol withdrawal symptoms were systematically assessed every 4 h by the nursing staff supervised by a physician specialized in addiction medicine. When the Cushman score was, for the first time, superior or equal to 4, it was assessed a second time 30 min later to avoid false positive (e.g. caused by anxiety). When the Cushman score was higher than 4 twice in a row and/or when a history of severe alcohol withdrawal complications (seizure, *delirium tremens*) was known, a long-acting benzodiazepine with active metabolites (e.g. diazepam) was orally administered in order to alleviate AWS and prevent the development of a more severe AWS (Daepfen *et al.*, 2002). In patients with hepatocellular or respiratory insufficiency, oxazepam was preferred to avoid over sedation or respiratory depression. A decrease in the benzodiazepine dosage was decided when the Cushman score was lower or equal to 2 for at least 24h, at a rate of 15–30% of the total dose every 24–48 h.

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

- *mild-AWS*: a maximum Cushman score  $\leq 4$  and no benzodiazepine treatment required during the acute alcohol withdrawal period according to the symptom-triggered approach.

- *moderate-AWS*: a maximum Cushman score  $>4$  and/or the presence of a history of severe alcohol withdrawal complications resulting in a benzodiazepine administration during the acute alcohol withdrawal period.

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

For all AUD patients, the maximum Cushman score and the number of previous detoxifications were collected. For patients whom benzodiazepines were prescribed, we also recorded the number of days and the total amount of benzodiazepines received during alcohol withdrawal. Alcohol-related variables and withdrawal history are summarized in Table 1.

### Neuropsychological assessment

All participants underwent a detailed neuropsychological examination focusing on processing speed, short-term memory, executive functioning and episodic memory. Processing speed was measured with a composite score including the part A (time in seconds) of the Trail Making Test (Reitan, 1955) and the denomination condition (time in seconds) of the Stroop Test (Stroop, 1935). Short-term memory was assessed using verbal spans of the WAIS-III (Wechsler, 1997). For executive functions, a composite score was computed including performance on three tests assessing manipulation of information (verbal backward spans of the WAIS-III; Wechsler, 1997), inhibition (Stroop Test; Stroop, 1935) with the time in seconds needed to complete the interference condition minus time needed for the denomination condition, and mental flexibility (Modified Card Sorting Test, Cianchetti *et al.*, 2005) with the number of perseverative errors. Two patients had missing data for one measure; their composite score assessing executive functions was therefore computed using remaining scores. Episodic memory was examined through the sum of the three free recalls of the French version of the Free and Cued Selective Reminding Test (Van der Linden *et al.*, 2004). Neuropsychological data were transformed into z-scores using the mean and standard deviation obtained from the HC. The sign of all variables for which high scores were in the impaired direction (such as completion time or number of errors) was reversed so that all the z-scores had the same direction: higher z-scores reflecting better performance.

### MRI data acquisition and preprocessing

Brain imaging examinations were conducted in 31 HC and 43 AUD patients (13 mild-AWS and 30 moderate-AWS) within the same week as the neuropsychological assessment. HC and the two subgroups of AUD patients were matched for age, sex and education level. All

neuroimaging examinations were performed at Cyceron center (Caen, France).

A high-resolution  $T_1$ -weighted anatomical image was acquired for each subject on a Philips Achieva 3T scanner (Philips Health-care/Philips Medical Systems International B.V., Eindhoven, the Netherlands) using a three-dimensional fast-field echo sequence (sagittal; repetition time, 20 ms; echo time, 4.6 ms; flip angle  $10^\circ$ ; 180 slices; slice thickness: 1 mm; field of view  $256 \times 256$  mm<sup>2</sup>; matrix,  $256 \times 256$ ). The volumetric MRI data were analysed 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 and spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI) template (voxel size = 1.5 mm<sup>3</sup>, matrix =  $121 \times 145 \times 121$ ). The normalized GM images were modulated by the Jacobian determinants to correct for non-linear warping so that the resulting brain volumes were corrected for brain size. The resulting images were smoothed by a Gaussian kernel of 8-mm full width at half maximum (FWHM). A GM mask was obtained taking the unmodulated GM images of HC normalized to the MNI space, averaging them, and thresholding the resultant mean image at 0.5. The resulting GM mask was applied to GM data analyses.

### Sleep

A subgroup of 21 AUD (8 mild-AWS and 13 moderate-AWS) and 15 HC, matched for age, sex and education, underwent one night of polysomnography (PSG) using a portable recording device (Siesta<sup>®</sup>, Compumedics, Australia), allowing AUD patients to sleep at the addiction department and HC at their home. The PSG was conducted within the same week as the neuropsychological and MRI examinations. The PSG acquisition consisted of 20 EEG electrodes (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, FZ, CZ, PZ, vertex ground and a bi-mastoid reference) placed over the scalp according to the international 10–20 system, with impedances kept below 5 k $\Omega$ . We also recorded the electrooculogram (EOG), chin EMG, ECG, respiratory movements using abdominal and thoracic belts, respiratory airflow using nasal and oral thermistor, and oxygen saturation with a finger pulse oximeter. The EEG signal was digitalized at a sampling rate of 256 Hz. High-pass and low-pass filters were applied, respectively, at 0.3 and 35 Hz. PSG recordings were scored in 30-s epochs according to the American Association of Sleep Medicine (AASM, 2017) standard criteria. The following parameters were obtained: total sleep time (TST; in minutes), sleep efficiency [SE (%), corresponding to time spent asleep/time in bed], sleep onset latency (in minutes, referring to the time from lights-off to the first three epochs of any stage of sleep), wake after sleep onset (in minutes), time spent in each sleep stage (N1, N2, N3 and REM sleep,

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

	Healthy controls (HC) HC (N = 50)	Alcohol use disorder patients (AUD)		Between-group comparisons
		mild-AWS (n = 17)	moderate-AWS (n = 37)	
<b>Demographics</b>				
Age (years)	44.02 ± 7.79	45.53 ± 11.36	46.86 ± 8.12	NS
Education (years)	12.30 ± 2.07	11.5 ± 2.18	11.69 ± 2.13	NS
Sex ratio (M/F)	34/16	13/4	31/6	NS
<b>Anxiety and depression factors</b>				
BDI score*	3.52 ± 3.99	12.29 ± 8.15	13.28 ± 8.96	HC < mild-AWS <sup>†††</sup> ; HC < moderate-AWS <sup>†††</sup> ; mild-AWS = moderate-AWS
STAI-A (state anxiety) <sup>**</sup>	26.52 ± 5.72	31.82 ± 11.97	32.05 ± 10.59	HC = mild-AWS; HC < moderate-AWS <sup>††</sup> ; mild-AWS = moderate-AWS
STAI-B (trait anxiety) <sup>**</sup>	32.22 ± 6.84	49.18 ± 12.21	43.59 ± 11.28	HC < mild-AWS <sup>†††</sup> ; HC < moderate-AWS <sup>†††</sup> ; mild-AWS = moderate-AWS
<b>Alcohol history</b>				
Abstinence before inclusion (days) <sup>*</sup>		8.76 ± 3.73	11.22 ± 3.48	Mild-AWS < moderate-AWS <sup>†</sup>
AUDIT <sup>*</sup>	2.60 ± 1.81	28.06 ± 5	28.89 ± 6.24	HC < mild-AWS <sup>†††</sup> ; HC < moderate-AWS <sup>†††</sup> ; mild-AWS = moderate-AWS
Daily alcohol consumption (units)		15.63 ± 7.67	20.34 ± 8.39	mild-AWS < moderate-AWS <sup>†, a</sup>
Alcohol misuse (years)		21.37 ± 10.16	20.62 ± 10.17	NS
Alcohol dependency (years)		13 ± 10.03	11.94 ± 11.47	NS
<b>Alcohol withdrawal history</b>				
Number of days between last benzodiazepines administration and inclusion			2.78 ± 1.24	
Number of previous detoxifications		1.94 ± 0.82	2.53 ± 1.70	NS
Highest Cushman score		2.88 ± 0.92	5.86 ± 1.81	Mild-AWS < moderate-AWS <sup>†††</sup>
Total amount of benzodiazepine (equivalent diazepam) received (mg)		0 ± 0	294.83 ± 221.82	Mild-AWS < moderate-AWS <sup>†††</sup>
Number of days of benzodiazepine prescription		0 ± 0	9.05 ± 3.26	Mild-AWS < moderate-AWS <sup>†††</sup>

HC = healthy controls; AUD = alcohol use disorder patients; mild-AWS (Cushman ≤ 4), moderate-AWS (Cushman > 4 or the presence of a history of severe alcohol withdrawal history); BDI = Beck Depression scale.

Data were analysed using non-parametric tests for demographic, alcohol- and withdrawal-related variables and cognitive functions. Groups effects were tested with Kruskal–Wallis tests and *post hoc* comparisons were performed using Mann–Whitney *U* tests. We used a Chi<sup>2</sup> test to compare the sex ratio in each group.

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

\*Missing value for one patient.

\*\*Missing value for two patients.

NS = non-significant; <sup>†</sup>*P* < 0.05; <sup>††</sup>*P* < 0.01; <sup>†††</sup>*P* < 0.001.

expressed as percentages of TST), arousal index (number of arousals/TST), stage shifts index (number of sleep stage transitions to N1/TST) and the Apnea-Hypopnea Index (AHI, corresponding to the number of respiratory events per hour of sleep). We also calculated a composite score to assess sleep fragmentation including the micro-arousal index, the arousal index and the number of stage transitions to N1.

All participants underwent a self-assessment of their sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI; Buysse *et al.*, 1989) in its initial version (previous month) for HC and with an adapted version (previous week, to better reflect the different stages of alcohol treatment) for AUD patients. The Epworth Sleepiness Scale (ESS; Johns, 1991) was proposed to assess signs of daytime sleepiness in all participants.

## Statistical analysis

To test the differences between HC and the two subgroups of AUD patients (mild-AWS and moderate-AWS), non-parametric Kruskal–Wallis's tests were conducted on demographical variables (age and education) and a Chi<sup>2</sup> test was performed to compare the sex ratio in each group. Mann–Whitney's tests were performed between mild-AWS and moderate-AWS for alcohol- and withdrawal-related variables. Non-parametric Kruskal–Wallis's tests were conducted on neuropsychological data and sleep measures followed by *post hoc* comparisons (Mann–Whitney's tests) when appropriate. The statistical threshold was set to *P* < 0.05.

Neuroimaging data were analysed using SPM12 (Statistical Parametric Mapping, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/))

spm). More precisely, we conducted voxel-based ANCOVAs to compare GM volume between HC, mild-AWS and moderate-AWS patients, controlling for the intracranial volume. We corrected for multiple comparisons [family-wise error (FWE),  $P < 0.05$ ] with a minimal cluster size ( $k$ ) of 60 voxels ( $200 \text{ mm}^3$ ). Then, comparisons between the two-subgroups of AUD patients were reported at  $P < 0.001$  with a minimal cluster size ( $k$ ) of 60 voxels ( $200 \text{ mm}^3$ ). Only results surviving a cluster-level correction are reported.

Finally, the relationships between GM volume, sleep variables and cognitive performance were examined in the entire group of AUD patients with Spearman's correlations. Only the variables for which we found a significant difference between mild-AWS and moderate-AWS were entered in the analyses. When we observed significant relationships between a sleep variable on the one hand and both a GM volume and a cognitive variable on the other hand, we performed causal mediation analyses to assess the directionality of the relationships. Mediations analyses allow to test whether the causal effect of an independent variable (X) on a dependent variable (Y) is explained by a mediating variable (M). In other words, X exerts its effects on Y because X affects M, which in turn, affects Y (Goldstone et al., 2018). Applied to our study, two models were tested to determine (i) whether GM volume mediates the relationships between sleep and cognitive performance or (ii) whether sleep mediates the relationships between GM volume and cognition. These analyses were performed using the 'mediation' R package (Tingley et al., 2014). We reported the average direct effects (ADE) and average causal mediation effect (ACME) estimated using non-parametric bootstrapping (5000 simulations,  $P < 0.05$ ) for each model.

### Data availability

All data and materials used within this study will be made available, upon reasonable request, to research groups wishing to reproduce/confirm our results.

## Results

### Comparisons between HC, mild-AWS and moderate-AWS patients

*Demographical variables and anxiety-depression levels:* Kruskal–Wallis tests with Group as a between-subject factor (HC, mild, moderate-AWS) did not reveal any significant effect of group for age [ $H_{(2,104)} = 2.48$ ,  $P = 0.29$ ] and education [ $H_{(2,104)} = 4.24$ ,  $P = 0.12$ ]. A  $\chi^2$ -test showed that sex ratio was similar between groups ( $\chi^2 = 2.85$ ,  $P = 0.24$ ). Kruskal–Wallis tests showed a significant effect of group for depression [ $H_{(2,103)} = 42$ ,  $P < 0.0001$ ], anxiety-state [ $H_{(2,102)} =$

$8.55$ ,  $P = 0.01$ ] and anxiety-trait [ $H_{(2,102)} = 32.83$ ,  $P < 0.0001$ ]. Mild-AWS and moderate-AWS were both more depressed than HC (all  $P$ -values  $< 0.0001$ ) but did not differ from each other ( $P = 0.85$ ). Only moderate-AWS differed from HC on the anxiety-state questionnaire ( $P = 0.004$ ). Mild-AWS and moderate-AWS exhibited higher levels of anxiety-trait compared to HC (all  $P$ -values  $< 0.0001$ ), but did not differ from each other ( $P = 0.14$ ). Results are presented in Table 1.

### Alcohol-related variables

A Kruskal–Wallis test showed a significant effect of group for the AUDIT score [ $H_{(2,103)} = 76.97$ ,  $P < 0.0001$ ]. *Post hoc* comparisons revealed, as expected, that mild-AWS and moderate-AWS patients presented higher AUDIT scores than HC (all  $P$ -values = 0.0001) but did not differ from each other ( $P = 0.41$ ). Mann–Whitney  $U$  tests did not show any significant difference between mild-AWS and moderate-AWS for the duration of alcohol misuse ( $U = 279.5$ ,  $P = 0.73$ ) and dependence ( $U = 265$ ,  $P = 0.44$ ), but moderate-AWS reported a higher daily alcohol consumption than mild-AWS patients ( $U = 191.5$ ,  $P = 0.05$ ; Table 1).

### Alcohol withdrawal variables

Mild-AWS and moderate-AWS patients had an equivalent number of previous detoxifications ( $U = 265.5$ ,  $P = 0.44$ ). As expected, compared to mild-AWS patients, moderate-AWS patients had experienced a higher maximum Cushman score ( $U = 35.5$ ,  $P < 0.0001$ ), had received more diazepam ( $U = 0$ ,  $P < 0.0001$ ) and during a longer period ( $U = 0$ ,  $P < 0.0001$ ; Table 1).

### Pattern of cognitive alterations

Kruskal–Wallis tests revealed a significant effect of group for processing speed [ $H_{(2, 104)} = 29.7$ ,  $P < 0.0001$ ], short-term memory [ $H_{(2, 103)} = 12.68$ ,  $P = 0.002$ ], executive functions [ $H_{(2, 104)} = 23.38$ ,  $P < 0.0001$ ] and episodic memory [ $H_{(2, 104)} = 22.32$ ,  $P < 0.0001$ ]. *Post hoc* comparisons indicated that mild-AWS patients presented lower performance than HC for episodic memory ( $U = 148$ ,  $P < 0.0001$ ) and processing speed ( $U = 177$ ,  $P = 0.0004$ ), but not for short-term memory ( $U = 422$ ,  $P = 0.97$ ) and executive performance ( $U = 384.5$ ,  $P = 0.56$ ). Compared to HC, moderate-AWS patients presented lower performance for all cognitive measures (all  $P$ -values  $< 0.001$ ). Compared to mild-AWS patients, moderate-AWS patients had lower executive ( $U = 154$ ,  $P = 0.003$ ) and short-term memory performance ( $U = 178.5$ ,  $P = 0.01$ ), but did not differ for processing speed and episodic memory (all  $P$ -values  $> 0.05$ ; Table 2 and Fig. 1).

### Pattern of GM alterations

Mild-AWS patients did not differ from HC regarding GM volume [ $P_{(FWE)} < 0.05$ ; Fig. 2A]. Compared to HC, moderate-AWS patients had significantly lower GM

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

	Healthy controls (HC) HC (N = 50)	Alcohol Use Disorder patients (AUD)		Between-group comparisons
		Mild-AWS (n = 17)	Moderate-AWS (n = 37)	
<b>Cognitive functions (z-score)</b>				
Processing speed	0 ± 1	-0.62 ± 1.13	-0.97 ± 1.49	HC > mild-AWS <sup>†††</sup> ; HC > moderate-AWS <sup>†††</sup> ; mild-AWS = moderate-AWS
Short-term memory	0 ± 1	-0.007 ± 0.93	-0.82 ± 1.09	HC = mild-AWS; HC > moderate-AWS <sup>†††</sup> ; mild-AWS > moderate-AWS <sup>††</sup>
Executive functions	0 ± 0.64	-0.13 ± 0.62	-1.15 ± 1.40	HC = mild-AWS; HC > moderate-AWS <sup>†††</sup> ; mild-AWS > moderate-AWS <sup>†</sup>
Episodic memory <sup>*</sup>	0 ± 1	-1.12 ± 0.80	-0.95 ± 1.25	HC > mild-AWS <sup>†††</sup> ; HC > moderate-AWS <sup>†††</sup> ; mild-AWS = moderate-AWS
<b>Sleep architecture<sup>a</sup></b>				
Sleep latency (min)	29.07 ± 17.71	14.06 ± 14.18	24.81 ± 15.11	NS
Total sleep time (min)	384.57 ± 53.75	376.87 ± 61.48	381.73 ± 69.30	NS
Sleep efficiency (%)	80.95 ± 6.87	88.54 ± 8.72	80.78 ± 7.54	NS
Wake after sleep onset (min)	61.03 ± 31.53	37.19 ± 34.14	64.23 ± 40.65	NS
N1 (%)	11.15 ± 5.22	14.31 ± 5.72	20.91 ± 8.19	HC = mild-AWS; HC > moderate-AWS <sup>†††</sup> ; mild-AWS = moderate-AWS
N2 (%)	46.49 ± 8.53	41.7 ± 5.78	45.63 ± 9.39	NS
N3 (%)	20.56 ± 8.15	20.08 ± 5.55	10.71 ± 4.60	HC = mild-AWS; HC > moderate-AWS <sup>†††</sup> ; mild-AWS > moderate-AWS <sup>††</sup>
REM (%)	21.79 ± 5.50	23.85 ± 6.41	22.75 ± 4.19	NS
Apnea-hypopnea Index (AHI)	13.59 ± 8.16	24.82 ± 13.57	26.77 ± 16.71	HC < mild-AWS <sup>†</sup> ; HC < moderate-AWS <sup>†</sup> ; mild-AWS = moderate-AWS
Composite sleep fragmentation	0 ± 0.85	-0.33 ± 0.96	-0.85 ± 1.18	NS
<b>Subjective sleep assessment<sup>a</sup></b>				
PSQI total score <sup>**</sup>	2.13 ± 1.35	7 ± 4.9	5.9 ± 2.64	HC = mild-AWS; HC < moderate-AWS <sup>†††</sup> ; mild-AWS = moderate-AWS
ESS total score	4.78 ± 2	6.37 ± 2.33	3.92 ± 2.56	NS

See legend of Table 1. PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS = Epworth Severity Scale.

Data were analysed using non-parametric tests: groups effects were tested with Kruskal–Wallis tests and *post hoc* comparisons were performed using Mann–Whitney *U* test.

<sup>a</sup>For sleep analyses, subgroups consisted of 15 HC, 8 mild-AWS and 13 moderate-AWS patients.

<sup>\*</sup>Missing data for one patient.

<sup>\*\*</sup>Missing data for six AUD patients. NS: non-significant.

<sup>†</sup> $P < 0.05$ ;

<sup>††</sup> $P < 0.01$ ;

<sup>†††</sup> $P < 0.001$ .

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

### Pattern of sleep alterations

Non-parametric Kruskal–Wallis tests revealed a significant effect of group for both percentage of sleep stages N1 [ $H(2, N = 36) = 11.81 P = 0.003$ ] and N3 [ $H(2, N = 36) = 15.87 P = 0.0004$ ]. *Post hoc* comparisons (Mann–Whitney *U* tests) showed that compared to HC, mild-AWS patients had similar percentage of N1 ( $P = 0.24$ ) and N3 sleep ( $P = 0.52$ ). Compared to HC, moderate-AWS patients showed higher percentage of N1 ( $P = 0.0006$ ) and lower percentage of N3 sleep ( $P = 0.0002$ ). Compared to mild-AWS patients, moderate-AWS patients showed lower percentage of N3 sleep ( $P = 0.004$ ; Table 2 and Fig. 3).

A significant effect of group was observed for the apnea-hypopnea index (AHI) [ $H(2, N = 36) = 7.99 P = 0.02$ ]. *Post hoc* comparisons showed that mild-AWS patients and moderate-AWS patients exhibited a higher

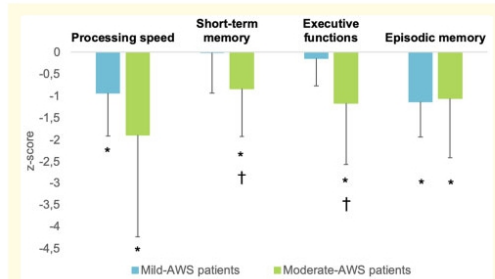
AHI compared to controls ( $P=0.03$  and  $P=0.01$ , respectively) but did not differ from each other ( $P>0.05$ ). No group differences were observed for sleep latency, duration, efficiency and wake after sleep onset (all  $P$ -values  $> 0.05$ ). Results remained unchanged when controlling for the AHI (data not shown).

A significant effect of group was observed for the PSQI score [ $H(2, N = 30) = 11.19, P=0.004$ ]. *Post hoc* comparisons showed that compared to HC, moderate-AWS

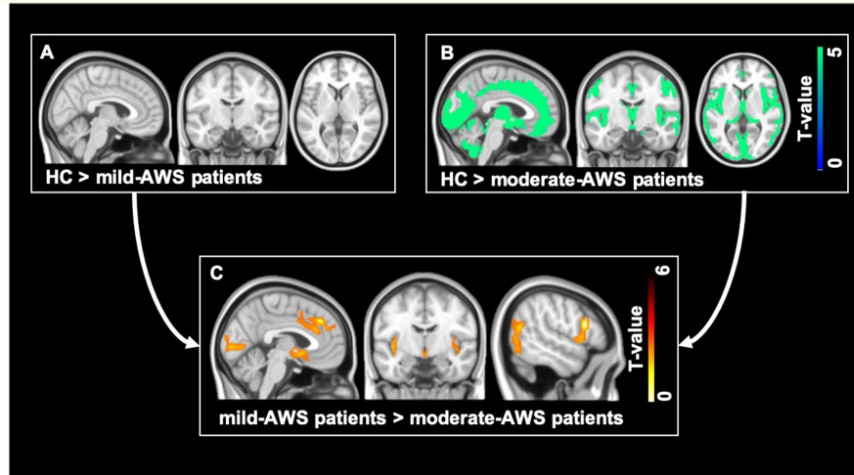
patients had a higher score ( $P=0.001$ ). Mild-AWS patients did not differ from HC and moderate-AWS patients (all  $P$ -values  $> 0.05$ ). No group difference was observed on the ESS score ( $P$ -value  $> 0.05$ ; Table 2).

### Relationships between GM volume, sleep and cognitive performance in the entire group of AUD patients

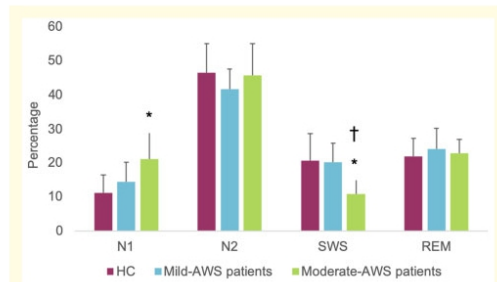
Signal values within the significant clusters obtained from the comparison mild-AWS  $>$  moderate-AWS were extracted. Then, we conducted Spearman's correlations between GM volumes, sleep variables and cognitive performance in the entire group of patients. Only variables for which we found a significant difference between mild-AWS and moderate-AWS patients were entered in these analyses (i.e. short-term memory performance, executive abilities and N3 sleep). Short-term memory performance positively correlated with GM volume in the insula ( $\rho = 0.51, P=0.01$ ), occipito-parietal cortex ( $\rho = 0.62, P=0.003$ ), inferior frontal gyrus ( $\rho = 0.45, P=0.04$ ) and thalamus/hypothalamus ( $\rho = 0.45, P=0.04$ ), but not in the anterior cingulate cortex ( $P>0.05$ ). Executive performance positively correlated with all significant clusters of GM volume (insula:  $\rho = 0.7, P=0.0004$ ; occipito-parietal cortex:  $\rho = 0.66, P=0.001$ ; anterior cingulate cortex:  $\rho = 0.57, P=0.007$ ; inferior frontal gyrus:  $\rho = 0.53, P=0.01$ ; thalamus/hypothalamus:  $\rho =$



**Figure 1 Neuropsychological performance according to the severity of the alcohol withdrawal syndrome.** Z-scores were computed based of the mean and standard deviation of the HC (mean = 0; standard deviation = 1). \*Significant difference compared to HC. †Significant difference compared to mild-AWS patients.



**Figure 2 Structural brain abnormalities in AUD patients with mild and moderate alcohol withdrawal syndrome (AWS) compared to controls.** (A) Absence of grey matter (GM) atrophy in mild-AWS patients compared to healthy controls (HC). (B) Pattern of GM atrophy in moderate-AWS patients compared to HC. Results are presented at  $P < 0.05$  corrected for family-wise-error (FWE). (C) Brain areas showing lower GM volume in AUD-moderate patients compared to AUD-mild patients. Results are presented at  $P < 0.001$  (uncorrected) but only results surviving a cluster-level correction are reported. Minimum cluster size:  $>60$  voxels.



**Figure 3** Time spent in each sleep stage expressed as a percentage of total sleep time according to the severity of the alcohol withdrawal syndrome. \*Significant difference compared to HC. †Significant difference compared to mild-AWS patients.

= 0.64,  $P=0.002$ ). GM volume in all significant clusters positively correlated with the percentage of N3 sleep (insula:  $\rho = 0.52$ ,  $P=0.01$ ; occipito-parietal cortex:  $\rho = 0.55$ ,  $P=0.009$ ; anterior cingulate cortex:  $\rho = 0.43$ ,  $P=0.05$ ; inferior frontal gyrus:  $\rho = 0.56$ ,  $P=0.008$ ; thalamus/hypothalamus:  $\rho = 0.51$ ,  $P=0.02$ ). Moreover, the percentage of N3 sleep positively correlated with short-term memory ( $\rho = 0.48$ ,  $P=0.03$ ) and executive performance ( $\rho = 0.44$ ,  $P=0.04$ ).

To better understand the directionality of the relationships between GM volume, N3 sleep and cognitive performance, we conducted mediation analyses and tested two models for each cluster. In the first one (Model 1), N3 sleep was the independent variable (X) and GM volume in the five significant clusters reported in the previous analysis was the mediator (M). In the second model (Model 2), GM volume was the independent variable (X) and N3 sleep was the mediator (M). In both models, cognitive variables (short-term memory or executive scores) were entered as the dependent variable (Y). First, considering short-term memory performance as the dependent variable, mediation analyses referring to both Models 1 and 2 were not significant ( $P > 0.05$ ; Supplementary Table 1). Second, considering executive functions performance as the dependent variable, mediation analyses revealed that the volume of the bilateral insula ( $P=0.006$ ), right inferior frontal cortex ( $P=0.02$ ), occipito-parietal cortex ( $P=0.01$ ) and the cluster including the anterior thalamus and the hypothalamus ( $P=0.02$ ) significantly mediated the relationships between the percentage of N3 sleep and executive performance. None of the analyses referring to Model 2 was significant. Results of these mediation analyses are detailed in Table 3 and Fig. 4.

## Discussion

The present study aimed at determining whether AWS severity contributes to the heterogeneity of sleep changes, brain alterations and cognitive deficits observed in AUD

patients early in abstinence. We showed that AWS severity contributes to the pathophysiology of NREM sleep abnormalities, decrease GM volumes in fronto-insular and thalamus/hypothalamus regions as well as short-term memory and executive deficits in AUD patients early in abstinence. We also found that lower percentage of N3 sleep related to cognitive deficits (short-term memory and executive functions) both directly and indirectly via GM shrinkage in AUD patients.

We showed that 68% of AUD patients exhibited a moderate-AWS, which is a higher prevalence than the one reported in a previous study (Mirijello *et al.*, 2015). In the present study, all patients were recruited in a special unit for alcohol detoxification. They were thus potentially at risk for AWS complications. Contrary to a previous study (Duka *et al.*, 2004) in which only patients with severe alcohol withdrawal complications were included, we did not observe any association between multiple detoxifications and the severity of the current AWS. We also found that AUD patients with moderate-AWS reported higher alcohol consumption during the month preceding withdrawal than those with mild-AWS. This result suggests that during withdrawal, the brain hyperexcitability resulting from increased glutamate transmission combined to decreased GABA transmission may be related to the quantity of recent alcohol drinking (De Witte *et al.*, 2003; Jesse *et al.*, 2017).

Our study first confirms the pattern of sleep alterations observed in recently detoxified AUD patients, consisting of increased light sleep (N1), a lower percentage of N3 sleep (Gillin *et al.*, 1990; Junghanns *et al.*, 2009; de Zambotti *et al.*, 2014; Irwin *et al.*, 2016a; Singh *et al.*, 2018) and the presence of a sleep complaint (Laniepece *et al.*, 2019). It also specifies that only patients with moderate-AWS presented these objective sleep alterations, as well as self-reported sleep difficulties. The difference observed between moderate- and mild-AWS patients for N3 sleep is in accordance with a previous study showing that the number of alcohol withdrawal symptoms was negatively related to the percentage of N3 sleep (Gillin *et al.*, 1990). Sleep changes may be directly related to AWS severity since N3 sleep has been associated with lower glutamate levels (Dash *et al.*, 2009). Even when the clinical symptoms of AWS have faded, a hyper-glutamate activity may persist and alter brain regions involved in the generation and maintenance of sleep rhythms, resulting in lower percentage of N3 sleep (Dang-Vu, 2012). Sleep abnormalities observed in our group of moderate-AWS patients may thus be interpreted as a persistent subacute alcohol withdrawal symptom (Brower, 2001; Feige *et al.*, 2007).

AWS severity was also related to structural brain alterations in the right inferior frontal cortex, the bilateral insula, the anterior cingulate cortex and the thalamus/hypothalamus, which are brain regions known to be affected in AUD patients (Pitel *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2016). Regarding the effect of AWS severity on the



**Table 3** Mediation analyses between % N3 sleep, GM volumes and executive functioning in AUD patients

Brain areas	Model	ADE Estimate	CI95%	P-value	ACME Estimate	CI95%	P-value
Bilateral insula	Model 1	0.02	-0.03-0.09	0.47	0.04	0.01-0.09	<b>0.006*</b>
	Model 2	7.05	3.01-9.91	0.003	0.69	-1.18-3.61	0.46
Right inferior frontal gyrus	Model 1	0.02	-0.05-0.10	0.51	0.04	0.004-0.010	<b>0.02*</b>
	Model 2	5.98	0.92-10.95	0.02	0.99	-3.06-4.34	0.56
Cingulate anterior gyrus	Model 1	0.04	-0.02-0.11	0.22	0.02	-0.007-0.07	0.11
	Model 2	3.57	-0.83-7.37	0.08	1.15	-1.01-4.13	0.24
Anterior thalamus/hypothalamus	Model 1	0.02	-0.04-0.10	0.47	0.03	0.004-0.10	<b>0.02*</b>
	Model 2	5.71	1.56-10.23	0.008	0.90	-2.16-3.23	0.47
Occipito-parietal cortex	Model 1	0.02	-0.04-0.09	0.56	0.05	0.008-0.10	<b>0.02*</b>
	Model 2	7.77	1.82-12.74	0.02	0.96	-2.95-4.98	0.54

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

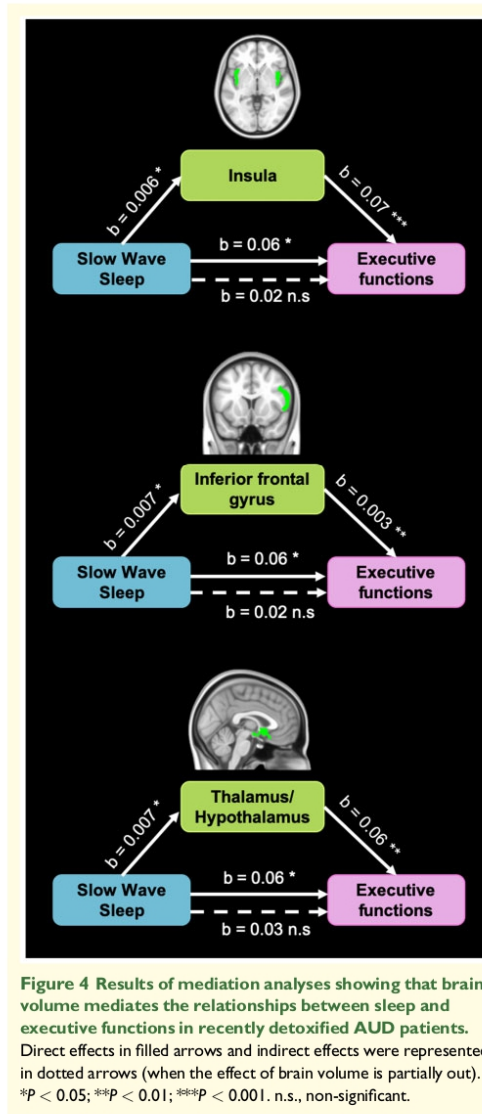
For the five GM clusters, two models were tested. In the first one (Model 1), the percentage of N3 sleep was the independent variable and the GM volume was the mediator. In the second model (Model 2), GM volume was the independent variable and the percentage of N3 sleep was the mediator. In all models,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

anterior cingulate cortex, studies using magnetic resonance spectroscopy reported increased glutamate levels in this brain region during alcohol withdrawal in both humans and rats (Lee *et al.*, 2007; Hermann *et al.*, 2012). Several studies suggested that the extent of structural brain abnormalities in AUD patients may be partially explained by alcohol withdrawal-related toxicity (De Witte *et al.*, 2003; Duka *et al.*, 2011; O'Daly *et al.*, 2012; Trick *et al.*, 2014; Frischknecht *et al.*, 2017). During alcohol withdrawal, the glutamate-mediated excitotoxicity induces neuronal death, which may explain structural brain alterations observed early in abstinence in AUD patients (Tsai and Coyle, 1998). The frontal lobes being particularly rich in glutamatergic pathways (Kril *et al.*, 1997), they are likely to be especially vulnerable to the severity of AWS. However, we do not exclude that these brain alterations may have been present before alcohol cessation because of the effects of chronic and heavy alcohol consumption or a family history of AUD or comorbidities such as liver disease or thiamine deficiency (Harper, 2009; Chen *et al.*, 2012; Filippi *et al.*, 2019). In this case, altered brain structure would constitute a vulnerability factor for exhibiting more severe AWS. Further studies including longitudinal measures of glutamate levels combined with structural MRI at different stages of the disease (active drinking, withdrawal period and abstinence) are now required.

Regarding cognitive abilities, our findings indicate that AWS severity may have deleterious effects on short-term memory and executive performance. While short-term memory deficits have previously been reported in AUD patients (Pitel *et al.*, 2007), we suggest here that AWS may contribute to this alteration. Executive dysfunctions are frequent in AUD patients early in abstinence (Stavro *et al.*, 2013) and could notably be influenced by alcohol history (Sullivan *et al.*, 2000; Zinn *et al.*, 2004; Maurage *et al.*, 2014), associated liver disease (Ritz *et al.*, 2016) and multiple detoxifications (Duka *et al.*, 2004; Loeber *et al.*, 2009). The present study suggests that beyond the

repetition of alcohol withdrawals, the severity of AWS itself may represent another factor influencing the heterogeneity of executive impairments in AUD patients. By contrast, AWS severity does not appear to modulate processing speed and episodic memory deficits. Indeed, episodic memory was affected to the same extent in the two subgroups of patients. Previous studies suggested that episodic memory abilities may rather be influenced by thiamine metabolism (Pitel *et al.*, 2011; Ritz *et al.*, 2016).

Mediation analyses enabled us to deepen our understanding of the relationships between sleep, brain and cognition considering the severity of AWS. For the first time, we showed that poor restorative sleep (reflected by a lower percentage of N3 sleep) is related to cognitive deficits both directly and indirectly through GM shrinkage. In line with a previous study in sleep-deprived individuals (Chengyang *et al.*, 2017), we demonstrated that poor restorative sleep is associated with short-term memory deficits in AUD patients. This relationship was not mediated by GM alterations, suggesting the potential contribution of other mechanisms such as altered functional activity of hippocampal-cortical circuits (Chengyang *et al.*, 2017). Interestingly, we found that poor restorative sleep contributes to fronto-insular shrinkage that in turn results in executive deficits. Our results suggest a potential role of sleep in the pathophysiological mechanisms of alcohol-related GM alterations in AUD patients. Poor sleep quality may result from alcohol-related brain damage such as increased glutamate levels (Cortese *et al.*, 2010), neuroinflammation (Irwin *et al.*, 2016b) and oxidative stress (Villafuerte *et al.*, 2015). These mechanisms may contribute to fronto-insular and thalamic/hypothalamic abnormalities in AUD patients recently detoxified. Fronto-insular regions, such as the right inferior frontal gyrus, have been related to executive deficits, notably during inhibition tasks (Levy and Wagner, 2011; Aron *et al.*, 2014; Wiers *et al.*, 2015). The insula promotes the integration and representation of interoceptive



information into conscious feelings and viscerosensory signals leading to decision-making (Craig, 2009). The insula being also a neuronal substrate of craving, insular shrinkage may underpin the relationship between sleep alterations and relapse (Brower, 2003). Thus, these analyses seem to explain, at least partially, the potential associations existing between sleep, brain and cognition in AUD patients, by showing that N3 sleep contributes to GM shrinkage in fronto-insular and thalamus/

hypothalamus regions resulting in executive deficits. We do not exclude that, on the contrary, alterations in other brain regions may induce sleep abnormalities that, in turn, underlie cognitive functioning.

The present study has several strengths, including a meticulous collection of information about AWS severity associated with a detailed cognitive assessment, an MRI scan and an objective sleep assessment in AUD patients examined early in abstinence. However, several limitations should be mentioned. First, the results of the present study were obtained in AUD patients without comorbidities nor other forms of substance use disorder (except tobacco). They cannot therefore be generalized to all AUD patients in Addiction departments given the frequency of comorbidities and multiple drug use. Second, all participants performed only one night of PSG-recording, which did not allow to control for 'the first-night effect'. Third, although none of the AUD patients included in the present study fulfilled diagnostic criteria for current anxiety disorder and/or depression, higher self-report anxiety and depressive levels were reported by AUD patients compared to HC. Psycho-affective factors may influence sleep quality and cognitive performance in AUD patients as these factors are known to have a negative impact on neuropsychological abilities (Gualtieri and Morgan, 2008) and sleep quality (Baglioni *et al.*, 2016). Nevertheless, the two groups of AUD patients did not differ from each other on these variables and results remained unchanged when psycho-affective factors (BDI, STAI-A, STAI-B scores) were added as covariates (data not shown). Finally, the current clinical measure of AWS severity makes it difficult to disentangle the direct effect of pathophysiological mechanisms underlying AWS (hyperglutamate) from the potential effect of AWS-related benzodiazepine treatment. AWS severity was treated with benzodiazepines, corresponding to the gold-standard for AWS treatment (Amato *et al.*, 2010). Benzodiazepines are known to alter objective sleep quality and cognitive functions after an acute administration (Huron *et al.*, 2001; Deakin *et al.*, 2004; Roux and Kryger, 2010) and/or after a chronic consumption (Barker, 2004; Doghramji and Jangro, 2016; Fond *et al.*, 2018). In the present study, AUD patients with benzodiazepine dependence prior the hospitalization were not included and patients who needed benzodiazepines during withdrawal were prescribed for only a few days (4–17 days). In addition, patients were included at least 48 h after the last benzodiazepine prescription (according to the half-life of the benzodiazepine used), after a progressive decrease of the benzodiazepine dosage starting when the Cushman score was lower or equal to 2 for at least 24 h, at a rate of 15–30% of the total dose every 24–48 h. Since prolonged diazepam intake may increase its terminal elimination time, we conducted supplementary analyses that did not show any correlation between the number of days since the last benzodiazepine prescription and our main results (Supplementary Table 2). This absence of relationship

suggests that the differences observed between mild- and moderate-AWS patients do not result from the residual effects of benzodiazepines. However, further studies are required to specify the effects of short-term prescription of benzodiazepines on sleep quality, GM volumes and cognition in AUD patients.

Taken together, our results bring new insights on the pathophysiological mechanisms of sleep, structural brain alterations and cognitive deficits observed in recently detoxified AUD patients, showing the contribution of AWS severity. Moreover, we added novel evidence that poor sleep quality may contribute to cognitive deficits directly or indirectly through increased GM shrinkage in AUD patients early in abstinence. Further studies aiming at exploring brain, sleep or cognition in AUD patients should consider AWS severity to limit the heterogeneity of the AUD sample. For clinicians, these results suggest that a careful monitoring of AWS is not only useful to prevent the development of severe AWS complications, but also to predict sleep alterations, brain damage and cognitive deficits associated with a poor treatment outcome.

## Supplementary material

Supplementary material is available at *Brain Communications* online.

## Acknowledgements

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

## Funding

This work was supported by the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the French National Agency for Research (ANR) and Conseil R egional de Normandie. A.L.'s doctoral fellowship was co-funded by European Union in the framework of the ERDF-ESF Operational Programme 2014–20 and Lundbeck.

## Competing interests

The authors report no competing interests.

## References

- Aggleton JP. Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: implications for hippocampal function. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 1579–96.
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 3. Art. No.: CD005063.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2000.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth edn*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict Sci Clin Pract* 2016; 11: 9.
- Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci* 2014; 18: 177–85.
- Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and mental disorders: a meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull* 2016; 142: 969–90.
- Barker M. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 437–54.
- Bates ME, Bowden SC, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10: 193–212.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–71.
- Begleiter H, Porjesz B. Persistence of a “subacute withdrawal syndrome” following chronic ethanol intake. *Drug Alcohol Depend* 1979; 4: 353–7.
- Brower KJ. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health* 2001; 25: 110–25.
- Brower KJ. Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 523–39.
- Buyse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989; 28: 193–213.
- Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ. Alcohol dependence and its relationship with insomnia and other sleep disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; 40: 2271–82.
- Chen CH, Walker J, Momenan R, Rawlings R, Heilig M, Hommer DW. Relationship between liver function and brain shrinkage in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 625–32.
- Chengyang L, Daqing H, Jianlin Q, Haisheng C, Qingqing M, Jin W, et al. Short-term memory deficits correlate with hippocampal-thalamic functional connectivity alterations following acute sleep restriction. *Brain Imaging Behav* 2017; 11: 954–63.
- Cianchetti C, Corona S, Foscoliano M, Scalas F, Sannio-Fancello G. Modified Wisconsin Card Sorting Test: proposal of a supplementary scoring method. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 555–8.
- Cortese BM, Mitchell TR, Galloway MP, Prevost KE, Fang J, Moore GJ, et al. Region-specific alteration in brain glutamate: Possible relationship to risk-taking behavior. *Physiol Behav* 2010; 99: 445–50.
- Craig AD. How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 59–70.
- Cushman P, Forbes R, Lemer W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. *Alcoholism Clin Exp Res* 1985; 9: 103–8.
- SFA. M essage de l'alcool, d epistage, diagnostic, et traitement. Recommandation de bonne pratique. *Principes  ditions* 2017; 37: 5–8.1 <http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/RBP2014-SFA-Mesusage-AA.pdf>.

- Daeppen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1117–21.
- Dang-Vu TT. Neuronal oscillations in sleep: Insights from functional neuroimaging. *Neuromol Med* 2012; 14: 154–67.
- Dash MB, Douglas CL, Vyazovskiy VV, Cirelli C, Tononi G. Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking states. *J Neurosci* 2009; 29: 620–9.
- De Witte P, Pinto E, Anseau M, Verbanck P. Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 189–97.
- de Zambotti M, Baker FC, Sugarbaker DS, Nicholas CL, Trinder J, Colrain IM. Poor autonomic nervous system functioning during sleep in recently detoxified alcohol-dependent men and women. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 1373–80.
- Deakin JB, Aitken MRF, Dowson JH, Robbins TW, Sahakian BJ. Diazepam produces disinhibitory cognitive effects in male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173: 88–97.
- Doghrami K, Jangro WC. Adverse effects of psychotropic medications on sleep. *Sleep Med Clin* 2016; 11: 503–14.
- Duka T, Gentry J, Malcolm R, Ripley TL, Borlikova G, Stephens DN, et al. Consequences of multiple withdrawals from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 233–46.
- Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN. Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1563–72.
- Duka T, Trick L, Nikolaou K, Gray MA, Kempton MJ, Williams H, et al. Unique brain areas associated with abstinence control are damaged in multiply detoxified alcoholics. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 545–52.
- Feige B, Scaal S, Hornyak M, Gann H, Riemann D. Sleep electroencephalographic spectral power after withdrawal from alcohol in alcohol-dependent patients. *Alcoholism Clin Exp Res* 2007; 31: 19–27.
- Filippi I, Hoertel N, Artiges E, Airagnes G, Guérin-Langlois C, Seigneurie A-S, et al. Family history of alcohol use disorder is associated with brain structural and functional changes in healthy first-degree relatives. *Eur Psychiatr* 2019; 62: 107–15.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
- Fond G, Berna F, Boyer L, Godin O, Brunel L, Andrianarisoa M, et al.; The FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 268: 17–26.
- Frischknecht U, Hermann D, Tunc-Skarka N, Wang G-Y, Sack M, van Eijk J, et al. Negative association between MR-spectroscopic glutamate markers and gray matter volume after alcohol withdrawal in the hippocampus: a translational study in humans and rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 323–33.
- Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 2001–7.
- Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Kripke DF, Schuckit M. EEG sleep studies in 'pure' primary alcoholism during subacute withdrawal: relationships to normal controls, age, and other clinical variables. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 477–88.
- Goldstone A, Willoughby AR, de Zambotti M, Franzen PL, Kwon D, Pohl KM, et al. The mediating role of cortical thickness and gray matter volume on sleep slow-wave activity during adolescence. *Brain Struct Funct* 2018; 223: 669–85.
- Goodson CM, Clark BJ, Douglas IS. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2664–77.
- Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1122–30.
- Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol* 2009; 44: 136–40.
- Heilig M, Egli M, Crabbe JC, Becker HC. Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? *Addict Biol* 2010; 15: 169–84.
- Hermann D, Weber-Fahr W, Sartorius A, Hoerst M, Frischknecht U, Tunc-Skarka N, et al. Translational magnetic resonance spectroscopy reveals excessive central glutamate levels during alcohol withdrawal in humans and rats. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 1015–21.
- Huron C, Servais C, Danion JM. Lorazepam and diazepam impair true, but not false, recognition in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155: 204–9.
- Irwin MR, Bjurstrom MF, Olmstead R. Polysomnographic measures of sleep in cocaine dependence and alcohol dependence: implications for age-related loss of slow wave, stage 3 sleep. *Addiction* 2016; 111: 1084–92.
- Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 2016; 80: 40–52.
- Jesse S, Bräthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 4–16.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–5.
- Junghanns K, Backhaus J, Veltrup C, Dageförde J, Brückmann H, Wetterling T. Mildly disturbed hepatic and pancreatic function during early abstinence from alcohol is associated with brain atrophy and with disturbed psychometric performance. *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 113–8.
- Junghanns K, Horbach R, Ehrental D, Blank S, Backhaus J. Chronic and high alcohol consumption has a negative impact on sleep and sleep-associated consolidation of declarative memory. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 893–7.
- Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 2003; 23: 8432–44.
- Kim DW, Kim HK, Bae EK, Park SH, Kim KK. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 701–4.
- Kouimtsidis C, Duka T, Palmer E, Lingford-Hughes A. Prehabilitation in alcohol dependence as a treatment model for sustainable outcomes. A narrative review of literature on the risks associated with detoxification, from animal models to human translational research. *Front Psychiatry* 2019; 10: 339.
- Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997; 79: 983–98.
- Kühn S, Charlet K, Schubert F, Kiefer F, Zimmermann P, Heinz A, et al. Plasticity of hippocampal subfield volume cornu ammonis 2 + 3 over the course of withdrawal in patients with alcohol dependence. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 806.
- Laniece A, Segobin S, Lannuzel C, Boudehent C, Ritz L, Urso L, et al. Neuropsychological and neuroimaging examinations of self-reported sleep quality in alcohol use disorder with and without Korsakoff's syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2019; 43: 952–64.
- Le Berre AP, Fama R, Sullivan EV. Executive functions, memory, and social cognitive deficits and recovery in chronic alcoholism: a critical review to inform future research. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 1432–43.
- Lee E, Jang DP, Kim JJ, An SK, Park S, Kim IY, et al. Alteration of brain metabolites in young alcoholics without structural changes. *Neuroreport* 2007; 18: 1511–4.

- Levy BJ, Wagner AD. Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1224: 40–62.
- Loeber S, Duka T, Márquez HW, Nakovics H, Heinz A, Mann K, et al. Effects of repeated withdrawal from alcohol on recovery of cognitive impairment under abstinence and rate of relapse. *Alcohol Alcohol* 2010; 45: 541–7.
- Loeber S, Duka TT, Welzel H, Nakovics H, Heinz A, Flor H, et al. Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications. *Alcohol Alcohol* 2009; 44: 372–81.
- Lukoyanov NV, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Behavioral and neuroanatomical consequences of chronic ethanol intake and withdrawal. *Physiol Behav* 1999; 66: 337–46.
- Maurage P, de Timary P, Billieux J, Collignon M, Heeren A. Attentional alterations in alcohol dependence are underpinned by specific executive control deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2105–12.
- Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* 2015; 75: 353–65.
- Nolen-Hoeksema S. Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. *Clin Psychol Rev* 2004; 24: 981–1010.
- O'Daly OG, Trick L, Scaife J, Marshall J, Ball D, Phillips ML, et al. Withdrawal-associated increases and decreases in functional neural connectivity associated with altered emotional regulation in alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2267–76.
- Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A. Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 667–75.
- Pitel A-L, Chételat G, Le Berre AP, Desgranges B, Eustache F, Beaudieu H. Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. *Neurology* 2012; 78: 1330–3.
- Pitel AL, Beaudieu H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, et al. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcoholism Clin Exp Res* 2007; 31: 1169–78.
- Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 580–8.
- Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 1955; 19: 393–4.
- Ritz L, Coulbault L, Lannuzel C, Boudehent C, Segobin S, Eustache F, et al. Clinical and biological risk factors for neuropsychological impairment in alcohol use disorder. *PLoS One* 2016; 11: e0159616.
- Roux FJ, Kryger MH. Medication effects on sleep. *Clin Chest Med* 2010; 31: 397–405.
- Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 519–23.
- Silczuk A, Habrat B. Alcohol-induced thrombocytopenia: current review. *Alcohol* 2020; 86: 9–16.
- Singh LK, Nizamie SH, Tikka SK. Sleep architecture and EEG power spectra in recently detoxified alcohol dependent patients. *Asian J Psychiatr* 2018; 32: 126–36.
- Stavro K, Pelletier J, Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict Biol* 2013; 18: 203–13.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643–62.
- Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism Clin Exp Res* 2000; 24: 611–21.
- Tingley D, Yamamoto T, Hirose K, Keele L, Imai K. Mediation: R package for causal mediation analysis. *J Stat Softw* 2014; 59: 1–38.
- Townshend JM, Duka T. Mixed emotions: alcoholics' impairments in the recognition of specific emotional facial expressions. *Neuropsychologia* 2003; 41: 773–82.
- Trick L, Kempton MJ, Williams SCR, Duka T. Impaired fear recognition and attentional set-shifting is associated with brain structural changes in alcoholic patients. *Addict Biol* 2014; 19: 1041–54.
- Tsai G, Coyle JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med* 1998; 49: 173–84.
- Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In: L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage. Solal, Marseille; 2004. p. 25–42.
- Villafuerte G, Miguel-Puga A, Murillo Rodríguez E, Machado S, Manjarrez E, Arias-Carrión O. Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: a systematic review. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 1–15.
- Wechsler D. WAIS-III administration and scoring manual. Psychological Corporation, San Antonio, TX; 1997.
- Wiers CE, Gawron CK, Gröpper S, Spengler S, Stuke H, Lindenmeyer J, et al. Decreased gray matter volume in inferior frontal gyrus is related to stop-signal task performance in alcohol-dependent patients. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2015; 233: 125–30.
- Yang X, Tian F, Zhang H, Zeng J, Chen T, Wang S, et al. Cortical and subcortical gray matter shrinkage in alcohol-use disorders: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 66: 92–103.
- Zahr NM, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Perspectives on fronto-fugal circuitry from human imaging of alcohol use disorders. *Neuropharmacology* 2017; 122: 189–200.
- Zahr NM, Sullivan EV. Translational studies of alcoholism: bridging the gap. *Alcohol Res Health* 2008; 31: 215–30.
- Zinn S, Stein R, Swartzwelder HS. Executive functioning early in abstinence from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1338–46.

### **Titre : Relations entre cognition, sommeil et qualité de vie dans le trouble de l'usage d'alcool.**

Le trouble de l'usage d'alcool (TUAL) se caractérise par des atteintes cognitives et cérébrales très variables d'un patient à l'autre, auxquelles s'ajoutent très fréquemment des troubles du sommeil qui augmentent le risque de reprise de consommations d'alcool. S'il est bien établi que le sommeil contribue au fonctionnement cognitif, son implication comme facteur explicatif des atteintes cognitives et cérébrales reste à ce jour très peu documentée dans le TUAL. Par ailleurs, les patients TUAL rapportent une faible qualité de vie liée à la santé (QDV), laquelle représente également un risque de rechute. La QDV est une notion très pertinente d'un point de vue clinique puisqu'elle peut être le reflet de l'efficacité d'une thérapeutique. Par conséquent, étudier ses déterminants devrait être une priorité. Le premier objectif de cette thèse était d'examiner le rôle des troubles du sommeil dans l'hétérogénéité des atteintes cognitives et cérébrales des patients TUAL. Le second objectif était d'identifier les déterminants de la QDV en incluant des données cognitives, cliniques, démographiques et de sommeil. Enfin, le troisième objectif était d'investiguer les substrats cérébraux de la QDV dans cette pathologie. Nous avons ainsi souligné, dans une revue narrative, que les troubles du sommeil sont fréquents et persistent tout au long de la prise en charge des patients TUAL. Ils semblent également contribuer à l'hétérogénéité des atteintes cognitives et cérébrales. Dans un premier travail expérimental, nous avons montré l'impact de la consommation chronique et excessive d'alcool sur la QDV des patients et le rôle de l'impulsivité et de l'anxiété comme déterminants de la QDV. Notre second travail expérimental a mis en évidence les régions cérébrales dont l'intégrité est liée à la QDV des patients TUAL. Ce travail souligne le rôle des noyaux caudés bilatéraux, de l'hippocampe droit, du stratum sagittal, du cingulum, des pédoncules cérébelleux moyens et du fornix. Ces résultats montrent la nécessité de prendre en considération les troubles du sommeil, l'impulsivité et l'anxiété afin d'optimiser la prise en charge des patients.

---

### **Title : Relationships between cognition, sleep and quality of life in alcohol use disorder.**

Alcohol use disorder (AUD) is characterized by cognitive impairment and brain abnormalities that vary greatly from one patient to another. AUD is also frequently accompanied by sleep disturbances that increase the risk of relapse. Although it is well established that sleep contributes to an efficient cognitive functioning, its involvement as a factor predicting cognitive and brain alterations remains poorly documented in AUD. AUD patients are also characterized by a poor health-related quality of life (HRQoL), which also represents a significant risk of relapse. HRQoL is a very relevant concept from a clinical point of view as it can reflect the effectiveness of a therapy. Therefore, studying its determinants should be a priority. The first objective of this thesis was to examine the role of sleep disturbances in the heterogeneity of cognitive and brain alterations in AUD patients. The second objective was to investigate the determinants of HRQoL, including cognitive, clinical, and demographical and sleep measures. The third objective was to explore the neural substrates of HRQoL in AUD. We highlighted, in a narrative review, that sleep disturbances are frequent and persistent even after detoxification. In addition, they contribute to the heterogeneity of cognitive and brain alterations. In a first experimental study, we showed the impact of chronic and excessive alcohol consumption on the HRQoL of AUD patients. In addition, impulsivity and anxiety were the only determinants of HRQoL. A second experimental work revealed that the integrity of some brain regions is closely related to HRQoL in AUD patients, especially the bilateral caudate nuclei, the right hippocampus, the sagittal stratum, the cingulate, the middle cerebellar peduncles and the fornix. These results highlight the relevance of considering sleep, impulsivity and anxiety in the treatment and management of AUD patients.

---

**Mots clés :** Sommeil, Trouble de l'usage d'alcool, Qualité de vie liée à la santé, Cognition, Impulsivité, Neuroimagerie

**Keywords :** Sleep, Alcohol use disorder, Health-related quality of life, Cognition, Impulsivity, Neuroimaging

---

**Discipline :** Psychologie

---

**Laboratoire :** Unité INSERM-EPHE-Unicaen U1077 « Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine », GIP Cycleron, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex.