



HAL
open science

Évolution des troubles cognitifs au cours du sevrage dans l'alcoolodépendance : revue systématique de la littérature

Bernard Angerville

► **To cite this version:**

Bernard Angerville. Évolution des troubles cognitifs au cours du sevrage dans l'alcoolodépendance : revue systématique de la littérature. *Psychiatrie et santé mentale*. 2018. dumas-02098641

HAL Id: dumas-02098641

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02098641>

Submitted on 12 Apr 2019

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE FACULTE DE
MEDECINE

Année 2018

N° de thèse : 2018-121

**ÉVOLUTION DES TROUBLES COGNITIFS AU COURS
DU SEVRAGE DANS L'ALCOOLODEPENDANCE :
REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE**

Thèse présentée et soutenue publiquement le

26 septembre 2018

Pour obtenir le diplôme d'État de

Docteur en Médecine

Diplôme d'Études Spécialisées de Psychiatrie

Par

Monsieur ANGERVILLE Bernard

Née le 02 Novembre 1988 à Trinité et Tobago

PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILLE

JUGES

Monsieur le Professeur Éric NGUYEN-KHAC

Monsieur le Professeur Jean-Michel MACRON

Monsieur le Professeur Mickael NAASSILA

Madame le Docteur Émilie BOUREL-PONCHEL

DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

REMERCIEMENTS :

A mon Président du jury

Monsieur le **Professeur Jean-Marc GUILÉ**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédopsychiatrie)
Coordonnateur régional du DES de psychiatrie, Université de Picardie Jules Verne (UPJV)

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant ce jury. Vous m'avez chaleureusement accueilli à mes débuts et accompagné par la grande qualité de votre enseignement tout au long de mon parcours. Veuillez recevoir mes remerciements et l'expression de mon profond respect.

A mes juges et directeur de thèse,

Monsieur le **Professeur NGUYEN-KHAC Éric**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Hépatogastroentérologue)
Chef du Service d'Hépatogastroentérologie
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, veuillez recevoir mes profondes considérations.

Monsieur le **Professeur MACRON Jean-Michel**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Physiologie)
Chef du Service Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux
Pôle Autonomie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, soyez assuré de ma profonde gratitude.

Monsieur le **Professeur DERVAUX Alain**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Psychiatrie Adulte – Addictologie)

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, et d'avoir impulsé mes travaux durant mon parcours de formation, Recevez là, ma profonde gratitude et mon éternelle considération.

Monsieur le Professeur Mickaël NAASSILA

Professeur des Universités (Pharmacie)

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, Veuillez recevoir mes humbles remerciements et ma vive reconnaissance.

Madame le Docteur Émilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Exploration fonctionnelle du système nerveux

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de donner votre point de vue sur ce travail et vous remercie pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

Remerciements personnels

À mon épouse, Aurélie pour ton amour et ton soutien en toutes circonstances, rien n'aurait été possible sans toi.

A mes parents je vous dédie ce travail, aboutissement de toutes ces années d'études qui n'auraient pas été possible sans votre soutien infailible.

A mon frère Gilles, Merci pour tes encouragements, et de m'avoir transmis ta passion inconditionnelle pour « La connaissance ».

A mes amis Gwennaël, rovy et Yannick qui depuis bientôt près de 30 ans, sont à mes côtés, j'espère vous garder près de moi encore longtemps.

À toute les équipes du SESAME et de l'antenne de psychiatrie et d'addictologie, nos échanges réguliers ont été une source d'inspiration intarissable. Merci pour votre patience et votre dévouement.

A Chloé, Nadia, Alexandre, Harmony, Valérie, Sandra, Marc et Samir, mes compagnons de route durant notre internat, je vous remercie de votre soutien infailible

Aux médecins qui ont contribué à ma formation durant toutes ces années et m'ont transmis l'amour du métier.

En mémoire de Dr CHECKMODINE Paul, 1er psychiatre de l'histoire de la Guadeloupe, qui m'a ouvert son service dès le début et m'a transmis sa passion. J'espère faire perdurer cet héritage.

Au Docteur PELIS-SEJOR Simone qui n'a eu de cesse depuis mes débuts de m'encourager et de me montrer le chemin. Merci pour tout.

Au Docteur olivier BOITARD qui a su m'épauler à mes débuts en tant qu'interne.

Au Docteur Marie-Cécile BRALET, merci pour votre rigueur et votre expertise, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

Au Docteur HASSAINE, merci pour tout ce que vous avez pu m'apporter durant ma formation.

Au Docteur Sébastien GARNY DE LA RIVIERE, merci d'être un exemple d'abnégation pour nous tous.

Aux Docteurs Agnès JEANSON et Wolfgang PERSYN, merci de m'avoir transmis vos connaissances et de m'avoir formé à ma future pratique.

Aux Docteur CHAPOY, Docteur NIESSEN et DR BLONDIAUX, recevez ici toute ma gratitude pour nos échanges riches sur le plan clinique.

LISTE DES ABREVIATIONS:

AUDIT: Alcohol Use Disorders Test

BEARNI: Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairment

DSM: Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders

MCT : Mémoire à Court Terme

MLT : Mémoire à Long Terme

MMSE: Mini-Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis

SAF : Syndrome d'Alcoolisation Fœtal

TUAL : Troubles de l'Usage d'Alcool

BDNF : Brain derived neurotrophic factor

SFA : Syndrome d'alcoolisation fœtale

ANOVA : Analyse de variance

NAA/Cr : N-Acetyl-Aspartate / créatine

HAS : Haute autorité de santé

Table des matières

A.	INTRODUCTION.....	9
1.	TROUBLES COGNITIFS INDUITS PAR LA CONSOMMATION EXCESSIVE D’ALCOOL.....	9
1.1	<i>Troubles d’usage liés à l’alcool : définition.....</i>	<i>9</i>
1.2	<i>Étiologies des troubles cognitifs liés à l’alcool.....</i>	<i>11</i>
1.2.1	Toxicité directe.....	11
1.2.2	Toxicité indirecte.....	12
1.2.2.1	Encéphalopathie de Gayet-Wernicke.....	12
1.2.2.2	Syndrome de korsakoff.....	12
1.3	<i>Troubles cognitifs liés à l’alcool.....</i>	<i>13</i>
1.3.1	Fonctions exécutives.....	13
1.3.2	Mémoire.....	14
1.3.3	Capacité visuo-spatiale.....	15
1.3.4	Attention et biais attentionnel.....	15
1.3.5	Métamémoire.....	16
1.3.6	Cognitions sociales et processus émotionnels.....	16
1.4	<i>Facteurs favorisant les troubles cognitifs liés à l’alcool.....</i>	<i>17</i>
1.4.1	Antécédents familiaux d’alcoolodépendance.....	17
1.4.2	Syndrome d’alcoolisation fœtale.....	18
1.4.3	Précocité du début de la consommation d’alcool.....	18
1.4.4	Effets dose.....	19
1.4.5	Troubles métaboliques.....	19
1.4.6	Mode de consommation – binge-drinking.....	19
1.4.7	Comorbidités psychiatriques.....	20
1.4.8	Facteurs socio-culturels.....	21
1.5	<i>Outils d’évaluation et de dépistage.....</i>	<i>22</i>
1.5.1	Pratique clinique quotidienne.....	22
1.5.1.1	MoCA.....	22
1.5.1.2	BEARNI.....	23
1.5.2	Outils neuropsychologiques.....	24
1.6	<i>Conséquences des troubles cognitifs sur la prise en charge.....</i>	<i>25</i>
1.7	<i>Évolution des troubles cognitifs à long et moyen terme.....</i>	<i>27</i>
2.	HYPOTHESE.....	28
3.	OBJECTIF.....	28
B.	METHODOLOGIE.....	29
1.	RECHERCHE DE DONNEES.....	29
2.	SELECTION.....	29
C.	RESULTATS : ÉVOLUTION DES TROUBLES COGNITIFS LIES A L’ALCOOL AU COURS DU SEVRAGE.....	31
1.	ÉTUDES OBSERVATIONNELLES NEUROPSYCHOLOGIQUES.....	31
2.	ÉTUDES EN NEUROIMAGERIE.....	33
D.	DISCUSSION.....	36
1.	LIMITES.....	37
1.1	<i>Puissance des études.....</i>	<i>37</i>
1.2	<i>Hétérogénéité des populations.....</i>	<i>38</i>
1.3	<i>Hétérogénéité des méthodes.....</i>	<i>39</i>
1.4	<i>Biais de population.....</i>	<i>40</i>

2. INFLUENCE DE LA RECUPERATION PRECOCE DES TROUBLES COGNITIFS SUR LES PRISES EN CHARGES DES PATIENTS ALCOOLODEPENDANTS APRES SEVRAGE	41
3. PERSPECTIVES D'AVENIR	43
E. CONCLUSION	45
F. REFERENCES	46
G. ANNEXES	52
ANNEXE 1 : LES TROUBLES DE L'USAGE D'ALCOOL, DSM-5	52
ANNEXE 2 – TEST DE STROOP	53
ANNEXE 3 – TEST DU TRACE	54
ANNEXE 4 – BEARNI	56
ANNEXE 5- MOCA	59
ANNEXE 6 – PRISMA STATEMENT	60
RÉSUMÉ.....	61

A. INTRODUCTION

1. Troubles cognitifs induits par la consommation excessive d'alcool

1.1 Troubles d'usage liés à l'alcool : définition

L'alcool est la substance psychoactive la plus consommée dans le monde et constitue un enjeu de santé majeur, responsable de près de 50 000 décès par an en France et de 3,3 millions de décès dans le monde chaque année (1). Selon l'OMS, l'usage nocif de l'alcool est un facteur étiologique dans plus de 200 maladies et traumatismes.

Des seuils ont été fixés pour définir le caractère nocif des consommations d'alcool. En France, on considère comme problématique une consommation de plus de 3 verres standards / jours chez l'homme et 2 verres standards / jour chez la femme, un verre standard correspondant à 10 grammes d'alcool pur. Des recommandations à venir établissent cette limite à 100 grammes par semaine (2). Ces effets nocifs sont liés donc à un mésusage de l'alcool, qu'on classe sur le plan nosographique, dans le champ des troubles d'usage liés à l'alcool (3).

Le trouble d'usage lié à l'alcool est défini, dans la 5^{ème} édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), comme un mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative. On le caractérise par la présence ou non d'au moins deux critères parmi une liste de 11, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois (Annexe 1). On notera l'apparition de la notion de Craving ou envie intense de consommer le produit, parmi cette liste dans la dernière édition de ce manuel. Dans le DSM-5, le trouble se caractérise par une gradation en fonction de son intensité, pouvant aller d'un trouble léger jusqu'à un tableau sévère.

Les troubles d'usage liés à l'alcool défini dans le DSM-5, correspondent dans la classification internationale (CIM) aux notions d'abus ou de dépendance, classification qui d'ailleurs sert de référence dans les établissements de santé. Dans sa 10^{ème} édition, la CIM définit la dépendance à l'alcool comme étant un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif vis-à-vis des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance correspond à un désir (souvent

puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit) (4). Ce sont en définitif ces patients qui consultent en majorité, et qui sont le plus demandeurs de soins.

D'après un rapport OMS, en France, 4,7 % des hommes et 2,9 % des femmes âgées de plus de 15 ans remplissaient en 2010 les critères CIM-10 d'alcoolodépendance dans les 12 mois précédents l'étude (5). En Europe, ces troubles touchent plus de 4 % de la population sur 12 mois et ont des conséquences médico-sociales importantes(6).

Différents outils diagnostics sont à la disposition du clinicien pour établir le diagnostic en pratique courante. Le premier est l'AUDIT (*Alcohol use disorders test*), qui est un auto-questionnaire composé de 10 items avec au final un score sur 40 (7). Les autres tests plus couramment utilisés sont le FACE (*Fast alcohol consumption evaluation*) ou le DETA (*Diminuer Entourage Trop Alcool*), utiles au quotidien, car ils peuvent se réaliser très rapidement en cabinet de ville.

Une fois la consommation problématique identifiée, le soignant se doit de prendre en charge les répercussions cliniques de ce trouble, tant sur le plan somatique que psychiatrique. Les troubles cognitifs notamment, engendrés par l'alcool attirent de plus en plus l'attention des cliniciens, d'autant plus que ce trouble est présent chez 80% des patients alcoolodépendants (8).

1.2 Étiologies des troubles cognitifs liés à l'alcool

L'usage répété et chronique d'alcool présente une toxicité directe, mais aussi indirecte notamment par carence en vitamine B1 (9). Les anomalies cérébrales élémentaires liées aux troubles cognitifs sont les conséquences de l'action directe de l'alcool sur le tissu cérébral, mais aussi par la déstabilisation de l'homéostasie générale qui peut générer des troubles neuropsychologiques.

1.2.1 Toxicité directe

Les études en imagerie cérébrale ont mis en évidence une réduction de volume de substance grise chez les patients alcoolodépendants et notamment au sein des régions frontales dorso-latérales et ventro-médianes, et des structures sous-corticales (hippocampe, thalamus, corps mamillaires, noyau caudé et putamen) (10). Ces altérations structurales vont avoir un retentissement fonctionnel au travers de l'atteinte de systèmes cérébraux notamment du circuit fronto-cérébelleux et du circuit de *Papez*.

Le circuit fronto-cérébelleux comprend le cortex frontal, le thalamus, le pont et le cervelet. Il est composé d'une boucle motrice (permettant le contrôle de la marche et de l'équilibre) et d'une boucle exécutive (responsable du fonctionnement exécutif et particulièrement de la mémoire de travail et de la flexibilité mentale).

Le circuit de *Papez* comprend le cortex cingulaire, le thalamus, l'hippocampe et les corps mamillaires. Il est impliqué dans la formation de nouveaux souvenirs en mémoire épisodique. Les nœuds de substance grise de ces circuits mais aussi leurs interconnexions de fibres de substance blanche sont altérés par la consommation chronique et excessive d'alcool (11).

1.2.2 Toxicité indirecte

La toxicité indirecte est liée à un phénomène de carence en thiamine chez l'alcoolodépendant. En effet le déficit en vitamine B1 peut être secondaire à une carence d'apport, à une diminution de l'absorption intestinale, mais aussi à des altérations du stockage de la thiamine au niveau hépatique en cas de maladie alcoolique du foie ou des altérations de son métabolisme par déficience enzymatique (9). Cette carence vitaminique aura pour conséquence l'installation progressive de deux formes de tableaux cliniques : Le syndrome de Gayet-Wernicke et le syndrome de Korsakoff.

1.2.2.1 Encéphalopathie de Gayet-Wernicke

Décrite par Wernicke en 1881, elle survient chez des patients alcoolodépendants présentant des troubles digestifs (vomissements) et un déséquilibre nutritionnel important (perte d'appétit, perte de poids), responsables de carences d'apport et d'absorption. Elle est caractérisée par une « triade » : Confusion (80% des cas), ataxie (20-25% des cas) et troubles oculaires (30 % des cas) dont la constance varie d'un sujet à un autre et provoque des difficultés diagnostiques. En effet uniquement 8 à 16% des patients présentent la totalité du tableau clinique. L'absence de prise en charge adaptée (supplémentation vitaminique, par thiamine) peut entraîner un coma et la mort(9) .

1.2.2.2 Syndrome de korsakoff

Dans la continuité de l'encéphalopathie de Gayet et Wernicke, et dans le cas d'une absence de traitement adapté, on peut observer une aggravation du tableau clinique avec l'installation définitive d'un syndrome de Korsakoff. Décrit en 1889, le tableau est dominé par un syndrome amnésique sévère avec une amnésie antérograde et une amnésie rétrograde. Néanmoins la répétition immédiate des informations est conservée .

1.3 Troubles cognitifs liés à l'alcool

Les troubles cognitifs liés à l'alcool constituent une entité regroupant toutes les atteintes neurocognitives retrouvées chez les patients alcoolodépendants. Il existe différentes présentations cliniques, constituant ainsi un groupe nosographique hétérogène, associant de façon variable des troubles moteurs en général discrets (motricité, équilibre), un dysfonctionnement exécutif, des troubles de la mémoire auxquels s'ajoutent des désordres émotionnels et des troubles de la cognition sociale (8).

1.3.1 Fonctions exécutives

Cette dimension cognitive peut être définie comme étant l'ensemble des fonctions permettant l'adaptation du sujet face à des situations nouvelles en suppléance d'actions routinières. Ces fonctions sont localisées principalement dans les lobes frontaux, particulièrement des régions préfrontales. On peut distinguer différentes catégories de fonctions exécutives notamment la planification, l'inhibition et la flexibilité ou encore la vitesse de traitement, les stratégies de recherche en mémoire, la prise de décision ou la déduction de règles opératoires (12).

- La planification correspond à la capacité d'élaborer et de coordonner mentalement une séquence d'actions permettant l'atteinte d'un but. En anticipant, elle permet de guider les choix actuels en tenant compte des événements futurs possibles ou probables (8).
- « La flexibilité cognitive renvoie à la capacité à réorienter les contenus de la pensée et l'action afin d'être à même de percevoir, de traiter et de réagir aux situations de différentes manières ». La flexibilité permet au sujet de modifier le cours de sa pensée ainsi que son comportement face à des changements environnementaux dans un but d'adaptation.

En pratique, un manque de flexibilité se manifeste par un manque de souplesse mentale (13).

- L'inhibition renvoie à la capacité d'empêcher une réponse habituelle forte ou de résister à l'interférence déclenchée par une situation (14).

Leur atteinte dans les troubles d'usage lié à l'alcool se manifeste essentiellement par une atteinte de la vitesse de traitement , une atteinte de l'inhibition, de la flexibilité , de la prise de décision et de la planification (15). Ainsi, 43% des patients souffrant de troubles d'usage liés à l'alcool hospitalisés pour sevrage présentent une atteinte globale des fonctions exécutives (8).

Ces atteintes requièrent une attention particulière compte tenu de leur retentissement sur le parcours de soin du patient. Un déficit de planification mentale entrainerait des difficultés pour le patient à repérer les situations à risque de rechute et à anticiper leur propre réaction. Un déficit des processus d'inhibition peut quant à lui provoquer des difficultés à résister à une envie d'alcool et à contrôler leur comportement dans les situations à risque de consommation, par exemple : refuser un verre d'alcool (16).

Un manque de flexibilité se manifeste par la répétition d'une action même si elle est inadaptée à la situation et quelles que soient les conséquences (16).

L'atteinte de la capacité de jugement ou de prise de décision chez le patient alcoolodépendant pourrait altérer la balance décisionnelle à l'œuvre dans le parcours motivationnel vers l'abstinence (17).

1.3.2 Mémoire

Différents modèles de compréhension des processus mnésiques ont été proposés au cours des années, pour arriver ce jour à un consensus. En effet on peut séparer la mémoire en deux entités distinctes :

- La mémoire de travail (décrite par Bradley en 1974) qui permet le stockage à court terme et la manipulation de l'information nécessaire pour des tâches cognitives complexes telles que la compréhension, l'apprentissage et le raisonnement linguistique.
- Et la mémoire à long terme (MLT) : faisant intervenir trois mécanismes : encodage, stockage et rappel d'information. Elle se subdiviserait en deux catégories (Tulving 1972) : la mémoire implicite ou procédurale et la mémoire explicite ou épisodique qui nécessite une référence consciente au souvenir.

Leur atteinte dans l'alcoolodépendance est marquée par le dysfonctionnement de la mémoire épisodique qui se traduit par une diminution des capacités d'apprentissage verbal et non verbal, des troubles de l'encodage et de la récupération, un déficit de la mémoire du contexte spatio-temporel d'acquisition ou encore une altération du niveau de conscience lié au souvenir (18). L'absence de motivation au changement chez certains patients pourrait s'expliquer par des difficultés à se remémorer précisément les répercussions négatives du comportement en général ou d'une situation en particulier (19).

1.3.3 Capacité visuo-spatiale

La capacité visuo-spatiale, représente une des atteintes cognitives fréquemment rencontrée dans les prises en charge en addictologie. Ces déficits visuo-spatiaux sont objectivables grâce à des épreuves comme les figures enchevêtrées ou la copie de la figure complexe de Rey (20).

1.3.4 Attention et biais attentionnel

L'attention peut être définie comme une fonction cognitive permettant à un individu d'intégrer et de transmettre une information en faisant abstraction d'éléments de son environnement non contributifs (21). Il existe deux composantes attentionnelles : l'attention sélective permettant d'inhiber les informations inutiles, en résistant aux interférences qu'elles peuvent produire ; et l'attention divisée permettant de partager son attention entre plusieurs activités pour la réalisation simultanée de plusieurs tâches. Dans l'alcoolodépendance, l'attention sélective est atteinte, on parle alors de biais attentionnel.

Les travaux de Field et Cox ont montré que chez les patients alcoolodépendants, les biais tendent à orienter l'attention de la personne vers les indices environnementaux liés à l'alcool, tels qu'une odeur d'alcool ou un lieu de vente de produits alcoolisés, une image publicitaire ce qui provoque une hausse du craving, pouvant conduire donc à la rechute (22). Les auteurs affirment que les indices associés à l'alcool sont liés à une valence appétitive acquise par un renforcement progressif au cours de la consommation d'alcool. Une fois que le sujet distingue

l'indice, il y aura une activation neuronale du circuit de la récompense qui aboutira dans certains cas au craving (22). Ces sujets vont présenter donc une plus grande réactivité et, une plus grande vulnérabilité face aux stimuli liés à l'alcool les conduisant ainsi vers une recherche quasi impulsive de consommation du produit.

Les biais attentionnels semblent se retrouver aussi bien chez des « light drinkers » ou consommateurs occasionnels que chez des consommateurs dépendants et sont proportionnels à la consommation d'alcool. En effet, plus la consommation d'alcool est élevée, plus les biais attentionnels sont importants et favoriseraient ainsi la rechute (23). Ces biais ont été objectivés par des mesures électrophysiologiques (24) , comportementales, mais également par des études d'imagerie fonctionnelle où ils sont associés à des suractivations des zones méso-cortico-limbiques, frontales et temporales(25).

1.3.5 Métamémoire

Ces troubles neuropsychologiques chez les patients alcoolodépendants se manifesteraient par une surestimation de leurs performances mnésiques. Cette conscience limitée des difficultés, retrouvée chez certains patients se rapproche du concept psychopathologique de déni ou encore une forme mineure de l'anosognosie observée dans le tableau clinique du syndrome de Korsakoff(19). Cette surestimation cognitive peut être rapprochée de la tendance des patients alcoolodépendants à nier l'existence de leur maladie et à minimiser les difficultés physiques, psychologiques et sociales engendrées par leur alcoolisation chronique (19).

1.3.6 Cognitions sociales et processus émotionnels

Les patients alcoolodépendants pourraient présenter un déficit d'empathie pouvant se traduire par un déficit de la capacité à comprendre les perspectives d'autrui, à interpréter correctement et à répondre de façon adaptée aux affects, sentiments ou pensées qu'ils expriment (26). Il existe également des difficultés de traitement des informations émotionnelles faciales mais aussi au niveau postural. Ces patients alcoolodépendants auraient besoin de plus d'intensité émotionnelle pour identifier correctement l'émotion exprimée. Ces anomalies persistent avec une intensité moindre après abstinence à moyen terme (27).

Cette incapacité à reconnaître les émotions faciales entraînent des difficultés dans les relations interpersonnelles de ces patients. Le déficit des traitements émotionnels dans l'alcoolodépendance est donc bien établi, de même que son rôle dans la rechute(28).

D'autres études ont évalué le concept de théorie de l'esprit qui correspond au processus cognitif permettant de théoriser un état d'esprit (intention, désir, jeu, connaissance) se rapportant à l'autre ou à une projection de soi-même. Il a été décrit des déficits en théorie de l'esprit chez les patients alcoolodépendants, c'est-à-dire l'incapacité à comprendre les sentiments d'une autre personne au sujet d'évènements extérieurs, l'incapacité à appréhender comment une autre personne comprend et interprète les sentiments ou actions d'une tierce personne, ainsi que des difficultés à identifier ses propres sentiments ou les sentiments ou pensées d'autrui (29).

L'Alexithymie est un terme introduit par Sifneos en 1973 pour décrire, initialement chez les patients souffrant de troubles psychosomatiques, leur incapacité pour reconnaître et exprimer les émotions. Depuis 1973, L'Alexithymie a été décrite chez les patients alcoolodépendants, phénomène dont la prévalence est élevée .Ce trouble est d'autant plus sévère que la quantité et la fréquence des alcoolisations sont élevées, que les troubles exécutifs sont sévères et que les symptômes dépressifs sont importants (30).

1.4 Facteurs favorisant les troubles cognitifs liés à l'alcool

En dehors de ces différents tableaux présentés ci-dessus l'expression clinique des atteintes associées à l'usage chronique d'alcool, est liée à différents facteurs dépendants et indépendants.

1.4.1 Antécédents familiaux d'alcoolodépendance

Les antécédents familiaux d'alcoolodépendance auraient un impact sur la structure même du cerveau de l'individu. On retrouve une altération de certains circuits cérébraux notamment en rapport avec la prise de décision, la mémoire de travail, et les fonctions d'inhibition. Ces altérations sont à l'origine d'une plus grande vulnérabilité pour l'alcool, et d'une prédisposition à développer une alcoolodépendance (31).

1.4.2 Syndrome d'alcoolisation fœtale

Caractérisé par des malformations, un retard de croissance et des atteintes du système nerveux central, ce syndrome représente un facteur de risque connu d'alcoolodépendance ultérieure. Les troubles cognitifs retrouvés sont le plus souvent des anomalies de la mémoire à court terme, de la mémoire de travail, de l'attention, de la visualisation spatiale, et des fonctions exécutives(32).

1.4.3 Précocité du début de la consommation d'alcool

Comparé à l'adulte, la consommation d'alcool chez l'adolescent, notamment l'intoxication massive, exerce des effets neurotoxiques plus prononcés sur le cerveau, aussi bien au niveau structural (par exemple sur la génération de nouveaux neurones) que fonctionnel, ce qui se traduit par une plus grande interférence avec les fonctions cognitives (apprentissage/mémoire). Les déficits observés à moyen terme sont proportionnels à la quantité d'alcool consommée (33). Les jeunes sont moins sensibles aux effets « négatifs » de l'alcool (hypnose, hypothermie, incoordination motrice...) mais plus réceptifs aux effets ressentis comme « positifs » (désinhibition, facilitation des interactions sociales...). Ce qui pourrait être un risque dans le maintien d'une consommation.

En ce qui concerne le lien entre la consommation excessive d'alcool pendant l'adolescence et la dépendance à l'alcool pendant l'âge adulte, *Hermens et al.* (2013)(34) ont retrouvé que les mêmes zones (régions frontales et temporales) pourraient être affectées dans les deux états et qu'il pourrait exister une continuité entre les déficiences cérébrales présentées par les binge drinkers adolescents et celles observées dans la dépendance à l'alcool à l'âge adulte.

1.4.4 Effets-dose

Une étude longitudinale récente (*Topiwala et al.*) a montré que les troubles cognitifs induits par la consommation régulière d'alcool étaient dose-dépendants. D'après cette étude, ils surviennent même à des doses modérées : la consommation d'alcool, inférieure à 140 g/semaine chez les femmes et à 210 g/semaine chez l'homme selon les critères de l'OMS, entraînerait une augmentation du risque de déclin cognitif et trois fois plus de risque d'atrophie de l'hippocampe droit (35). Chez les sujets sains la relation effets-dose n'est pas linéaire (36). L'hypothèse d'une possible protection cognitive pour des petites doses d'alcool consommées, a été écartée dans une large étude (N = 486) longitudinale suédoise, ayant recherché grâce au MMSE la présence de troubles cognitifs après 25 ans de consommation (37).

1.4.5 Troubles métaboliques

Certains facteurs physiologiques et biologiques exercent une influence sur la cognition des patients alcoolodépendants. Une altération du métabolisme de la thiamine est associée à un risque de trouble de la mémoire verbale épisodique, une fibrose hépatique peut être liée à un risque de troubles exécutifs et d'ataxie, ainsi que la malnutrition aggravant ces différents tableaux. Toutes ces données expliquent l'hétérogénéité des présentations neuropsychologiques des patients alcoolodépendants (38).

1.4.6 Mode de consommation – binge-drinking

L'alcoolisation paroxystique intermittente ou binge drinking est un mode de consommation excessif de boissons alcoolisées sur une courte période de temps, par épisodes ponctuels ou répétés. Il est défini par une consommation de cinq verres ou plus chez l'homme ou de quatre verres ou plus chez la femme sur une durée de 2 heures par occasion (39). Ce mode de consommation touche principalement une population de jeunes étudiants, et tend à se propager vers (les) différentes catégories sociales.

Les périodes de sevrage répétées généralement observées dans les consommations de type binge-drinking pourraient être fortement néfastes pour le cerveau, notamment pour les fonctions cognitives (40). La quantité d'alcool consommée pendant l'adolescence semble

avoir un impact négatif sur l'apprentissage et la mémoire verbale de manière dose-dépendante, avec une atteinte plus importante chez les consommateurs de type binge drinking extrêmes (> 10 verres par occasion) (41).

On observe dans la plupart des études une atteinte du volume global cérébral, notamment au niveau du cortex préfrontal, de l'hippocampe et de l'amygdale chez ce type de consommateurs. Ces atteintes structurelles sont liées à une performance neurocognitive plus faible sur les tests d'attention, de mémoire de travail, de fonctionnement spatial, de mémoire verbale et visuelle et sur le fonctionnement exécutif (42), avec notamment une atteinte plus importante des fonctions exécutives et de la mémoire verbale chez les jeunes consommateurs (43). Il a également été montré que les binge drinkers, par rapport aux buveurs légers, présentent un biais attentionnel pour l'alcool (44). L'existence de ce biais pourrait favoriser l'extension et le maintien des habitudes de consommation excessive d'alcool.

1.4.7 Comorbidités psychiatriques

Les troubles psychiatriques sont fréquents chez les sujets alcoolodépendants, comme l'ont montré de nombreuses études épidémiologiques cliniques et en population générale. Ces études, en particulier l'étude *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC) (n = 43 000), ont souligné que par rapport à la population générale (45) :

- Les troubles psychiatriques étaient plus fréquents chez les patients alcoolodépendants
- L'alcoolodépendance était plus fréquente chez les sujets présentant des troubles psychiatriques.

Les patients alcoolodépendants présentant des comorbidités psychiatriques sont caractérisés par de nombreuses intrications entre symptômes dus à l'alcoolodépendance et symptômes liés aux troubles psychiatriques, notamment dans le champ des troubles cognitifs (46). Parmi ces troubles on peut citer :

- La dépression qui peut être primaire ou secondaire à un éthylisme chronique. Avec une prévalence plus élevée chez les alcoolodépendants que dans la population générale (45). La présence d'éléments dépressifs serait un facteur prédictif (p = 0.009)

de l'observation de troubles cognitifs au MoCA, chez les patients souffrant de troubles d'usage liés à l'alcool sévère (47). Les troubles cognitifs retrouvés dans la dépression sont principalement les troubles exécutifs, les troubles de l'attention et les troubles de la mémoire (48).

- L'anxiété qui peut être primaire ou secondaire à une consommation chronique d'alcool. Il a été décrit qu'un quart des patients présentant une anxiété, développaient des troubles liés à la consommation d'alcool.
- Dans le trouble bipolaire la fréquence des troubles liés à l'usage d'alcool est d'environ 46%. Ce risque est plus important pour les sujets qui souffrent de trouble bipolaire de type II. On retrouve chez ces patients une atteinte des fonctions attentionnelles soutenues et du contrôle inhibiteur, de la mémoire verbale et des fonctions exécutives.
- Concernant les Troubles psychotiques, vingt à cinquante pour cent des patients schizophrènes remplissent les critères d'abus ou de dépendance à l'alcool. Il existe de nombreux troubles cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie (mémoire épisodique, mémoire de travail, fonctions exécutives, attention soutenue, mémoire sémantique, cognition sociale). Dans le cas où cette pathologie est associée à une consommation d'alcool, les troubles cognitifs sont aggravés, avec un impact fonctionnel sévère après l'âge de 40 ans.

1.4.8 Facteurs socio-culturels

L'environnement du patient alcoolodépendants joue un rôle certain dans l'évolution des troubles addictologiques. Il semblerait que plus les niveaux socio-culturels sont bas, représentés par un faible niveau d'études, plus le nombre de fonctions cognitives altérées est important (8).

1.5 Outils d'évaluation et de dépistage

Afin de monitorer l'évolution de ces troubles, il est important de faire usage d'outils d'évaluation standardisés.

1.5.1 Pratique clinique quotidienne

1.5.1.1 MoCA (Annexe 5)

Le premier outil reconnu pour le repérage des troubles cognitifs liés à l'alcool est le *Montreal cognitive assessment test* – MOCA test (50). Ce questionnaire a été initialement validé pour le repérage de troubles cognitifs modérés dans la démence liée à l'âge, en 10 minutes. Ce test d'une page est compartimenté en 8 sections explorant chacune une dimension de la cognition notamment :

- Les capacités visuospatiales (copie de cube, dessin de l'horloge),
- Les fonctions exécutives (TMT, série de lettres, similitudes, fluences lettre F)
- La mémoire de travail (empan droit et envers, comptage à rebours de sept en sept)
- La mémoire épisodique (encodage, rappel et reconnaissance de cinq mots), avec une indication sur le processus préférentiellement altéré (récupération ou stockage)

Il a montré de bonnes qualités métrologiques dans le repérage des troubles cognitifs chez les patients alcoolodépendants, comparativement au Mini mental State Examination – MMSE (51). Il présente une sensibilité de 87% à 90 % et une spécificité de 87 %. Cependant il ne détecte pas les atteintes discrètes chez des patients à haut niveau d'études.

Une part importante du score total (sur 30) est représentée par des fonctions cognitives non rapportées comme altérées dans l'alcoolodépendance : 6 points pour l'orientation spatio-temporelle, 3 points pour la dénomination d'images, 2 points pour le langage.

1.5.1.2 BEARNI (Annexe 4)

L'autre outil plus récemment utilisé est le BEARNI ou *brief evaluation of alcohol related neuropsychological impairments*. Il s'agit d'une échelle d'évaluation standardisée avec une sensibilité et une spécificité élevée pour le repérage des troubles cognitifs liés à l'alcool (52).

Il a été conçu pour permettre un dépistage rapide de ces troubles neuropsychologiques par des cliniciens non spécialisés en neuropsychologie. Sa passation nécessite peu de matériel (un chronomètre et un crayon) et dure environ 20 minutes. Il comporte 5 subtests évaluant la mémoire épisodique verbale, l'ataxie, la flexibilité cognitive spontanée, la mémoire de travail verbale et les capacités visuo-spatiales. Il fournit 7 scores : un pour chacun des subtests, un score total sur 30 points et un score total cognitif (excluant le subtest d'ataxie lorsque celui-ci ne peut pas être réalisé pour des questions médicales) sur 22 points. Le profil d'atteinte cognitif prend en compte le niveau d'étude du patient. Ainsi un patient ayant douze années d'études ou plus présenterait un trouble cognitif dit léger si le score total obtenu au BEARNI est compris entre 18 et 21, et un trouble dit modéré si le score total est inférieur ou égal à 17. Une personne ayant un niveau d'étude inférieur à douze années présenterait un trouble cognitif dit léger si le score obtenu total est compris entre 17 et 19, et présenterait un trouble dit modéré si le score total est inférieur ou égal à 16. Sa rapidité de passation (20 minutes) et sa facilité de cotation en font un outil de dépistage pouvant être utilisé par le personnel soignant non-psychologue (Annexe 4).

Le BEARNI présente une bonne sensibilité et une bonne précision diagnostique (dépassant les 80 % pour les scores totaux) dans le dépistage des patients présentant des troubles légers ou des troubles modérés à sévères. Néanmoins, sa faible spécificité pour les troubles légers (50 %) a pour conséquence de surestimer les troubles légers des patients. Ainsi, le résultat au BEARNI ne conduirait pas à manquer des patients déficitaires mais plutôt à référer à un psychologue des patients qui ne présenteraient pas de déficits neuropsychologiques à une batterie d'évaluation étendue. La standardisation de chacun des subtests offre la possibilité d'offrir un profil d'atteintes et ainsi, de pouvoir orienter le bilan neuropsychologique qui pourrait être proposé par la suite. Par ailleurs, chacun des subtests, normé sur une échelle allant de 0 à 5–8 points, permet d'apprécier la sévérité des troubles mais aussi leur possible amélioration après abstinence. Cette standardisation est donc un des points forts de l'outil

BEARNI. Il existe une version parallèle de BEARNI permettant de proposer une seconde fois l'outil en limitant l'effet pré-test.

Les travaux récents de l'équipe de recherche de *Perney et al.* se sont portés sur la comparaison de ses deux échelles, ont mis en évidence que malgré la haute sensibilité du BEARNI (100%) sa spécificité était faible, comparativement au MOCA qui présente une sensibilité plus faible (79%), mais avec une meilleure spécificité (65 %) (53).

1.5.2 Outils neuropsychologiques

Le plus souvent rencontrés dans la littérature, les outils neuropsychologiques non spécifiques aux troubles cognitifs induits par l'alcool, sont employés afin d'investiguer et de monitorer leur évolution au cours du temps. Voici une liste non exhaustive des outils d'évaluation les plus répandus évaluant les fonctions cognitives atteintes dans l'alcoolodépendance. (Tableau 1)

Tableau 1 – Tests Neuropsychologiques (52)

Mémoire épisodique verbale	CVLT ; Delis et al., 1988
Mémoire de travail	Empans verbal et visuel du MEM-III, Séquences lettres- chiffres du WAIS-III (test de wechsler)
Fonction exécutive - Flexibilité	Test du tracé (TMT Part B-Part A) (Annexe 3) Test de fluence Test de Stroop (Annexe 2) RFFT
Habilités visuo spatiales	ROCF (Figure de Rey)
Attention sélective	D2 cancellation test

CVLT, California Verbal Learning Test; TMT B-A, Trail Making Test Part A minus Part B; RFFT, Ruff Figural Fluency Test; ROCF, Rey–Osterrieth Complex Figure, WAI (Wechsler adult intelligence scale), MEM (Wechsler memory scale)

1.6 Conséquences des troubles cognitifs sur la prise en charge

L'intérêt clinique de l'évaluation des troubles cognitifs liés à l'alcool réside dans le rôle des différentes fonctions cognitives notamment dans le processus motivationnel (voir Figure 1). Il existe un impact délétère de ces troubles sur l'évolution du trouble addictif, en affectant notamment la motivation à changer de comportement vis à vis de l'alcool (49), ou encore en réduisant le bénéfice des prises en charge (Boudehent et al., 2012) (12). Elles peuvent constituer une véritable barrière au changement (modèle Prochaska et Di clemente), et entraver le processus motivationnel (Figure 1). En effet une altération de la mémoire et des fonctions exécutives est associée à une faible motivation chez les patients alcoolodépendants.

L'implication des troubles cognitifs dans la reprise des consommations, communément appelé « rechute » reste controversée. Ces éléments compromettent le maintien du contrat thérapeutique (abstinence ou réduction) et dans certains cas peuvent entraîner des adaptations de la vie quotidienne. Certaines études ont montré que les patients présentant les troubles cognitifs les plus graves étaient également ceux qui avaient le plus tendance à rechuter, alors que d'autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence ce lien. Par ailleurs, une étude a mis en évidence, que cette population éprouvait des difficultés à accéder aux soins (54).

Cependant il ne faudrait pas écarter d'autres facteurs prédictifs impliqués dans la rechute des patients tels que l'absence de support social et la présence d'un syndrome dépressif. En effet la proportion de patient ayant recours aux soins psychiatriques au cours de leur vie était plus faible chez les patients souffrant de troubles d'usage liés à l'alcool ainsi que ceux atteints de trouble de l'usage de substances. Paradoxalement quand ces patients présentaient des troubles dépressifs ou des troubles anxieux, ils accédaient plus facilement et plus longtemps aux soins, et cela quel que soit le trouble psychiatrique ou addictologique associé (55).

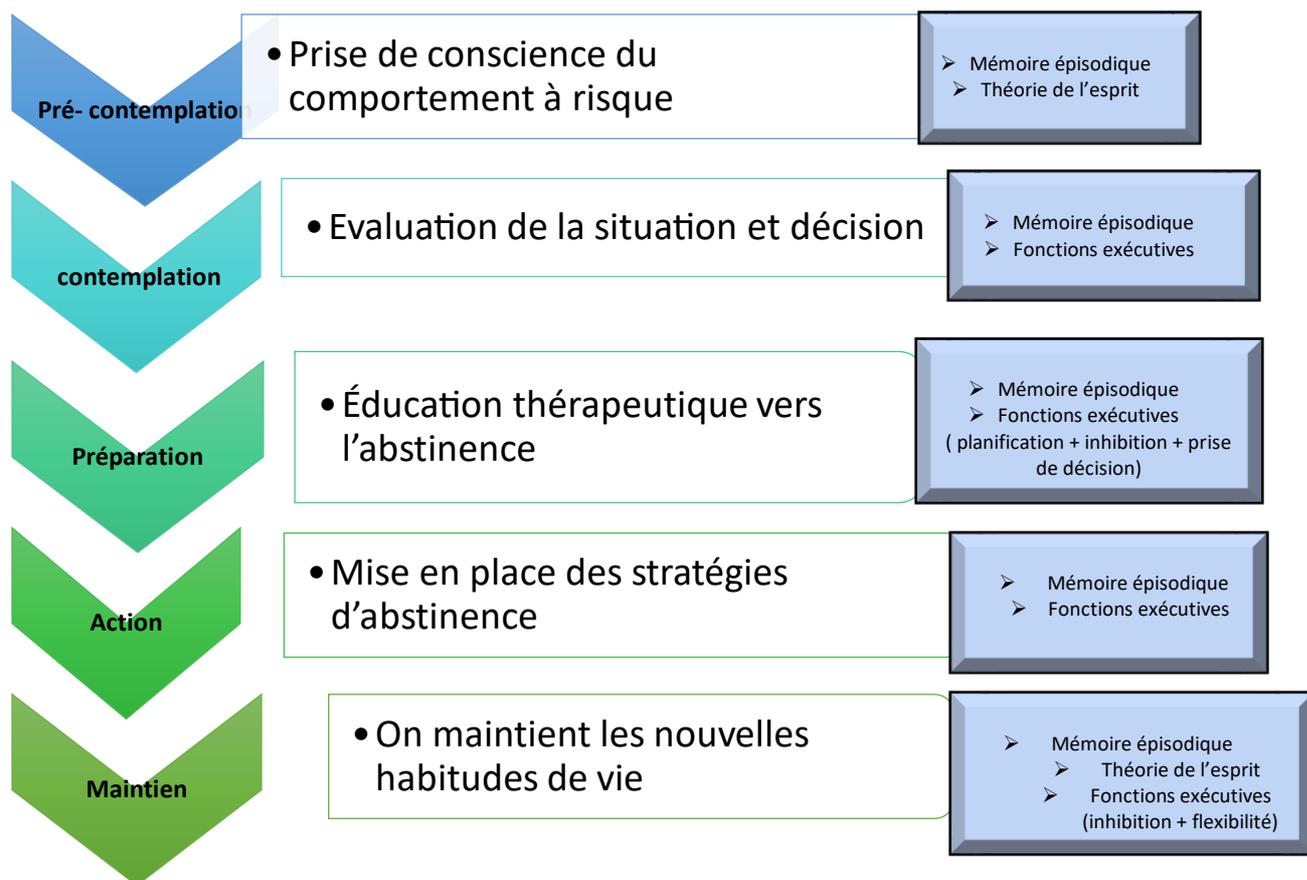


Figure 1 - Fonctions cognitives impliquées dans le processus Motivationnel

Inspiré de Boudehent 2012, Le Berre 2013

1.7 Évolution des troubles cognitifs à long et moyen terme

En dehors de situations extrêmes et irréversibles comme le syndrome de korsakoff, les troubles cognitifs induits par l'usage d'alcool sont susceptibles d'être réversibles dans un laps de temps plus ou moins important. L'amplitude de cette récupération est conditionnée par différents facteurs : l'âge (les patients les plus âgés récupérant plus lentement), l'intensité et la nature de l'atteinte initiale (49), les antécédents familiaux (56), mais aussi la répétition des sevrages (57).

Par exemple une amélioration de l'apprentissage verbal est observable à six semaines (58), l'analyse de stimuli visuels complexes nécessite un à deux mois , alors que les troubles exécutifs peuvent persister après deux ans d'abstinence (59)(60). Une période de six mois d'abstinence semble un temps suffisant et consensuel pour observer la réversibilité des troubles mnésiques et exécutifs modérés (61).

Les données d'imagerie cérébrale peuvent éclaircir la corrélation anatomique-fonctionnelle de l'évolution de ces troubles, notamment grâce à l'IRM. Ils mettent en évidence les variations des volumes des structures à la fois au cours des consommations d'alcool , mais aussi pendant les périodes d'abstinence (62).

2. Hypothèse

La durée de récupération cognitive reste un sujet débattu dans la littérature. Beaucoup d'études évaluent l'évolution des troubles cognitifs à moyen et long terme, mais très peu à court terme. Les premières études dans les années 1980 ont rapporté une amélioration significative après 2 à 4 semaines d'abstinence (63), alors que d'autres ne retrouvent aucune modification à 7 semaines (64).

Cette question constitue un enjeu clinique important. Le sevrage est souvent une opportunité pour le clinicien d'établir un bilan complet sur le plan psychiatrique, somatique, et d'évaluer les fonctions cognitives, afin de donner une orientation thérapeutique adaptée au patient. De plus, ce temps d'évaluation correspondant à la période de sevrage, est court. En effet, la durée d'hospitalisation moyenne pour cette indication en France est de 10 jours et aux États-Unis de 4 jours (65).

Les recommandations internationales, notamment britanniques et australiennes les plus récentes encouragent les cliniciens et les équipes à dépister et évaluer les troubles cognitifs chez les patients alcoolodépendants (66). Cependant aucune indication de temporalité, indiquant à quel moment il est opportun de réaliser ce repérage, n'a été transmise dans ces recommandations. Les recommandations de la Société française d'alcoologie (SFA) et de la Haute Autorité de Santé en France vont dans le sens d'une évaluation cognitive initiale (T1) à J7 d'abstinence et une réévaluation (T2) à 5 semaines d'abstinence. Cependant aucune étude n'a étayé cette supposition (67).

C'est pour cela que nous avons souhaité décrire l'évolution précoce de ces troubles cognitifs liés à l'alcool. Nous avons défini dans notre recherche bibliographique l'évolution des troubles cognitifs dans les 5 semaines après sevrage, période d'abstinence correspondante à la période recommandée par la SFA pour évaluer les troubles cognitifs.

3. Objectif

L'objectif était d'effectuer une revue systématique de la littérature sur l'évolution des troubles cognitifs dans les cinq semaines après sevrage d'alcool dans des populations de sujets alcoolodépendants.

B. METHODOLOGIE

1. Recherche de données

Une analyse systématique de la littérature a été réalisée , selon la méthodologie PRISMA (Annexe 6) (68), en utilisant les bases de données, MEDLINE, psychINFO, Google scholar et Clinical trial. L'algorithme de mots clés suivant a été utilisé : "Neurocognitive Disorders OR "Psychological Tests" AND "Alcohol-Related Disorders" OR "Drinking Behavior". La recherche était limitée aux articles publiés en anglais et en français dans des revues à comité de lecture. La liste des articles sélectionnés pour l'inclusion a été complétée par une recherche manuelle pour d'autres potentiels articles pertinents.

2. Sélection

Une sélection des articles à partir des titres a été réalisée (Screening). Les études ont été incluses si elles reportaient une évaluation neuropsychologique chez des patients présentant :

- Critères de dépendance DSM III- IV et CIM-10
- Critères de trouble d'usage lié à l'alcool grave, défini selon les DSM-5

Les études ont été incluses si elles comportaient un suivi longitudinal comprenant des évaluations cognitives initiales (T1) et des réévaluations à distance (T2) durant cinq semaines après début du sevrage, avec ou sans groupe contrôle. Les études devaient faire usage d'outils d'évaluations neuropsychologiques tels que le WAIS, MEM, CVLT ou test de stroop (Tableau 1) et d'échelle d'évaluation rapide tel que le MoCA, MMSE, BEARNI.

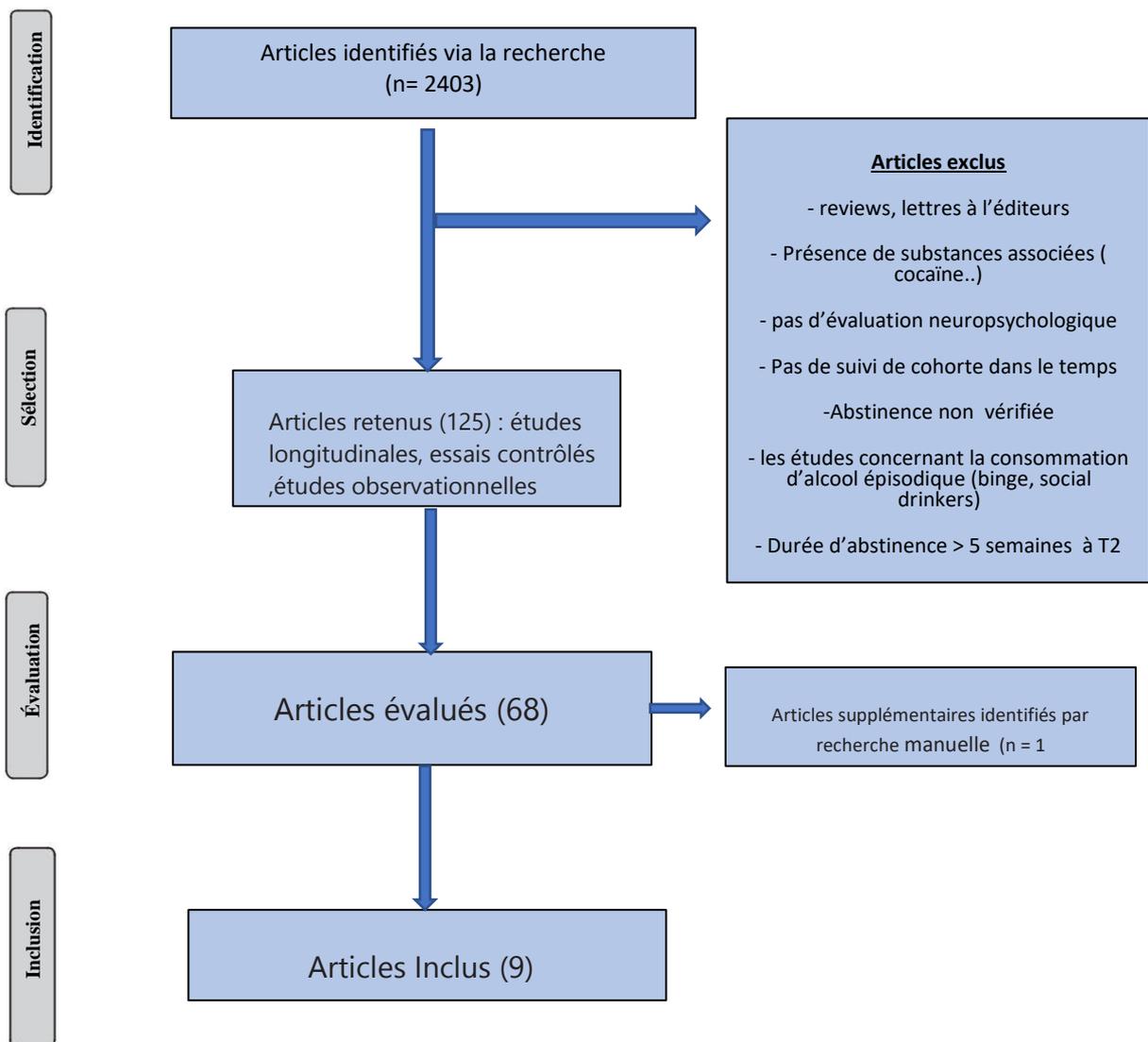
Une seconde sélection a été effectuée après lecture des résumés. Une dernière sélection comprenant la lecture intégrale des articles précédemment sélectionnés a été effectuée.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Absence de rapport direct avec l'objectif de l'étude
- Articles de synthèse

Après avoir écarté les doublons et inclus les études retrouvées manuellement, une liste de neuf articles a été retenue. La démarche de sélection des articles est résumée dans le diagramme en figure 2.

Figure 2-Diagramme de flux représentant le processus de sélection des articles



C. RESULTATS : Évolution des troubles cognitifs liés à l'alcool au cours du sevrage

1. Études observationnelles neuropsychologiques

Les premiers travaux retrouvés dans la littérature sont ceux de Kirsh et al. En 1980, ils ont évalué de manière indépendante, quatre groupes de patients alcoolodépendants, chaque groupe étant constitué de patients au même niveau d'abstinence (nombre de jours). Le premier groupe était composé de patients à 6 jours d'abstinence (N=20), le deuxième à 15 jours d'abstinence (N=20), le troisième à 21 jours d'abstinence (N=33), et le Quatrième à 110 jours d'abstinence (N=34). Les quatre groupes ont été comparés par analyse de variance (ANOVA). Ils ont retrouvé une différence des scores cognitifs entre les groupes de patients à 15 et 21 jours d'abstinence. Ces groupes présentaient de meilleurs résultats au niveau de la mémoire à court terme, de l'attention, de la mémoire visuelle, et des capacités visuo-spatiales, comparativement au groupe à 6 jours d'abstinence. Par ailleurs à 4 mois, ils n'ont pas observé de différence. Malgré une méthodologie contestable (groupe de patients non appariés, pas de suivi longitudinal pour chaque patient mais plutôt analyse transversale de population indépendante, analyse statistique), cette étude a suggéré que l'évolution de ces troubles au cours de l'abstinence était rapide.

Dans une étude longitudinale, **Cordovil De Sousa Uva et al. (2010)** ont évalué à deux reprises les performances cognitives chez un groupe de 35 patients alcoolodépendants comparé à un groupe de 22 patients sans consommation excessive d'alcool, appariés sur l'âge, le sexe et le niveau éducationnel. Une évaluation du craving et de l'état émotionnel a également été réalisée. Ils ont retrouvé une récupération cognitive dans les domaines de l'attention sélective ($P < 0.001$) et de l'inhibition ($P < 0.001$) (69).

Manning et al. (2008) ont évalué à J 2-5 et réévalué à J26-28 d'abstinence les troubles cognitifs de 30 patients présentant une alcoolodépendance. Ce groupe de patients avait inclu(s) 9 individus ayant eu une consommation de cannabis en rémission. Ils ont retrouvé une amélioration de la mémoire de travail, de la fluence verbale et de l'inhibition verbale. Il n'y avait aucune corrélation entre le nombre d'années d'alcoolodépendance, ou de la quantité d'alcool consommée par jour et les troubles cognitifs évalués, ni leur évolution.(70)

Pelletier et al. (2016) dans une étude observationnelle longitudinale, ont évalué les troubles cognitifs de 236 patients alcoolodépendants, en utilisant l'échelle MoCA. Le score moyen du MoCA a augmenté significativement de 22.1 ± 3.7 à J21 jusqu'à 25.11 ± 3.12 à J35. L'effet de taille correspondant à l'augmentation était élevé, 1.1 [95% CI 1.0–1.2]. Cette augmentation était inversement corrélée au score MoCA initial. Cependant aucune corrélation n'a été retrouvée avec le sexe, le statut de fumeur, la consommation de cannabis, la présence de cirrhose, l'histoire familiale d'alcoolisme, le traitement par benzodiazépines, la consommation quotidienne d'alcool, la durée de cette consommation ou encore la durée d'abstinence. Par ailleurs, une corrélation significative avec l'âge ($p < 0.001$) et le niveau d'éducation ($p < 0.001$) a été authentifiée, bien que faible (respectivement $r = 0.17$ et $r = 0.27$) (53). Cette étude reste à l'heure actuelle la seule à avoir utilisée un outil de dépistage de pratique quotidienne, pour l'évaluation des troubles cognitifs à court et moyen terme (53).

Dans une étude longitudinale **Petit et al.** (2017) ont réalisé l'évaluation cognitive de 41 patients hospitalisés dans un programme de sevrage, comparés à un groupe témoin de 41 sujets en bonne santé. Dans leur analyse comme covariants la durée d'abstinence, l'âge, la durée de l'addiction étaient intégrés. Ils se sont focalisés sur une période de sevrage d'alcool, correspondant à une période de 2-3 semaines. Deux évaluations cognitives ont été réalisées, évaluant la mémoire à court terme, la mémoire de travail, l'inhibition, la flexibilité cognitive et la fluence verbale dans un intervalle de 3 semaines. L'humeur (échelle de Beck- BDI) et la motivation (craving) ont été également évalués à chaque fois. Dans cette étude la fluence verbale, la mémoire à court terme et la flexibilité cognitive n'étaient pas affectées, mais les patients ont présenté un déficit d'inhibition et de mémoire de travail à T1. Ils ont présenté une récupération de la mémoire de travail, avec des scores moyens comparables à ceux du groupe contrôle à 18 jours d'abstinence. Ils ont observé une amélioration de l'humeur et de la motivation, sans corrélation avec l'amélioration de la mémoire de travail (71).

Mulhauser et al. (2018) dans un modèle d'étude intra-individuel, ont évalué le fonctionnement neurocognitif (recopiage de figure, fluence verbale, codage, rappel d'histoire et rappel de figure, contenu dans les échelles RBANS et TMT partie A), de 28 patients durant un programme hospitalier de sevrage sur 14 jours, à dix jours d'intervalle. Neuf patients inclus dans l'étude avaient présenté des antécédents d'addiction à la cocaïne, 4 autres au cannabis et 17 patients (60,7%) présentaient un tabagisme quotidien. L'évolution des fonctions cognitives des patients alcoolodépendants entre J7 et J18, a été comparée à celle d'un groupe témoin sans déficits neurologiques. Ils ont retrouvé une amélioration de la mémoire immédiate ($p=0,015$) et de la mémoire visuo-spatiale ($p=0,03$) à J18 d'abstinence (72).

Dans une étude longitudinale et transversale, **Pennington et al. (2013)** ont évalué l'impact du tabac sur la récupération cognitive dans l'alcoolodépendance. Ils ont évalué 35 alcoolodépendants fumeurs et 34 alcoolodépendants non-fumeurs appariés sur l'âge, à une et cinq semaines d'abstinence. Ils ont retrouvé dans les deux groupes une amélioration de la vitesse de traitement ($p=0,01$) et de la mémoire visuelle à cinq semaines d'abstinence. Cependant, on observe une amélioration significative uniquement chez les non-fumeurs de la mémoire de travail ($p < .01$) (73).

2. Études en neuroimagerie

On retrouve trois études d'imagerie cérébrale comportant des évaluations cognitives avec un suivi longitudinal dans les cinq semaines suivant l'arrêt des consommations d'alcool.

Mon et al. (2013) ont analysé à l'aide de l'IRM, l'évolution des volumes de substance grise et blanche au cours de l'abstinence entre J6 et J34, et en effectuant le génotypage du gène codant le BDNF suspecté d'avoir un rôle dans la récupération cognitive. Des 62 sujets alcoolodépendants inclus dans l'étude, 41 ont été réévalués à 34.0 ± 9.4 jours d'abstinence. Les auteurs ont retrouvé chez les sujets, une augmentation du volume de plusieurs régions de substances grises corticales et subcorticales au cours de la période d'abstinence. Les régions augmentées frontales et pariétales étaient associées à une amélioration cognitive. Ils ont retrouvé une amélioration des mesures de l'apprentissage visuel, la mémoire de travail et de la vitesse de traitement et ce quel que soit le génotype (74).

Bendszus et al. (2001) ont comparé les examens d'IRM, les examens de spectroscopie par résonance magnétique et les évaluations neuropsychologiques comprenant des tests de quotient intellectuel, de concentration d'attention et de mémoire, dans un groupe de 17 patients alcoolodépendants à J1-3 et J36-39 d'abstinence à ceux de 12 patients témoins appariés sur l'âge. Le Rapport spectroscopique NAA/Cr (métabolites initialement diminués par la consommation d'alcool), a augmenté à 36-39 jours d'abstinence. Il était positivement corrélé à l'amélioration des performances cognitives des patients inclus, notamment l'attention ($r = 0.58$, $P < 0,05$) (75).

Sur un modèle similaire **Bartsch et al. (2007)** ont comparé les examens de spectroscopie par résonance magnétique et les évaluations neuropsychologiques, dans un groupe de 15 patients alcoolodépendants à J3 ET J38 d'abstinence à ceux de 10 sujets appariés sur l'âge et le sexe. L'augmentation du volume cérébral était lié à la récupération cognitive notamment de l'attention (76).

Les caractéristiques et principaux résultats des études évaluant l'évolution des troubles cognitifs liés à l'alcool au cours du sevrage sont reportés dans le tableau suivant.

Tableau 2 - Évolution des troubles cognitifs au cours du Sevrage

	N	T1 (Jours)	T2 (jours)	Fonctions cognitives	Tests neuropsychologiques	Résultats :
Mulhauser et al. 2018 (72)	28	7.75	17,9	- Mémoire immédiate : - Mémoire visuo-spatiale : - Mémoire à long terme : - Fonctions exécutives :	RBANS RBANS RBANS TMT	+ + 0 0
Petit et al. 2017 (71)	41	1	18	- Mémoire de travail : - Mémoire verbale à court terme : - Flexibilité : - Inhibition : - Fluence verbale :	Brown Peterson task Digit Span Number-Letter task Test de stroop, Test de fluence verbale	+ 0 0 0 0
Pelletier et al. 2016 (53)	262	21	33.5 ± 7	- Habiletés Visuospatiales - Attention - Langage - Mémoire à court terme - Orientation	MoCA	+ + + + +

Pennington et al. 2013 (73)	34	6 ± 3	35 ± 9	- Mémoire de travail : WAIS-III- Digit Span - Vitesse de traitement : WAIS-III-Digit symbol - Apprentissage verbal : CVLT-II - Mémoire verbale : CVLT-II - Apprentissage visuo-spatial : BVMT - Mémoire visuospatiale : BVMT	+ + 0 0 + 0
Mon et al. 2013 (74)	62	6 ± 3	34 ± 9.4	- Mémoire de travail : WAIS-III- Digit Span - Vitesse de traitement : WAIS-III-Digit symbol - Mémoire visuospatiale : BVMT delayed recall - Mémoire verbale : CVLT	+ + + 0
Cordovil et al. 2010 (69)	22	1-2	14-18	- Attention sélective : D2 - Inhibition : Test de stroop - Flexibilité : TMT - Prise de décision : Iowa Gambling Task	+ + 0 0
Manning et al. 2008 (70)	30	2-5	26-28	- Mémoire de travail : MEM - Mémoire et apprentissage verbal : MEM - Mémoire et apprentissage visuel : CANTAB - Fluence verbale : Test de fluence verbale - Inhibition verbale et flexibilité : CANTAB	+ + 0 + +
Bartsch et al. 2007 (76)	24	3 ± 1	38 ± 3	- Attention sélective : D2-test - Mémoire à long terme : Auditory Verbal Learning Test	+ 0
Bendszus et al. 2001 (75)	17	1-3	36-39	- Mémoire à court terme : MEM - Mémoire à long terme : AVLT - Attention sélective : D2	+ 0 +

CVLT-II = California Verbal Learning Test-II; AVLT=Auditory-Verbal-Learning; BVMT = Brief Visual Memory Test, WAIS-III=Wechsler Adult Intelligence Scale-III; TMT= Trail Making Test, RBANS = Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status; MEM =Wechsler memory scale; CANTAB Battery test

+ : amélioration ; 0 : absence d'amélioration ;

L'amélioration des troubles était définie par une signifiante statistique, caractérisée par un $P < 0,05$ dans les tests de comparaisons d'échantillons appariés dans notre cas.

D. DISCUSSION

Notre recherche bibliographique nous a permis de retrouver neuf articles, évaluant l'évolution des troubles cognitifs au cours des cinq premières semaines d'abstinence.

- Quatre études sur quatre évaluant la mémoire de travail ont retrouvé une amélioration (*Manning et al.*, *Mon et al.*, *Pennington et al.*, *Petit et al.*). Les améliorations les plus précoces ont été rapportées à J18 (*Petit et al.*).
- Quatre études sur quatre évaluant l'attention sélective, ont retrouvé une amélioration *Cordovil De Sousa Uva et al.* à J18, *Pelletier et al.* à J33, *Bendszus et al.* à J3, *Bartsch et al.* à J38.
- Deux articles sur deux évaluant la vitesse de traitement (*Pennington et al.*, *Mon et al.*) ont retrouvé une amélioration. Ils ont retrouvé une amélioration à J35.
- Trois études sur quatre évaluant la mémoire visuo-spatiale (*Mulhauser et al.*, *Pennington et al.*, *Mon et al.*) ont retrouvé une amélioration. Les améliorations les plus précoces ont été rapportées à J18 (*Mulhauser et al.*).
- Quatre études sur sept évaluant la mémoire verbale ont retrouvé une amélioration (*Manning et al.*, *Bendszus et al.*, *Pelletier et al.*, *Mulhauser et al.*). Les résultats des travaux de *Petit et al.*, *Pennington et al.* et *Mon et al.* vont dans le sens d'une absence de récupération durant les 5 premières semaines d'abstinence.
- Trois études sur trois évaluant la flexibilité n'ont pas retrouvé d'amélioration (*Cordovil et al.*, *Mulhauser et al.*, *Manning et al.*) durant les premières semaines d'abstinence.
- Deux études sur trois évaluant l'inhibition ont retrouvé une amélioration (*Manning et al.*, *Cordovil et al.*).
- Trois études sur trois évaluant la mémoire à long terme (*Bendszus et al.*, *Bartsch et al.*, *Mulhauser et al.*) n'ont pas retrouvé d'amélioration.

Pennington et al. et *Pelletier et al.* ont retrouvé que l'âge était corrélé à une amélioration cognitive moindre. Plus les sujets étaient âgés, plus la mémoire de travail, la vitesse de traitement, l'apprentissage et la mémoire visuelle récupéraient lentement ($p < 0.01$). Des scores plus élevés à l'échelle de dépression de Beck étaient associés à une faible récupération de la vitesse de traitement ($P = 0.003$). Par ailleurs le niveau d'éducation était positivement corrélé à l'amélioration cognitive ($p < 0.001$) dans les travaux de *Pelletier et al.*

Aucun autre facteur influençant la récupération cognitive précoce n'a été retrouvé dans les études analysées : ni la quantité d'alcool consommée par jour (*Pelletier et al.* et *Manning et al.*), ni la durée de l'addiction (*Pelletier et al.*), ni la durée des consommations (*Bartsch et al.*), ni la présence de cirrhose (*Pelletier et al.*), ou les antécédents familiaux d'alcoolisme (*Pelletier et al.*). *Petit et al.* ont retrouvé, une amélioration de la motivation, cependant aucune corrélation n'a été retrouvée avec l'amélioration de la mémoire de travail.

Les forces de cette revue de la littérature se fondent sur son caractère systématique, la diversité des bases de données, y compris Clinical trials. La sélection des articles a été réalisée à partir des règles d'élaboration et de publication des revues de la littérature définies par le PRISMA Statement. Cependant il y a des limites. Le peu d'articles inclus dans l'étude n'a pas permis d'obtenir une grande puissance de comparaison de données, notamment afin de réaliser une méta-analyse.

1. Limites

L'interprétation et la généralisation de ces résultats dépend essentiellement du niveau de preuve des études incluses, mais aussi de leur cohérence. Pour avoir un niveau de preuve satisfaisant, ce travail de synthèse se devait de remplir des conditions précises définies par les recommandations de l'HAS :

- Un nombre d'études de puissance suffisante
- L'homogénéité ou non des méthodologies
- L'homogénéité ou non des populations

1.1 Puissance des études

Le nombre d'études s'avère faible (N=9), avec également un nombre de patients inclus qui était faible. Cinq études seulement présentaient un nombre de patients suffisant, au moins supérieur à > 30 (*Manning et al.*, *Mon et al.*, *Pellington et al.*, *Petit et al.*, *Pelletier et al.*). Quatre avaient inclus un faible nombre de sujets <30 (*Mulhauser et al.*, *Bendszus et al.*, *Cordovil et al.* et *Bartsche et al.*). Seule l'équipe de *Pelletier et al.*, se distingue par le grand nombre (N=236) de patients inclus. Dans six études les sujets ont été appariés sur l'âge, le sexe, et le niveau éducationnel avec des sujets témoins (*Petit et al.*, *Pennington et al.*, *Bartsch*

et al., *Bendszus et al.*, *Cordovil et al.*, *Mon et al.*). Trois études n'ont pas constitué de groupe témoin (*Pelletier et al.*, *Manning et al.* et *Mulhauser et al.*). De plus, aucune étude n'a été répliquée, limitant la validité des résultats.

1.2 Hétérogénéité des populations

Les populations de ces études n'étaient pas toutes comparables, notamment au niveau des quantités moyennes d'alcool consommées quotidiennement : $215 \pm 101,6$ g d'alcool par jour dans l'étude de *Bendszus et al.*, 204 ± 132 g par jour dans l'étude de *Pelletier et al.*, $140 \pm 56,8$ g par jour dans l'étude de *Mulhauser et al.* Par ailleurs, *Pennington et al.*, ainsi que *Mon et al.* en reportant une consommation d'alcool par mois et non par jour ont retrouvé respectivement une consommation d'alcool de 329 ± 203 g par mois et 363 ± 181 g par mois. Les équipes de *Cordovil et al.*, *Petit et al.* n'ont pas précisé cette donnée.

Il existait de grandes disparités des échantillons de populations étudiées. Certaines études ont inclus des patients présentant des comorbidités addictologiques anciennes ou récentes, notamment le cannabis (*Manning et al.*, *Mulhauser et al.*). Le cannabis est en effet fréquemment consommé chez les patients alcoolodépendants. Il a été montré de façon constante des altérations mnésiques, attentionnelles, motivationnelles et des fonctions psychomotrices après consommation aiguë et chronique de cannabis (77). Le tabagisme peut également être un confondant, mais il s'avère que 80 à 88 % des patients alcoolodépendants fument(46) . *Pennington et al.* sont les seuls à avoir évalué l'évolution cognitive précoce dans un groupe de patients alcoolodépendants, non-fumeurs. Ce tabagisme associé à l'alcoolodépendance freinerait la récupération des fonctions cognitives en cas d'abstinence (78).

La disparité des échantillons des sujets témoins également était à noter. Certaines études avaient inclus des sujets témoins en bonne santé, sans consommation d'alcool (*Bartsch et al.*, *Mon et al.*), alors que d'autre autorisaient des témoins avec une consommation d'alcool mais en dessous des seuils définissant une dépendance (*Petit et al.*, *Cordovil et al.*). Aucune étude ne comportait de patients témoins alcoolodépendants avec consommation d'alcool persistante. Comparer avec un tel groupe augmenterait la validité, la précision des résultats, et limiterait les biais. Cependant pour des raisons éthiques il serait difficile de mettre en œuvre ce type d'étude.

1.3 Hétérogénéité des méthodes

Une autre limite de ce travail était l'hétérogénéité des méthodes utilisées. Il existait une diversité de tests cognitifs et d'échelles d'évaluation utilisées. Dans la littérature il n'existe aucun gold-standard ou consensus, concernant les outils d'évaluation cognitive dans l'alcoolodépendance à utiliser dans le domaine de la recherche ou en pratique courante (*Larrabee et al.*(79), *Green et al.* (80), *Godeffroy et al.*(81)). Dans notre recherche, les outils d'évaluation neuropsychologiques étaient tous différents en fonction du trouble cognitif recherché, à l'exception de l'attention qui était systématiquement évalué par le test D2 (*Cordovil et al.*, *Bartsch et al.* et *Bendszus et al.*). Une seule étude a utilisé des outils d'évaluation cognitive en pratique courante afin de monitorer l'évolution des troubles cognitifs durant le sevrage (MoCA) (*Pelletier et al.*).

Par ailleurs, une des difficultés inhérentes aux études avec test et re-test est la différenciation de l'amélioration spontanée, de l'amélioration induite par les tests neuropsychologiques. La littérature est importante dans ces domaines (82). Bien que des formes alternatives de tests puissent atténuer les effets de leur passation, ils n'éliminent pas nécessairement la mémorisation de stratégies adoptées précédemment, pouvant ainsi améliorer les résultats des test cognitifs. Cet aspect est particulièrement pertinent dans les tests des fonctions exécutives dans lesquels, trouver et appliquer une stratégie à une nouvelle situation constitue la base même du test. Par exemple, concernant la flexibilité : malgré le fait que des formes alternatives étaient utilisées, le concept sous-jacent au test n'a pas changé et de meilleures performances ont pu être observées consécutivement lors de la réévaluation. L'administration répétée du même test peut produire donc des améliorations cognitives chez les patients alcooliques. Cet effet lié à l'expérimentation peut surestimer la vraie récupération spontanée, constituant ainsi un véritable biais d'interprétation. Certaines études pour contrôler ce possible biais, ont établis des groupes contrôles.

1.4 Biais de population

L'évaluation cognitive peut être altérée par le traitement lié au sevrage. Deux études ont inclus et reportés dans leurs articles, des sujets (N=277) ayant reçu des benzodiazépines (*Petit et al.*, *Pelletier et al.*) au moment de leur évaluation cognitive. On peut supposer que la totalité des sujets inclus dans ces études étaient traités compte tenu qu'ils ont tous été inclus au cours d'une prise en charge pour sevrage. Dans le cadre du traitement de sevrage permettant de prévenir les complications liées à celui-ci, les benzodiazépines notamment aurait pu jouer un rôle dans l'évolution des troubles cognitifs et altérer l'interprétation des résultats. Les répercussions cognitives de l'utilisation des benzodiazépines à court et long terme sont bien documentées (83). Les effets cognitifs à court terme (altération de la vigilance, trouble de la mémoire, confusion, désorientation) sont des effets indésirables bien connus des benzodiazépines et molécules apparentées. L'amnésie antérograde qui peut survenir aux doses thérapeutiques et dont le risque augmente proportionnellement à la dose est un effet indésirable fréquent. On retrouve également une atteinte du processus attentionnel également, qui serait médié par leur effets sédatifs relatifs (84). Une étude contrôlée randomisée contre placebo, retrouve qu'une seule dose de 2 mg de Lorazépam conduisait à des altérations cognitives globale chez des sujets sains (85). La majorité des études n'évalue que les effets à long terme d'une utilisation chronique de benzodiazépines, supérieure à un an. Les méta-analyses récentes ont montré la présence de troubles cognitifs lors d'une utilisation de benzodiazépines au long court, touchant les capacités visuo-spatiales et l'attention, mais aussi la mémoire de travail, la vitesse de traitement, la mémoire récente, et l'expression verbale (86). Aucune des études n'a pu mettre en évidence une relation dose- effet, sur la cognition, mais mettent en avant la notion de temps d'utilisation. Certains

auteurs (*Pelletier et al.*, *Petit et al.*), ont intégré ces données en répertoriant les quantités de benzodiazépines reçues durant l'étude et en recherchant pour certains des corrélations avec l'évolution des troubles cognitifs. *Pelletier et al.* dans leur étude, n'ont pas retrouvé de corrélation entre ces traitements et l'évolution cognitive. *Petit et al.* affirment avoir contrôlé les effets des benzodiazépines sans préciser de quelle façon.

L'ensemble de ces limites, notamment le faible nombre de patients et l'hétérogénéité des méthodes ne permettait pas de réaliser une méta-analyse sur les études incluses.

2. Influence de la récupération précoce des troubles cognitifs sur les prises en charges des patients alcoolodépendants après sevrage

Ces résultats présentent un intérêt pour la pratique clinique quotidienne. L'évaluation des déficits cognitifs est souvent négligée dans les prises en charge hospitalières malgré l'impact important de ces troubles sur les soins et la qualité de vie des patients. La connaissance de l'évolution précoce des troubles cognitifs permettrait de mieux mettre en place les programmes de remédiation cognitive.

Les troubles cognitifs présents durant le sevrage à l'alcool peuvent rendre les interventions psychologiques inutiles, car prématurées et trop difficiles à accomplir pour les patients. Bien que la majorité des patients présentent des déficits cognitifs persistants, certaines améliorations cliniques sont observées pendant une période brève d'abstinence.

Il est primordial d'évaluer les troubles cognitifs dans l'alcoolodépendance dans les premiers temps de l'abstinence. L'intérêt d'un repérage précoce des troubles cognitifs réside dans le fait de définir des profils d'évolution neuropsychologique rapidement pour orienter le patient vers une prise en charge adaptée. Certains patients en fonction du tableau cognitif, relèveraient plutôt d'un suivi ambulatoire, ou d'une hospitalisation prolongée en moyen séjour, voir dans certains cas d'une prise en charge en service de suite et de réadaptation à vocation « cognitive ».

Ce repérage précoce permettra également de mettre en place et d'adapter des programmes de remédiation cognitive tôt dans la prise en charge. La remédiation cognitive est une méthode qui a pour objectif d'améliorer le fonctionnement cognitif, soit en entraînant les fonctions déficitaires, soit en permettant aux patients d'acquérir des stratégies afin d'exploiter au mieux leurs fonctions résiduelles et de les aider dans leur manière d'affronter leur quotidien. Par conséquent plus tôt le patient est pris en charge, plus on limite les conséquences médico-sociales négatives.

Durant l'hospitalisation, les thérapies tels que les thérapies cognitivo-comportementales et les entretiens motivationnels requièrent des fonctions cognitives intactes (85). Les résultats de notre travail remettent en question l'efficacité de ces stratégies de prise en charge durant les

premiers instants de la récupération des troubles cognitifs liés à l'usage d'alcool. Les troubles cognitifs durant les prises en charge diminuent l'efficacité des groupes de parole et contribuent à un taux plus élevé de rechutes (86). Ces méthodes devraient cibler spécifiquement les troubles déficitaires. Il serait primordial que les équipes soignantes soient informées des capacités cognitives des patients et soient à terme capable de les monitorer au cours de la prise en charge. Ainsi, une meilleure compréhension des déficits cognitifs des patients hospitalisés pour sevrage conduirait à une amélioration dans les soins courants pour ces patients, mais aussi à une amélioration de leur qualité de vie.

A la sortie d'hospitalisation, afin d'initier et maintenir un changement de comportement, le patient se doit souvent de faire appel à de multiples fonctions cognitives (17). La prise en compte de la persistance ou l'absence des troubles cognitifs permettra la mise en place d'objectifs cliniques réalisables. Les déficits neuropsychologiques ont un impact négatif sur la compliance au traitement et le devenir du patient de manière direct et indirect (47). Les troubles des fonctions exécutives chez les patients alcoolodépendants ont été associés à des difficultés de fonctionnement, se manifestant par des conflits conjugaux plus importants (48) et à un chômage plus important chez ces patients, contribuant ainsi à de mauvais résultats thérapeutiques. Le retour au domicile, la reprise du travail (durée de l'arrêt de travail) ou la compliance aux soins ambulatoires dépendent de la récupération cognitive après le sevrage. En effet un patient qui présente des troubles de la mémoire à long terme aura tendance à plus facilement oublier ses rendez-vous médicaux ou professionnels, participant ainsi à précipiter la reprise des consommations. De même, les troubles des fonctions exécutives persistants comme l'inflexibilité peut limiter le contrôle inhibiteur et l'habilité à pouvoir anticiper les conséquences (87). Cette altération des fonctions exécutives peut conduire à un comportement désinhibiteur et altère la capacité de planifier et de trouver des solutions aux problèmes, augmentant ainsi la vulnérabilité à la rechute (88).

3. Perspectives d'avenir

La remédiation cognitive devrait donc être précoce et prendre en compte les fonctions cognitives préservées et celles récupérées, avec notamment des interventions nécessitant des habilités exécutives plus tardivement dans la prise en charge. Chez les patients alcoolodépendants la pratique de la remédiation cognitive pourrait donc s'effectuer en dehors d'une période de crise telle qu'une période de sevrage, après arrêt des traitements utilisés lors du sevrage, notamment les benzodiazépines qui altèrent significativement les capacités mnésiques et attentionnelles. La tendance générale actuelle va dans le sens d'une prise en charge à distance de toute consommation, et après récupération satisfaisante des fonctions cognitives. L'enjeu serait à l'avenir de cibler la remédiation des déficits neuropsychologiques liés à la consommation d'alcool de manière précoce. La récupération cognitive pourrait être favorisée par des mesures de réhabilitation cognitive précoces dès la troisième semaine d'abstinence.

Cette thérapie doit donc s'effectuer au plus tôt dans la démarche de soin, en parallèle avec les techniques psychothérapeutiques utilisées habituellement. En principe, il aurait été préférable d'étendre la durée de prise en charge, jusqu'à une récupération des fonctions exécutives satisfaisante. Cependant dû aux limitations en termes de ressources humaines, il y a une tendance mondiale à réduire les temps d'hospitalisation pour les prises en charge de troubles liés à l'alcool plutôt que de les étendre. (89). Ces remédiations cognitives pourraient alors être réalisées dans des structures de soins adaptées notamment les hôpitaux de Jour (HDJ) d'addictologie, par des neuropsychologues formés quand cela est possible ou des infirmiers en pratique avancée ou IPA (*article 119 de la loi de modernisation du système de santé de janvier 2016*). Ces infirmiers formés à la remédiation cognitive, permettraient ainsi d'améliorer l'accès à ce type de prise en charge, et par conséquent de réduire les rechutes.

En dehors de toutes les méthodes utilisées, évaluer individuellement le fonctionnement neuropsychologique, cibler la remédiation des déficits cognitifs, et effectuer un monitoring de fonctionnement cognitif contribuera certainement à augmenter l'efficacité des soins courants dans les troubles liés à l'alcool en réduisant les rechutes.

La passation d'une batterie d'évaluation neuropsychologique étant difficile en pratique quotidienne, des outils de screening plus accessibles et plus malléables ont été développés pour identifier les individus avec des troubles cognitifs, notamment le BEARNI. (*Ritz et al 2013, Pelletier et al. 2016*). Mais des études sont encore nécessaires pour caractériser les qualités métrologiques notamment du BEARNI, dans un contexte psychiatrique (troubles dépressifs), mais également chez des patients présentant des comorbidités somatiques liées à l'alcool (Cirrhose) .

Certaines fonctions cognitives altérées dans l'alcoolodépendance, source de rechute et non explorées dans les études précédentes, nous semblent important à développer notamment les cognitions sociales. En effet, le lien entre la durée de l'abstinence et la récupération des fonctions émotionnelles et sociales reste à définir.

E. CONCLUSION

Le but de cette revue systématique de la littérature était d'évaluer l'évolution des fonctions cognitives au cours des cinq premières semaines suivant le sevrage. Peu d'études ont été réalisées à ce jour sur ce sujet, et parmi celles-ci les méthodes employées ainsi que les populations étudiées étaient hétéroclites. Néanmoins les résultats étaient en faveur d'une récupération cognitive dans les cinq semaines chez les patients alcoolodépendants, notamment sur la mémoire de travail, l'attention sélective et la vitesse de traitement, confirmant les recommandations de la société française d'alcoologie sur l'évaluation de ces troubles. Ainsi le sevrage constitue une période « active » sur le plan cognitif qui nécessiterait une évaluation régulière pour adapter les interventions psychothérapeutiques notamment la remédiation cognitive. Les prises en charge dès lors devraient être précoces et adaptées à chaque patient. La littérature gagnerait à s'étoffer d'études évaluant la pertinence de l'utilisation d'outils d'évaluation cognitive en pratique courante au cours du sevrage. Étant souvent source de rechute chez les patients alcoolodépendants, ces troubles cognitifs ne doivent pas être sous-estimés au quotidien.

Davantage d'études seraient nécessaires pour évaluer la fluctuation de ces troubles dans un contexte de mésusage d'alcool et chez les binge-drinkers. Il serait utile de répéter certaines études avec des effectifs plus larges et un monitoring plus rapproché de ces troubles afin de mieux connaître la cinétique de récupération cognitive, les facteurs pouvant l'influencer et ainsi adapter au mieux les prises en charge, qui seront plus individualisées.

F. REFERENCES

1. Poznyak V, Fleischmann A, Rekve D, Rylett M, Rehm J, Gmel G. The World Health organization's Global Monitoring System on Alcohol and Health. *Alcohol Res Curr Rev.* 2014;35(2):244-9.
2. Santé publique France, Institut national du cancer. Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France. Saint-Maurice: Santé publique France; 2017 [149 p. <http://www.santepubliquefrance.fr>].
3. Laqueille X, Lacombe M, Dervaux A. Aspects épidémiologiques de l'alcoolodépendance. *Presse Médicale.* juin 2018;47(6):535-46.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Classification of Disease (ICD-10), World Health Organization, Geneva 1991.
5. World Health Organization. Country profiles 2024. 2014. [288 p.]. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/en/.
6. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* sept 2011;21(9):655-79.
7. Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol.* 1 juill 1995;56(4):423-32.
8. Vabret F, Boudehent, Blais Lepelleux, Lannuzel, Eustache, Pitel A, et al. Profil neuropsychologique des patients alcoolo-dépendants. Identification dans un service d'addictologie et intérêt pour leur prise en charge. *Alcoologie Addictologie.* 15 sept 2013;35(3):215-23.
9. Dervaux A, Laqueille X. [Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 3 nov 2016;
10. Pitel A-L, Chételat G, Le Berre AP, Desgranges B, Eustache F, Beaunieux H. Macrostructural abnormalities in Korsakoff syndrome compared with uncomplicated alcoholism. *Neurology.* 24 avr 2012;78(17):1330-3.
11. Zahr NM. Chapter 17 - Structural and microstructural imaging of the brain in alcohol use disorders. In: Sullivan EV, Pfefferbaum A, éditeurs. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 25 mai 2018]. p. 275-90. (Alcohol and the Nervous System; vol. 125). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444626196000173>
12. C. Boudehent, H. Beaunieux, A-L Pitel, F. Eustache, F. Vabret. Contribution de la neuropsychologie dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants : compréhension des phénomènes de résistance dans les thérapies motivationnelles et cognitivo-comportementales. *Alcoologie et Addictologie.* 2012;121-7.
13. Eslinger PJ, Grattan LM. Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia.* janv 1993;31(1):17-28.
14. Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia.* avr 1996;34(4):263-72.

15. Guillot CR, Fanning JR, Bullock JS, McCloskey MS, Berman ME. Effects of alcohol on tests of executive functioning in men and women: A dose response examination. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2010;18(5):409-17.
16. Beaunieux H, Ritz L, Segobin S, Le Berre A-P, Lannuzel C, Boudehent C, et al. Troubles neuropsychologiques dans l'alcool-dépendance : l'origine de la rechute ? *Rev Neuropsychol.* 2013;5(3):159-65.
17. McCrady BS, Smith DE. Implications of Cognitive Impairment for the Treatment of Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* mars 1986;10(2):145-9.
18. Pitel AL, Beaunieux 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.* juill 2007;31(7):1169-78.
19. Le Berre A-P, Pinon K, Vabret F, Pitel A-L, Allain P, Eustache F, et al. Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic memory task. *Alcohol Clin Exp Res.* nov 2010;34(11):1888-98.
20. Vabret F, Lannuzel C, Cabe N, Ritz L, Boudehent C, Eustache F, et al. Troubles cognitifs liés à l'alcool : nature, impact et dépistage. *Presse Médicale.* déc 2016;45(12):1124-32.
21. Field M, Cox W. Attentional bias in addictive behaviors: A review of its development, causes, and consequences. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 2008;97(1-2):1-20.
22. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev.* déc 1993;18(3):247-91.
23. Field M, Hogarth L, Bleasdale D, Wright P, Fernie G, Christiansen P. Alcohol expectancy moderates attentional bias for alcohol cues in light drinkers: Alcohol expectancy and attentional bias. *Addiction.* juin 2011;106(6):1097-103.
24. Shin E, Hopfinger JB, Lust SA, Henry EA, Bartholow BD. Electrophysiological evidence of alcohol-related attentional bias in social drinkers low in alcohol sensitivity. *Psychol Addict Behav.* 2010;24(3):508-15.
25. Vollstädt-Klein S, Loeber S, Richter A, Kirsch M, Bach P, von der Goltz C, et al. Validating incentive salience with functional magnetic resonance imaging: association between mesolimbic cue reactivity and attentional bias in alcohol-dependent patients: Neural cue reactivity triggers attention. *Addict Biol.* juill 2012;17(4):807-16.
26. Maurage P, Grynberg D, Noël X, Joassin F, Philippot P, Hanak C, et al. Dissociation Between Affective and Cognitive Empathy in Alcoholism: A Specific Deficit for the Emotional Dimension: EMOTIONAL EMPATHY DEFICIT IN ALCOHOLISM. *Alcohol Clin Exp Res.* mai 2011;no-no.
27. Kornreich C. IMPAIRED EMOTIONAL FACIAL EXPRESSION RECOGNITION IS ASSOCIATED WITH INTERPERSONAL PROBLEMS IN ALCOHOLISM. *Alcohol Alcohol.* 1 juill 2002;37(4):394-400.
28. D'Hondt F, de Timary P, Bruneau Y, Maurage P. Categorical perception of emotional facial expressions in alcohol-dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 2015;156:267-74.
29. Uekermann J, Channon S, Winkel K, Schlebusch P, Daum I. Theory of mind, humour processing and executive functioning in alcoholism. *Addiction.* févr 2007;102(2):232-40.
30. Taieb O, Corcos M, Loas G, Speranza M, Guilbaud O, Perez-Diaz F, et al. [Alexithymia and alcohol dependence]. *Ann Med Interne (Paris).* mai 2002;153(3 Suppl):1S51-60.
31. Jacobus J, Tapert SF. Neurotoxic Effects of Alcohol in Adolescence. *Annu Rev Clin Psychol [Internet].*

- 2013 [cité 28 août 2018];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873326/>
32. Olson HC, Feldman JJ, Streissguth AP, Sampson PD, Bookstein FL. Neuropsychological deficits in adolescents with fetal alcohol syndrome: clinical findings. *Alcohol. Clin Exp Res.* 1998; 22(9):1998-2012.
 33. Conduites addictives chez les adolescents – Une expertise collective de l’Inserm(2014). <http://presse.inserm.fr/conduites-addictives-chez-les-adolescents-une-expertise-collective-de-linserm/11035/>.
 34. Hermens DF, Lagopoulos J, Tobias-Webb J, De Regt T, Dore G, Juckes L, et al. Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: a review. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* janv 2013;49(1):3-17.
 35. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos E, Filippini N, Sexton C, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ.* 6 juin 2017;357:j2353.
 36. Dry MJ, Burns NR, Nettelbeck T, Farquharson AL, White JM. Dose-Related Effects of Alcohol on Cognitive Functioning. Mendelson JE, éditeur. *PLoS ONE.* 29 nov 2012;7(11):e50977.
 37. Hassing LB. Light Alcohol Consumption Does Not Protect Cognitive Function: A Longitudinal Prospective Study. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:81.
 38. 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. Luo J, éditeur. *PLOS ONE.* 12 sept 2016;11(9):e0159616.
 39. Rolland B, Naassila M. Binge Drinking: Current Diagnostic and Therapeutic Issues. *CNS Drugs.* mars 2017;31(3):181-6.
 40. Pascual M, Blanco AM, Cauli O, Miñarro J, Guerri C. Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *Eur J Neurosci.* janv 2007;25(2):541-50.
 41. Nguyen-Louie TT, Tracas A, Squeglia LM, Matt GE, Ebersson-Shumate S, Tapert SF. Learning and Memory in Adolescent Moderate, Binge, and Extreme-Binge Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* sept 2016;40(9):1895-904.
 42. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The effect of alcohol use on human adolescent brain structures and systems. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 25 mai 2018]. p. 501-10. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444626196000288>
 43. Carbia C, López-Caneda E, Corral M, Cadaveira F. A systematic review of neuropsychological studies involving young binge drinkers. *Neurosci Biobehav Rev.* juill 2018;90:332-49.
 44. Petit G, Kornreich C, Maurage P, Noël X, Letesson C, Verbanck P, et al. Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: an event-related potentials study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* mai 2012;123(5):925-36.
 45. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* juill 2007;64(7):830-42.
 46. Dervaux A, Laqueille X. Comorbidités psychiatriques de l’alcoolodépendance. *Presse Médicale.* juin 2018;47(6):575-85.
 47. D’Hondt F, Lescut C, Maurage P, Menard O, Gibour B, Cottencin O, Monte`gue S, Jardri R, Rolland B.

Psychiatric comorbidities associated with a positive screening using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test in subjects with severe alcohol use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*. 2018; Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.009>

48. Vidailhet P. [Depressive recurrence: cognitive alterations and neuroplasticity]. *L'Encephale*. déc 2010;36 Suppl 5:S140-144.
49. Rourke SB, Grant I. 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. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. mars 1999;5(3):234-46.
50. Alarcon R, Nalpas B, Pelletier S, Perney P. MoCA as a Screening Tool of Neuropsychological Deficits in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. juin 2015;39(6):1042-8.
51. Nasreddine Ziad S., Phillips Natalie A., Bédirian Valérie, Charbonneau Simon, Whitehead Victor, Collin Isabelle, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 30 mars 2005;53(4):695-9.
52. Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Bordas N, Segobin S, et al. Validation of a Brief Screening Tool for Alcohol-Related Neuropsychological Impairments. *Alcohol Clin Exp Res*. nov 2015;39(11):2249-60.
53. Pelletier S, Nalpas B, Alarcon R, Rigole H, Perney P. Investigation of Cognitive Improvement in Alcohol-Dependent Inpatients Using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Score. *J Addict*. 2016;2016:1-7.
54. Copersino ML, Schretlen DJ, Fitzmaurice GM, Lukas SE, Faberman J, Sokoloff J, et al. Effects of Cognitive Impairment on Substance Abuse Treatment Attendance: Predictive Validation of a Brief Cognitive Screening Measure. *Am J Drug Alcohol Abuse*. mai 2012;38(3):246-50.
55. Font H, Roelandt J-L, Behal H, Geoffroy P-A, Pignon B, Amad A, et al. Prevalence and predictors of no lifetime utilization of mental health treatment among people with mental disorders in France: findings from the 'Mental Health in General Population' (MHGP) survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol [Internet]*. 4 avr 2018 [cité 8 avr 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00127-018-1507-0>
56. Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H. Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal. *Psychiatry Clin Neurosci*. févr 2006;60(1):85-9.
57. Loeber S, Duka T, Welzel Márquez H, 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 Oxf Oxfs*. déc 2010;45(6):541-7.
58. Bates ME, Voelbel GT, Buckman JF, Labouvie EW, Barry D. Short term neuropsychological recovery in substance use disordered clients. *Alcohol Clin Exp Res*. mars 2005;29(3):367-77.
59. Mann K, Günther A, Stetter F, Ackermann K. Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study. *Alcohol Alcohol Oxf Oxfs*. août 1999;34(4):567-74.
60. Zinn S, Stein R, Swartzwelder HS. Executive functioning early in abstinence from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. sept 2004;28(9):1338-46.
61. Pitel AL, Rivier J, Beaunieux H, Vabret F, Desgranges B, Eustache F. Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. *Alcohol Clin Exp Res*. mars 2009;33(3):490-8.
62. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO. Longitudinal Changes in Magnetic Resonance Imaging Brain Volumes in Abstinent and Relapsed Alcoholics. *Alcohol Clin*

Exp Res. oct 1995;19(5):1177-91.

63. Kish GB, Hagen JM, Woody MM, Harvey HL. Alcoholics' recovery from cerebral impairment as a function of duration of abstinence. *J Clin Psychol.* avr 1980;36(2):584-9.
64. Yohman JR, Parsons OA, Leber WR. Lack of recovery in male alcoholics' neuropsychological performance one year after treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* avr 1985;9(2):114-7.
65. Le Bars Y, Orcel S, Balmes JL. Syndromes de sevrage alcoolique en milieu hospitalier. Enquête nationale. *Alcoologie.* 1999;317-20.
66. Quigley, A., Connolly, C., Palmer, B., & Helfgott, S. (2015) A brief guide to the assessment and treatment of alcohol dependence (2nd ed.). Perth, Western Australia: Drug and Alcohol Office.
67. Groupe de travail du COPAAH Troubles de l'usage de l'alcool et troubles cognitifs. *Alcoologie et Addictologie.* 2014 ; 36 (4) : 341-342.
68. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 21 juill 2009;339:b2700.
69. Cordovil De Sousa Uva M, Luminet O, Cortesi M, Constant E, Derely M, De Timary P. Distinct Effects of Protracted Withdrawal on Affect, Craving, Selective Attention and Executive Functions among Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Alcohol.* 1 mai 2010;45(3):241-6.
70. Manning V, Wanigaratne S, Best D, Hill RG, Reed LJ, Ball D, et al. Changes in Neuropsychological Functioning during Alcohol Detoxification. *Eur Addict Res.* 2008;14(4):226-33.
71. Petit G, Luminet O, Cordovil de Sousa Uva M, Zorbas A, Maurage P, de Timary P. Differential spontaneous recovery across cognitive abilities during detoxification period in alcohol-dependence. Verdejo-García A, éditeur. *PLOS ONE.* 2 août 2017;12(8):e0176638.
72. Mulhauser K, Weinstock J, Ruppert P, Benware J. Changes in Neuropsychological Status during the Initial Phase of Abstinence in Alcohol Use Disorder: Neurocognitive Impairment and Implications for Clinical Care. *Subst Use Misuse.* 12 mai 2018;53(6):881-90.
73. Pennington DL, Durazzo TC, Schmidt TP, Mon A, Abé C, Meyerhoff DJ. The Effects of Chronic Cigarette Smoking on Cognitive Recovery During Early Abstinence from Alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* juill 2013;37(7):1220-7.
74. Mon A, Durazzo TC, Gazdzinski S, Hutchison KE, Pennington D, Meyerhoff DJ. Brain-derived neurotrophic factor genotype is associated with brain gray and white matter tissue volumes recovery in abstinent alcohol-dependent individuals: The influence of BDNF on brain tissue volumes recovery. *Genes Brain Behav.* févr 2013;12(1):98-107.
75. Bendszus M, Weijers H-G, Wiesbeck G, Warmuth-Metz M, Bartsch AJ, Engels S, et al. Sequential MR Imaging and Proton MR Spectroscopy in Patients Who Underwent Recent Detoxification for Chronic Alcoholism: Correlation with Clinical and Neuropsychological Data. 2001;7.
76. Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers H-G, Wiesbeck GA, et al. Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain.* 21 nov 2006;130(1):36-47.
77. Dervaux A, Krebs M-O, Laqueille X. [Cannabis-induced cognitive and psychiatric disorders]. *Bull Acad Natl Med.* mars 2014;198(3):559-74; discussion 575-577.
78. Durazzo TC, Rothlind JC, Gazdzinski S, Banys P, Meyerhoff DJ. Chronic smoking is associated with

differential neurocognitive recovery in abstinent alcoholic patients: a preliminary investigation. *Alcohol Clin Exp Res.* juill 2007;31(7):1114-27.

79. Larrabee GJ. Test validity and performance validity: considerations in providing a framework for development of an ability-focused neuropsychological test battery. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* nov 2014;29(7):695-714.

80. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry.* 1 sept 2004;56(5):301-7.

81. Godefroy O, Fickl A, Roussel M, Auribault C, Bugnicourt JM, Lamy C, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment superior to the Mini-Mental State Examination to detect poststroke cognitive impairment? A study with neuropsychological evaluation. *Stroke.* juin 2011;42(6):1712-6.

82. Beglinger L, Gaydos B, Tangphaodaniels O, Duff K, Kareken D, Crawford J, et al. Practice effects and the use of alternate forms in serial neuropsychological testing. *Arch Clin Neuropsychol.* juin 2005;20(4):517-29.

83. Federico A, Tamburin S, Maier A, Faccini M, Casari R, Morbioli L, et al. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurol Sci.* janv 2017;38(1):137-42.

84. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des.* 2002;8(1):45-58.

85. Loring DW, Marino SE, Parfitt D, Finney GR, Meador KJ. Acute lorazepam effects on neurocognitive performance. *Epilepsy Behav.* nov 2012;25(3):329-33.

86. Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 13 déc 2017;

87. Lejuez CW, Magidson JF, Mitchell SH, Sinha R, Stevens MC, de Wit H. Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* août 2010;34(8):1334-45.

88. Parsons OA, Schaeffer KW, Glenn SW. Does neuropsychological test performance predict resumption of drinking in posttreatment alcoholics? *Addict Behav.* 1990;15(3):297-307.

89. Weinstock J, Alessi SM, Petry NM. Regardless of psychiatric severity the addition of contingency management to standard treatment improves retention and drug use outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 16 mars 2007;87(2-3):288-96.

Annexe 1 : Les troubles de l'usage d'alcool, dsm-5

Utilisation inadaptée d'une substance conduisant à une dégradation ou à une détresse cliniquement significative. Se manifestant par au moins 2 des signes suivants survenant au cours d'une période d'un an :

- 1- La substance est souvent prise en **quantité plus importante** et pendant une **période plus longue** que prévue
- 2- Il y a un **désir persistant** ou des **efforts infructueux** pour arrêter ou contrôler l'usage de la substance
- 3- **Beaucoup de temps est passé** à se procurer la substance, à la consommer ou à récupérer de ses effets.
- 4- L'usage répété de la substance aboutit à **l'incapacité de répondre aux obligations** majeures au travail, à l'école ou à la maison.
- 5- L'usage de la substance est **poursuivi malgré les problèmes** sociaux, ou interpersonnels existants ou récurrents causés ou aggravés par les effets de la substance.
- 6- **D'importantes activités** sociales, professionnelles ou de loisir sont **arrêtées ou réduites** à cause de l'usage de la substance.
- 7- L'usage répété de la substance dans les situations dans lesquelles celui-ci est physiquement dangereux.
- 8- L'usage de la substance est poursuivi **malgré l'existence de problèmes** physiques ou psychologiques persistants ou récurrents vraisemblablement provoqués ou aggravés par la substance.
- 9- **Tolérance** définie par l'un ou l'autre des signes suivants :
 - A) Besoin d'augmenter les quantités de substance pour atteindre l'intoxication ou les effets désirés.
 - B) Effet notablement diminué lors de l'usage continu des mêmes quantités de substance.
- 10- **Sevrage** se manifestant par l'un des signes suivants :
 - A) Syndrome de sevrage caractéristique de la substance
 - B) La même substance (ou une substance étroitement apparentée) est utilisée pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- 11- Existence d'un « **craving** » ou d'un désir fort ou d'une pulsion à consommer une substance

Annexe 2 – Test de Stroop

vert bleu jaune rouge vert

bleu rouge jaune vert bleu

rouge jaune vert rouge bleu

jaune vert bleu jaune rouge

jaune bleu rouge vert jaune

rouge jaune vert rouge bleu

vert jaune rouge bleu vert

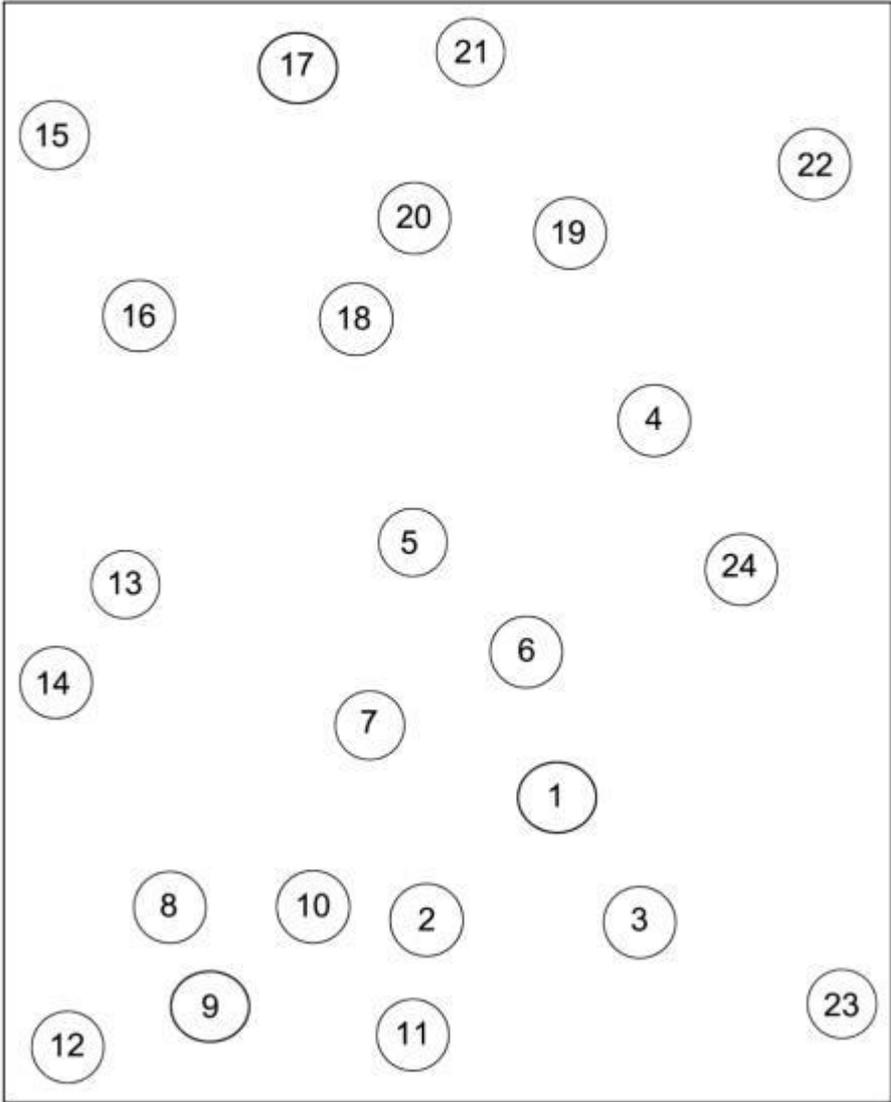
jaune rouge bleu bleu jaune

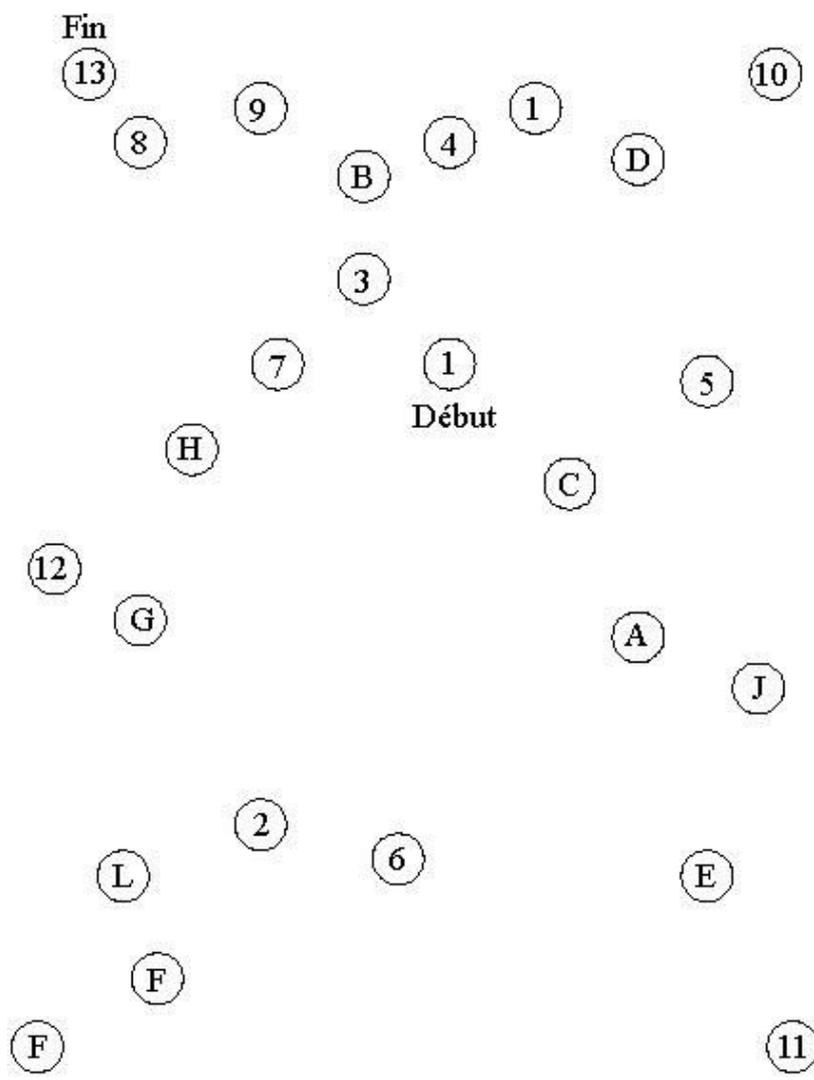
rouge jaune vert rouge bleu

vert bleu rouge jaune vert

Trail making test A

Patientens namn: Personnummer: Datum:





Annexe 4 – BEARNI

NOM : Prénom :
 Date de naissance (âge) : Années de scolarité :
 Date de l'examen :

I - MÉMOIRE VERBALE**Consigne**

1^{er} rappel : Je vais vous lire une liste de mots que vous aurez à retenir. Écoutez attentivement et quand j'aurais terminé, je veux que vous me redonniez le plus de mots possible dont vous vous rappelez, et dans l'ordre que vous voulez.

2^{ème} rappel : maintenant je vais vous relire la même liste de mots. Essayez de vous rappeler du plus grand nombre de mots possible y compris ceux que vous avez déjà énoncés.

(Choisir la liste parallèle si BEARNI a déjà été proposé au patient dans les 6 derniers mois. Temps maximum pour chaque rappel : 1 minute. Relire la liste complète avant chaque rappel. Au dernier rappel, ne pas préciser au patient que la liste lui servira à nouveau demandée à la fin du test)

Cotation

Score total : pas de points

MÉMOIRE VERBALE				
	Liste de mots	Liste parallèle	Rappel libre 1	Rappel libre 2
1.	Plage	Forêt		
2.	Tenaille	Truelle		
3.	Blouson	Chaussettes		
4.	Fleuve	Rivière		
5.	Pioche	Enclume		
6.	Jupe	Casquette		
7.	Râteau	Maillet		
8.	Montagne	Désert		
9.	Chapeau	Chemise		
10.	Bêche	Étau		
11.	Jungle	Verger		
12.	Ceinture	Gants		
Pas de points				

UNCAEN
 UNIVERSITÉ
 CAEN
 NORMANDIE

Brief Evaluation of Alcohol Related Neuropsychological Impairment
Instructions pour l'administration et la cotation

BEARNI

II- ATAXIE EN ÉQUILIBRE**Consigne**

Maintenant nous allons tester votre équilibre sur une jambe. Je vais vous demander d'enlever vos chaussures. Dans un premier temps, aidez-vous du mur si besoin. Ensuite, croisez les bras sur le torse et levez la jambe comme ceci (à hauteur du genou), sans vous appuyer sur votre genou. Si à un moment vous sentez que vous risquez de tomber, posez votre pied par terre et appuyez-vous contre le mur.

Durée maximum : 30 secondes par essai. Indiquer le temps pendant lequel le sujet réussit à maintenir la position.

Préciser si le sujet réussit dès le premier essai ou au second.

Cotation

2 points par condition si le sujet réussit dès le premier essai à tenir en équilibre pendant 30 secondes.

1 point par condition si le sujet ne réussit qu'au second essai à tenir en équilibre pendant 30 secondes.

0 point en cas d'échec aux deux essais.

Score total : maximum 8 points

ATAXIE EN ÉQUILIBRE		
	Yeux ouverts	
Jambe droite au sol	Jambe gauche au sol	
Essai 1	Essai 1	
Essai 2	Essai 2	
	Yeux fermés	
Jambe droite au sol	Jambe gauche au sol	
Essai 1	Essai 1	
Essai 2	Essai 2	
Score total (score max 8) :		

III- FLUENCES ALTERNÉES

Consigne

Je vous demande de me donner le plus de noms que vous connaissez dans les catégories des couleurs et des noms de ville communes ou village, pendant 2 minutes sans vous répéter. Vous devrez alterner les deux catégories, vous me donnerez d'abord une couleur, puis un nom de ville, une couleur, un nom de ville, etc... Je ne vous demande pas de faire un lien entre les villes et les couleurs.

(Noter toutes les réponses du sujet, y compris celles qui ont déjà été données et les erreurs).

Arrêt de l'épreuve au bout de deux minutes.

Cotation

0 point si entre 0 et 4 mots (alternance et catégorie respectées)

1 point si entre 5 et 9

2 points si entre 10 et 14

3 points si entre 15 et 19

4 points si entre 20 et 24

5 points si entre 25 et 29

6 points si ≥30

Score total : maximum 6 points

les déclinaisons de couleurs sont autorisées. Exemple: bleu turquoise, bleu marine,... Les erreurs de catégorie correspondent à tous les mots fournis n'étant ni des couleurs, ni des noms de villes. Les erreurs d'alternance correspondent à la production de deux mots dans la même catégorie (lorsque le sujet fournit deux noms de villes ou deux couleurs à la suite).

Exemple de cotation : si le patient fournit les mots « Paris ; vert ; Angers ; Caen ; bleu ; Rouen ; orange », 7 mots sont fournis mais il y a une erreur d'alternance (deux noms de ville à la suite : Angers ; Caen). Ainsi, 6 mots corrects sont fournis car Caen ; bleu sont considérés comme des mots correctement fournis car catégorie et alternance respectée.

FLUENCES ALTERNÉES

Maximum de mots en alternant catégories des « couleurs » et « noms de ville » en 2 minutes

Score total (score max 6) :

IV- ORDINATION ALPHABÉTIQUE

Consigne

Je vais vous lire des séries de lettres et je vous demanderai de me les rappeler dans l'ordre alphabétique. Par exemple si je vous donne « C-B », vous devrez me dire « B-C » car la lettre B se situe avant la lettre C dans l'alphabet.

(Les séries de lettres ne doivent être lues qu'une seule fois. Arrêter l'épreuve si le patient échoue aux deux essais d'un même item. Les deux essais d'une même longueur doivent être administrés, même si le premier essai est correctement réussi.)

Cotation

0,5 point par essai correctement rappelé

Score total : maximum 5 points

ORDINATION ALPHABÉTIQUE	
Items/essai (Bonnes réponses)	Note
1/ Essai 1 : V-K (K-V) Essai 2 : U-T (T-U)	
2/ Essai 1 : R-H-L (H-L-R) Essai 2 : I-F-B (B-F-I)	
3/ Essai 1 : A-X-T-H (A-H-T-X) Essai 2 : L-G-R-U (G-L-R-U)	
4/ Essai 1 : P-N-I-G-V (G-I-N-P-V) Essai 2 : Q-O-J-D-E (D-E-J-O-Q)	
5/ Essai 1 : C-T-H-E-V-S (C-E-H-S-T-V) Essai 2 : L-T-A-D-R-I (A-D-I-L-R-T)	
Score total (score max 5) :	

V- CAPACITÉS VISUO-SPATIALES

Consigne

À l'intérieur de chacune des figures complexes sont cachées deux figures simples. Je vous demande d'essayer de retrouver, parmi les 5 figures de droite, quelles sont les deux figures cachées. *(Préciser au sujet que les formes à découvrir sont de même taille et de même forme/orientation)*

(Montrer un exemple avec la figure d'exemple.) Vous voyez ici par exemple dans cette figure, on peut retrouver celle-ci (1^{ère} figure) ici et celle-ci ici (2^{ème} figure).

Durée maximum : 1 minute par figure.

Pour chacune des figures, l'épreuve s'arrête après 1 minute même si le patient n'a pas retrouvé les deux éléments de la figure complexe.

Cotation

1 point si le sujet trouve les deux figures cachées.

0 point si le sujet ne trouve qu'une figure ou aucune sur les deux.

Score total : maximum 5 points

Bonnes réponses :

Figure complexe 1 : figures 1 et 3

Figure complexe 2 : figures 1 et 4

Figure complexe 3 : figures 1 et 3

Figure complexe 4 : figures 2 et 4

Figure complexe 5 : figures 3 et 4

CAPACITÉS VISUO-SPATIALES

Score total (score max 5):

VI- MÉMOIRE VERBALE DIFFÉRÉE

Consigne

Au début du test, vous avez appris une liste de mots. Je vous demande à présent de me redonner le plus possible de mots dont vous vous souvenez, dans l'ordre que vous voulez.

Ne pas relire la liste de mots au participant. *(appel : 1 minute)*

Cotation

Nombre de réponse correcte	0,5 point par réponse correcte
Nombre d'erreur (intrusion)	Retirer 0,5 point par erreur
Total	Réponses correctes - erreurs

Score total : maximum 6 points

Les erreurs d'intrusions correspondent à tous les mots produits qui n'étaient pas dans la liste de mots. Par exemple : manteau, outils, robe...

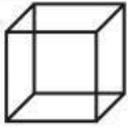
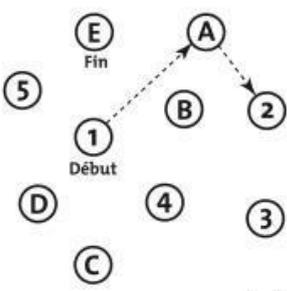
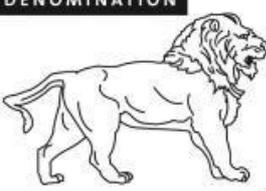
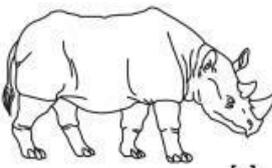
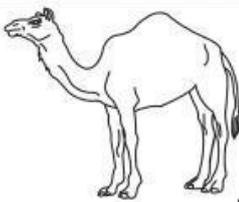
Les répétitions ne sont pas considérées comme des erreurs.

MÉMOIRE VERBALE DIFFÉRÉE			
	Liste de mots	Liste parallèle	Rappel différé
1.	Plage	Forêt	
2.	Tenaille	Truelle	
3.	Blouson	Chaussettes	
4.	Fleuve	Rivière	
5.	Pioche	Enclume	
6.	Jupe	Casquette	
7.	Râteau	Maillet	
8.	Montagne	Désert	
9.	Chapeau	Chemise	
10.	Bâche	Étau	
11.	Jungle	Verger	
12.	Ceinture	Gants	
Score total (score max 6) :			

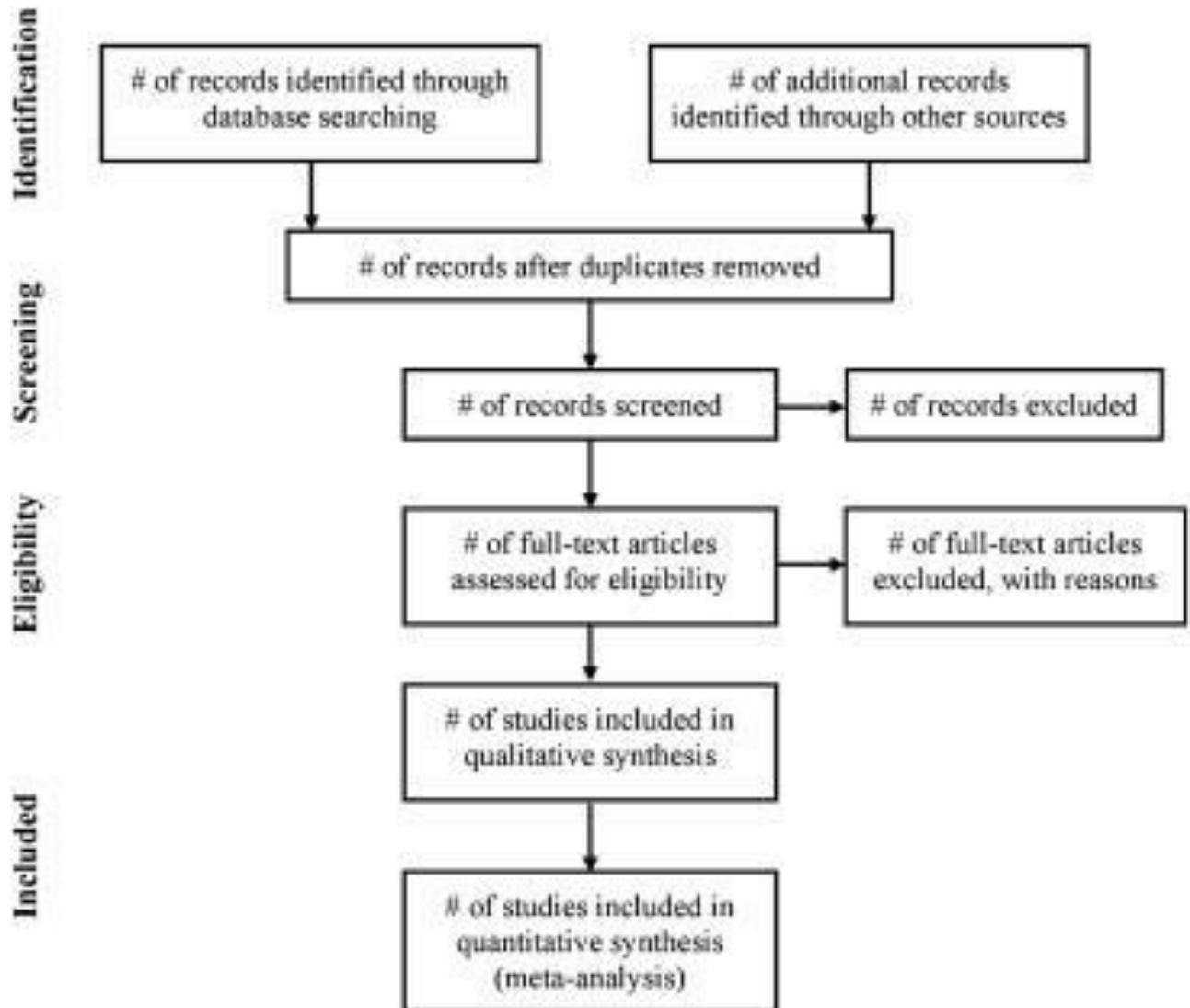
Annexe 5- MoCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Version 7.1 FRANÇAIS

NOM : _____
 Scolarité : _____ Date de naissance : _____
 Sexe : _____ DATE : _____

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		 Copier le cube	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)	POINTS				
 [] []			[] [] [] Contour Chiffres Aiguilles	___/5				
DÉNOMINATION								
 []	 []	 []		___/3				
MÉMOIRE		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point	
Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		1 ^{er} essai	2 ^{ème} essai					
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2						
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pos de point si 2 erreurs [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB							___/1	
Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt							___/3	
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convalncus. []					___/2	
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] ____ (N≥11 mots)							___/1	
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle					___/2	
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel		Indice de catégorie						
Optionnel		Indice choix multiples						
ORIENTATION		[] Date	[] Mois	[] Année	[] Jour	[] Endroit	[] Ville	___/6
© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30			Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans	
Administré par : _____								

Annexe 6 – PRISMA Statement



RÉSUMÉ

Titre : Évolution des troubles cognitifs au cours du sevrage dans l'alcoolodépendance : revue systématique de la littérature

Introduction : 80% des patients alcoolodépendants présentent des troubles altérant significativement leurs fonctionnements cognitifs. Cependant la durée de récupération de ces troubles au cours du sevrage reste controversée.

Méthode : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur les travaux déjà effectués ou en cours sur l'évolution des troubles cognitifs liés à la consommation d'alcool dans les 5 semaines suivant l'arrêt des consommations. Les bases de données utilisées ont été Pubmed, PsychInfo, Google Scholar et Clinical trials. Seuls les articles écrits en anglais et en français ont été inclus. La méthodologie PRISMA a été respectée.

Résultats : Neuf études ont été retenues et analysées, dont cinq avec un groupe contrôle. Notre travail a permis de mettre en évidence dans la littérature une homogénéité des résultats qui tendent à retrouver une amélioration de la mémoire de travail à partir de J18, de l'attention sélective à partir de J35, de la vitesse de traitement à partir de J14, et de la mémoire visuospatiale à partir de J21 après la dernière consommation d'alcool.

Discussion : L'interprétation des résultats doit être modulée par l'hétérogénéité des méthodologies utilisées, et le niveau de preuve modeste de certaines études. En pratique les programmes de remédiation cognitive pourraient être réalisés dès la troisième semaine d'abstinence en s'adaptant à l'évolution des troubles cognitifs ciblés. Ces programmes pourraient être réalisés par des neuropsychologues ou des infirmiers en pratique avancée formés dans les hôpitaux de jours dédiés.

Conclusions : Nos résultats sont en faveur d'une récupération cognitive chez les patients alcoolodépendants, notamment de la mémoire de travail, l'attention et la vitesse de traitement dans les cinq premières semaines d'abstinence. D'avantage d'études serait nécessaire, notamment avec des outils d'évaluation cognitive de pratique quotidienne comme le BEARNI.

Mots-clés : troubles cognitifs, alcoolodépendance, évaluation neuropsychologique, sevrage, revue de littérature.

SUMMARY

Title: Evolution of cognitive disorders in patients with alcohol dependence during the withdrawal: Systematic review

Background: 80% of patients with alcohol use disorders exhibit significant abnormalities of cognitive functioning. The duration of recovery during the withdrawal is still a controversial subject.

Methods: We carried out a review of done or ongoing studies about cognitive recovery during the first five weeks of abstinence. We used the Pubmed, PsychInfo, Google Scholar, and Clinical trials databases. Only articles written in English and French were included in this review. The PRISMA method was used.

Results: Nine studies have been identified, including five with a control group. We found that during these five weeks abstinence period, there was a recovery of working memory on J18, selective attention on J35, speed process on J14 and visuospatial memory on J21.

Discussion: Results have to be tempered, regarding the heterogeneity of methodologies used and the low-level of evidence of some studies. In practice cognitive remediation therapy can be done from the third week of abstinence, while adapting to the evolution of a specific cognitive disorder. This therapy can be done by neuropsychologists or advanced practice trained nurses in day hospitals services.

Conclusion: Our results are in favor of a quick recovery of working memory, selective attention, speed process and visuospatial memory during the first five weeks of abstinence. However, further studies are needed notably by using cognitive evaluation tools used in routine daily use, such as the BEARNI.

Keywords: cognitive disorders, alcohol use disorders, cognitive remediation, therapy, review of literature

RESUMÉ

Titre : Évolution des troubles cognitifs au cours du sevrage dans l'alcoolodépendance : revue systématique de la littérature

Introduction : 80% des patients alcoolodépendants présentent des troubles altérant significativement leurs fonctionnements cognitifs. Cependant la durée de récupération de ces troubles au cours du sevrage reste controversée.

Méthode : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur les travaux déjà effectués ou en cours sur l'évolution des troubles cognitifs liés à la consommation d'alcool dans les 5 semaines suivant l'arrêt des consommations. Les bases de données utilisées ont été Pubmed, PsychInfo, Google Scholar et Clinicaltrials. Seuls les articles écrits en anglais et en français ont été inclus. La méthodologie PRISMA a été respectée.

Résultats : Neuf études ont été retenues et analysées, dont cinq avec un groupe contrôle. Notre travail a permis de mettre en évidence dans la littérature une homogénéité des résultats qui tendent à retrouver une amélioration de la mémoire de travail à partir de J18, de l'attention sélective à partir de J35, de la vitesse de traitement à partir de J14, et de la mémoire visuospatiale à partir de J21 après la dernière consommation d'alcool.

Discussion : L'interprétation des résultats doit être modulée par l'hétérogénéité des méthodologies utilisées, et le niveau de preuve modeste de certaines études. En pratique les programmes de remédiation cognitive pourraient être réalisés dès la troisième semaine d'abstinence en s'adaptant à l'évolution des troubles cognitifs ciblés. Ces programmes pourraient être réalisés par des neuropsychologues ou des infirmiers en pratique avancée formés dans les hôpitaux de jours dédiés.

Conclusions : Nos résultats sont en faveur d'une récupération cognitive chez les patients alcoolodépendants, notamment de la mémoire de travail, l'attention et la vitesse de traitement dans les cinq premières semaines d'abstinence. D'avantage d'études serait nécessaire, notamment avec des outils d'évaluation cognitive de pratique quotidienne comme le BEARNI.

Mots-clés : troubles cognitifs, alcoolodépendance, évaluation neuropsychologique, sevrage, revue de littérature.

SUMMARY

Title: Evolution of cognitive disorders in patients with alcohol dependence during the withdrawal: Systematic review

Background: 80% of patients with alcohol use disorders show significant abnormalities of cognitive functioning. The duration of recovery during the withdrawal is still a controversial subject.

Methods: We carried out a review of finished or ongoing studies about cognitive recovery during the first five weeks of abstinence. We used the Pubmed, PsychInfo, Google Scholar, and Clinical trials databases. Only articles written in English and French were included in this review. The PRISMA method was used.

Results: Nine studies have been identified, including five with a control group. We found that during these five weeks abstinence period, there was a recovery of working memory on J18, selective attention on J35, speed process on J14 and visuospatial memory on J21.

Discussion: Results have to be tempered, regarding the heterogeneity of methodologies used and the low-level of evidence of some studies. In practice cognitive remediation therapy can be done from the third week of abstinence, while adapting to the evolution of a specific cognitive disorder. This therapy can be done by neuropsychologists or advanced practice trained nurses in day hospitals services.

Conclusion: Our results are in favor of a quick recovery of working memory, selective attention, speed process and visuospatial memory during the first five weeks of abstinence. However, further studies are needed notably by using cognitive evaluation tools used in routine daily use, such as the BEARNI.

Keywords: cognitive disorders, alcohol use disorders, cognitive remediation, therapy, review of literature

