

Dr Diana Urucu-Milcent** Intersecteur d'Alcoologie 51 A01, 27, rue des Élus, F-51100 Reims
Reçu juillet 2004, accepté avril 2005

Troubles cognitifs associés à l'usage de l'alcool

Résumé

L'existence de troubles cognitifs associés à l'usage de substances psychoactives est un fait incontestable. Leur description serait chose faite depuis longtemps s'il n'apparaissait des résultats contradictoires dus à l'émergence dans le temps, et avec la multiplication des études, de ce qu'on appelle des "facteurs de confusion" voire des covariables. Car que ce soit avec l'alcool, le cannabis ou tout autre substance psychoactive, il est parfaitement avéré de nos jours qu'il ne s'agit pas d'une relation de causalité linéaire entre usage de substances et troubles cognitifs, et que la détermination de ces troubles est multifactorielle, la consommation de la substance à elle seule n'ayant qu'un effet limité (le meilleur facteur pronostique de faible performance est le niveau intellectuel). Ceci remet en question l'impact délétère franc de l'abus/dépendance à une substance sur les performances neuropsychologiques. On comprend donc que le substratum physiopathologique soit imparfaitement élucidé et reste au stade des hypothèses, et aussi que la stratégie "localisationniste" – à tel trouble fonctionnel correspond telle atteinte organique cérébrale – est une voie sans issue tant que l'étape précédente de l'étude des facteurs étiopathogéniques n'a pas abouti. À l'heure actuelle, il est constaté que les troubles cognitifs chez les usagers de substances psychoactives sont similaires. Il est donc présenté, de manière succincte à partir de travaux et d'articles *princeps*, une synthèse des données concernant l'usage d'alcool et les troubles cognitifs qui y sont associés, de même que les principaux cofacteurs étiologiques de ces troubles et les hypothèses étiopathogéniques qui en découlent.

Mots-clés

Trouble cognitif – Alcoolodépendance – Usage à risque – Usage nocif – Trouble de la mémoire – Trouble des fonctions exécutives.

Les effets neurotoxiques des substances psychoactives sur le système nerveux central comme le retentissement de nombre de complications de leur usage sur le

Summary

Cognitive disorders associated with drinking

The existence of cognitive disorders associated with psychoactive substance use has been clearly demonstrated. Description of these disorders would have been complete a long time ago, if it wasn't for the appearance of contradictory results due to the emergence over time, and with the increasing number of studies, of so-called "confounding factors" or even covariables. It has now been clearly demonstrated that the link between alcohol, cannabis or any other psychoactive substance and cognitive disorders is not a linear causality relationship and that these disorders have a multifactorial origin, in which substance use only has a limited effect (the best prognostic factor of poor performance is the intellectual level). This raises the question of the frankly harmful impact of substance abuse/dependence on neuropsychological performances. The pathophysiological basis is therefore still imperfectly elucidated and remains at the stage of hypotheses, and the "localization" strategy (that a given functional disorder corresponds to a given organic brain lesion) is also a dead-end until completion of the previous step defining the aetiopathogenic factors. At the present time, the cognitive disorders observed in psychoactive substance users appear to be similar. On the basis of studies and original articles, the authors briefly present a review of the data concerning drinking and the associated cognitive disorders, the main aetiological cofactors of these disorders and the resulting aetiopathogenic hypotheses.

Key words

Cognitive disorder – Alcohol dependence – Misuse – Abuse – Memory disorder – Executive dysfunction.

fonctionnement cérébral sont des faits bien établis actuellement. Par contre, leur rôle dans la genèse des troubles cognitifs reste imparfaitement défini et, comme le mon-

trent les études des dernières décennies, ils font partie d'un ensemble de facteurs étiologiques beaucoup plus large et encore en cours d'évaluation. Nous sommes actuellement au stade de la description du phénomène et de la construction d'hypothèses étiopathogéniques. Quoi qu'il en soit, l'existence des troubles cognitifs dans le mésusage des substances psychoactives pèse lourd sur le pronostic des sujets alcooliques ou toxicomanes et, en conséquence, doit être prise en compte dans les projets thérapeutiques. Dans la prise en charge thérapeutique de ces sujets, ignorer l'existence des troubles cognitifs est souvent équivalent d'échec, parfois dramatique.

Les troubles cognitifs ont une spécificité diagnostique relative par rapport au substratum étiologique et le peu de recherches existantes sont concordantes sur le fait que, pour l'alcool comme pour les principales substances psychoactives, l'atteinte cognitive est similaire aux niveaux descriptif et, surtout, étiopathogénique, d'où l'hypothèse d'un dysfonctionnement cognitif médié par le cortex pré-frontal pour tout mésusage de substances opioïdes (1). Ceci nous permet d'utiliser le modèle de l'alcool en tant que paradigme des dommages cognitifs induits par les substances psychoactives.

Le mésusage d'alcool – de l'usage à risque jusqu'à l'usage avec dépendance – induit constamment des troubles cognitifs, même s'ils ne sont pas toujours repérables au niveau clinique et n'ont pas tous le même pronostic. Ils sont dus à la fois à l'alcoolisation – effets psychotropes et neurocomportementaux immédiats de l'alcool sur le système nerveux central, et à sa neurotoxicité, soit directe (lésionnelle), soit indirecte (carences vitaminiques, troubles nutritionnels) – et à une multitude d'autres facteurs étiologiques associés. Leur étiopathogénie est donc très complexe et fait encore, à l'heure actuelle, l'objet d'études.

Avant de décrire ces troubles, un rappel de quelques définitions nous paraît utile :

- . La cognition : processus d'acquisition et d'utilisation des connaissances/traitement de l'information.
- . Les fonctions cognitives : l'apprentissage, la catégorisation, le langage, le raisonnement, la mémoire. Elles sont l'objet d'étude de la psychologie cognitive dont l'outil essentiel est le test psychométrique (2).
- . Les fonctions exécutives : les fonctions cognitives mobilisées dans les processus mentaux impliqués dans les comportements finalisés. Elles comprennent donc : 1) l'élaboration d'un plan d'action ; 2) la mise en œuvre du plan d'action et son maintien ; 3) la capacité à changer de stratégie (2).

Description des troubles

Dans un but de pratique clinique et thérapeutique, les troubles ont été classés en fonction de deux critères : le type d'usage et la persistance du trouble par rapport à la présence de l'alcool dans le corps. Il est nécessaire de préciser que l'existence des troubles cognitifs est envisageable à partir du moment où il y a mésusage.

Troubles cognitifs dépendants de la présence de l'alcool (troubles immédiats et passagers)

Le terme "trouble" ne désigne pas à ce stade un "déficit", mais une altération cognitive transitoire. Ces troubles sont le résultat d'effets directs de type fonctionnel et concernent surtout les capacités de mémorisation et les performances visuomotrices (perception visuelle d'un stimulus et initiation d'une action motrice consécutive) (3). Toutefois, en fonction du moment où ils se manifestent, ils seront quelque peu différents. Par ailleurs, à ce stade du mésusage, intervient un mécanisme étiologique spécifique : il s'agit de la fluidification membranaire pendant l'intoxication alcoolique aiguë avec augmentation compensatoire de la rigidité membranaire pendant le sevrage. D'autres mécanismes présents à différents niveaux de mésusage interviennent aussi, de manière non contradictoire, dès ce stade (l'alcool modifie l'activité de nombreux récepteurs cellulaires).

Altération cognitive due à l'imprégnation alcoolique : l'ivresse

L'ivresse s'observe dans toutes les catégories de mésusage, et l'on y retrouve dès la première phase un fléchissement de l'attention, du jugement, des capacités d'abstraction et de la mémoire des faits récents (2). Au terme de l'ivresse, cette altération disparaît et n'a aucune incidence sur l'évolution ultérieure. Donc, du point de vue de la prise en charge thérapeutique de l'alcoolisme, les troubles cognitifs, à ce stade, présentent très peu d'intérêt car ils ont peu de conséquences. Toutefois, il a été constaté que la répétition des amnésies lacunaires peut conduire à l'apparition de troubles mnésiques plus prolongés et plus sévères. De même, des antécédents récents de *black-out* sont pronostiques de déficits cognitifs prononcés. Mais ceci est valable chez les alcooliques chroniques (4).

Altération cognitive pendant le sevrage

Elle est observée dans l'usage avec dépendance. Le seul trouble relevé dans la littérature est celui de l'attention (2).

Altération cognitive due aux sevrages répétés

Cette catégorie de troubles n'a pas tout à fait sa place ici car il s'agirait, *a priori*, de troubles persistants. Encore très mal définis, ils correspondent à des performances faibles aux épreuves d'évaluation de l'aire préfrontale (plus précisément les tests d'évaluation de la fonction de planification et les tests de vigilance qui mesurent la capacité à inhiber une réponse prépotente comme l'épreuve de Gordon et le Stroop couleur) pour les alcooliques ayant effectué au moins deux sevrages, comme le montre la plus récente étude sur le sujet (étude cas-contrôle sur 85 sujets) (5). Ils pourraient s'expliquer par une perte fonctionnelle au niveau frontal due à l'activité épileptique résultant du phénomène de *kindling* du sevrage (5). L'étude-pilote cas-contrôle sur 47 sujets soumis au SPECT de Georges *et al.* (6) fournit un substratum organique : il s'agit d'une diminution du flux sanguin cérébral du lobe médio-temporal et antérieur paralimbique.

L'importance du nombre de sevrages devient discutable lorsque l'on tient compte de l'action d'autres facteurs tels que l'âge de début de l'alcoolisation, la quantité d'alcool consommée ou la durée de l'alcoolisation (5). Mais ces études ont leurs limites et les résultats devront être reproduits par d'autres études supplémentaires avant d'être réellement interprétables.

Troubles cognitifs indépendants de la présence de l'alcool (troubles persistants)

Ils sont le résultat d'effets directs de type lésionnel (neurotoxique), dont l'aboutissement est le syndrome de Korsakoff, et d'effets indirects, lésionnels et non lésionnels (facteurs consécutifs à l'alcoolisation chronique), de même que d'autres facteurs contemporains de l'alcoolisation, dont un exemple extrême est la démence alcoolique non liée aux causes organiques connues (pour revue, voir (7)).

Usage à risque : exemple des "buveurs sociaux"

Le déficit cognitif constitue le tableau du *Mild cognitif impairment* (trouble cognitif léger) avec atteinte insidieuse de la mémoire à court terme et déficit subtil des fonctions exécutives (4). Ce profil neuropsychologique a permis d'énoncer, dès ce stade du mésusage, l'hypothèse d'une atteinte du lobe préfrontal (8). Les performances sont généralement dans les limites normales, l'abstinence n'apportera en conséquence pas de modifications perceptibles (4).

L'étude *princeps* de Parker et Noble de 1977 (9) concernant les buveurs sociaux montre qu'il existe une corrélation négative significative entre la quantité d'alcool consommée par occasion et les performances cognitives. Mais cette étude sur 120 sujets a d'importantes limites (étude transversale, non répliquée et utilisant des tests peu sensibles). Parker *et al.* en 1982 (10) suggèrent que la baisse des performances peut être le reflet d'un phénomène de *carry-over* temporaire de l'alcoolisation récente (les performances sont positivement corrélées avec le délai entre l'évaluation et la dernière alcoolisation, et négativement corrélées avec la quantité d'alcool consommée la dernière fois). Hill et Ryan pointent en 1985 (11) le fait que la baisse des performances chez les buveurs sociaux peut être le reflet de changements neurophysiologiques transitoires associés aux alcoolisations récentes et que, par contre, chez les alcooliques chroniques, ces changements sont permanents. Mais Parsons, dans une revue de la littérature de toutes les études réalisées jusqu'en 1986 et concernant le lien entre consommation d'alcool et performances cognitives (12), constate que les résultats sont non reproductibles, car les études sur les fonctions cognitives chez les buveurs sociaux diffèrent toutes les unes des autres par rapport aux variables considérées (composition démographique, fréquence et quantité d'alcool consommée, mesure des fonctions cognitives) et aux méthodes d'échantillonnage. L'une des causes possibles de l'échec de réplification serait l'influence de la fréquence des alcoolisations sur le lien entre quantité d'alcool et performances cognitives. Toutefois, l'étude *princeps* de 1977 a été répliquée en 1991 dans l'étude de Parker et collaborateurs (13) sur 683 sujets, démontrant, d'une part, qu'il existe une corrélation négative significative entre la quantité d'alcool consommée par occasion et les performances cognitives chez les individus consommant en moyenne au moins trois fois par semaine et, d'autre part, qu'il n'existe pas d'effet de confusion par le stress ou une autre variable. Mais il s'agit d'une étude transversale, non contrôlée, utilisant des tests cognitifs de sensibilité moyenne. Donc, finalement, il y a corrélation avec la fréquence des alcoolisations, mais elle est controversée pour la quantité d'alcool.

Usage nocif et usage avec dépendance

Eckardt et ses collaborateurs (14) démontrent, qu'à ce niveau de mésusage, l'atteinte cognitive serait envisageable si un critère de durée est satisfait : mésusage à long terme, c'est-à-dire dix ans minimum, mais cet élément est invalidé par d'autres études récentes (exemple de l'étude cas-contrôle sur 162 sujets de Beatty *et al.* (15)).

Les revues de la littérature de Chelune et Parker en 1981 (16) et de Tamkin en 1983 (17) faisant référence à un grand nombre d'études cas-contrôle appariées par âge, niveau socioéconomique et autres variables, de même que d'autres travaux et articles *princeps* (3, 4, 18-21) fournissent un tableau précis des troubles cognitifs chez l'alcoolique chronique. Ainsi, le fonctionnement intellectuel global (QI) et les capacités verbales restent souvent intacts et subissent peu d'altérations. On retrouve, en revanche :

. Des trouble des fonctions exécutives : défaut d'attention, de conceptualisation, d'abstraction, de flexibilité mentale et donc défaut dans l'élaboration d'un plan d'action, de sa mise en œuvre et de son maintien, comme de la capacité à changer de stratégie. On en déduit les conséquences sur les capacités d'adaptation de nos patients alcooliques...

. Des trouble de la mémoire :

- de travail ;

- à long terme : déficit de la mémoire explicite (mémoire épisodique) (3, 10) avec une mémoire implicite globalement préservée. Il s'agit d'une atteinte de la récupération consciente des souvenirs. Atteinte en fait des processus mnésiques qui implique un apprentissage accessible à un rappel conscient.

. Des trouble des capacités visuospatiales (par incapacité à établir une stratégie exploratoire du regard) avec atteinte consécutive de la coordination visuomotrice. La discussion en termes de "déficit" n'est pertinente que pour les fonctions visuospatiales ; pour le reste, il s'agit de "performances faibles" par rapport aux normes des tests et non de performances inférieures par rapport à celles de témoins (22). Tous ces troubles sont discrets, sélectifs et inconsistants (21). Ils échappent donc à l'entourage, et ceci est péjoratif pour le pronostic.

Facteurs de risque des troubles cognitifs chez l'alcoolique chronique

Nous avons considéré la classification en facteurs de risque spécifiques et non spécifiques déjà utilisée dans la littérature (22) : "spécifique" indique le lien direct avec la substance (donc les facteurs de risque spécifiques caractérisent la consommation d'alcool). L'analyse des facteurs de risque est difficile à faire isolément, ce qui souligne clairement l'origine multifactorielle des déficits cognitifs, indique l'importance relative des différents facteurs, et permet de discuter des effets propres ou combinés de ces facteurs.

Facteurs de risque spécifiques

Sont inclus la durée de l'intoxication, la quantité d'alcool, le mode de consommation, les antécédents familiaux d'alcoolisme. La relation de corrélation, non linéaire, est controversée mais positive puisque l'on a affaire à des "facteurs de risque". L'association entre alcoolisme et les capacités cognitives disparaît lorsque des facteurs neuromédicaux (comorbidité psychopathologique, antécédent de toxicomanie, trauma crânien, déficience nutritionnelle, maladies systémiques) sont pris en compte. Ces facteurs font la médiation entre l'alcoolisme et les troubles cognitifs (23).

La relativité de la notion de facteur de risque est évidente dans le cas de la quantité d'alcool. On parle ainsi, pour des doses modérées (un verre par jour) chez les femmes âgés de plus de 60 ans, de la quantité d'alcool en tant que "facteur protecteur" (24, 25). À noter que les seuls autres facteurs protecteurs relevés dans la littérature sur ce thème sont "les contacts et les implications sociales" des individus (étude de cohorte sur 1 203 sujets utilisant des tests neuropsychologiques pour le diagnostic de démence) (26).

Une corrélation avec une atteinte organique visualisable a été établie pour certains facteurs, mais pas pour d'autres. Ainsi, ceci est valable pour la durée d'intoxication (visualisation de l'hypoperfusion du lobe frontal lors d'une étude transversale par tomographie à émission de positrons (PET) sur 101 sujets, vérifiée par une étude cas-contrôle par scanner (CT), scanner par émission de photons (SPECT) et potentiels auditifs évoqués (PEA) sur 40 sujets) (27, 28), mais non pour la quantité d'alcool ou le mode de consommation.

Durée de l'intoxication

Une revue de la littérature se terminant en 1995 (23) ne permet de parler que d'un lien modeste de corrélation entre la durée de l'intoxication et les capacités cognitives. Aucune étude jusqu'à cette date ne peut expliquer une variance de plus de 20 % aux tests neuropsychologiques par la durée de l'intoxication. Toutefois, des études récentes permettent de discuter de valeur pronostique pour :

- le délai entre la dernière prise d'alcool et le moment d'évaluation (étude transversale par tests neuropsychologiques sur 101 sujets qui réplique les résultats de l'étude *princeps* longitudinale d'Eckardt sur 79 sujets) (27, 29) ;
- la consommation d'alcool au cours de la vie entière (4, 27). La valeur pronostique n'est pas démontrée pour la dépendance légère à modérée (étude transversale en 1999 sur 69 sujets utilisant des tests neuropsychologiques vali-

dés) (30). Cette variable implique proportionnellement la survenue et l'action de plus de complications dues à l'alcool (7, 27) ;

- l'âge de début de l'intoxication (facteur pronostique puissant de la capacité de conceptualisation) (31). Des études utilisant des tests neuropsychologiques, autant descriptives (22, 27) que comparatives (32) et cas-contrôle (33), décrivent un déficit significatif aux épreuves visuospatiales (après abstinence ou pas) pour l'alcoolisation à long terme (plus de dix ans).

Quantité d'alcool

Des études anciennes (avant les années 1980) ont retrouvé une relation entre consommation d'alcool et diminution des performances cognitives et ceci même pour des consommations modérées (34, 35). Cependant, ces études utilisaient des batteries de tests ultracourts et leurs résultats n'ont pas été reproduits ultérieurement (36, 37). C'est une corrélation faible (24), voire controversée (28 études dont 16 retrouvent une corrélation significative et 12 non) (38). Cette corrélation devient finalement l'une des plus significatives lorsque l'on considère la quantité d'alcool consommée par occasion (*drinking session*). Mais ceci concerne des études faites chez les buveurs sociaux (9, 10, 39) et n'a pas été confirmé dans d'autres conditions (exemple de l'étude cas-contrôle de Grant *et al.* sur 122 sujets (40)). Par ailleurs, l'effet protecteur des doses modérées (consommation contemporaine à l'évaluation ou passée) chez les femmes (un verre par jour chez les plus de 60 ans, un à quatre verres par jour chez les 44-70 ans) est une hypothèse non encore confirmée (25).

Modalité d'alcoolisation

Des études descriptives (32, 41) montrent que les dipsomanes tendent à présenter moins de déficits cognitifs que les non-dipsomanes. Le lien avec la quantité d'alcool est mis en cause, celle-ci étant plus augmentée chez les non-dipsomanes (32). Ainsi, les différences observées peuvent être dépendantes du niveau de consommation, et, du fait que le trouble cognitif se développe dans le temps, il serait aussi dépendant de la quantité d'alcool consommée au cours du temps (23). L'abstraction, la formation de concepts et les capacités adaptatives sont liées à la quantité d'alcool consommée par occasion chez les individus qui s'alcoolisent en moyenne trois fois par semaine (13), mais les fonctions exécutives et visuospatiales restent comparables chez les dipsomanes et non-dipsomanes (32).

Antécédents familiaux

Les performances neuropsychologiques des individus présentant des antécédents familiaux (qu'ils soient eux-mêmes

alcooliques ou non) sont significativement inférieures à celles des sujets ne présentant pas d'antécédents. Les études cas-contrôle portant sur l'impact des antécédents familiaux (42, 43) montrent que ceux-ci ont un effet plus délétère que l'intoxication alcoolique elle-même, ce qui suggère l'existence d'une vulnérabilité génétique par ailleurs. Les troubles cognitifs seraient même plus marqués chez les individus provenant de "familles à risque" (parents et proches parents alcooliques) par rapport à ceux n'ayant que le père alcoolique (étude cas-contrôle de Ozkaragoz et Noble en 1995 (44)). Les études cas-contrôle de Whipple *et al.* (42) et de Haarden et Pihl (45) établissent la corrélation entre l'alcoolisme multigénérationnel et les faibles performances aux tests du lobe frontal chez les enfants mâles. Donc toutes les études réalisées jusqu'à la moitié des années 1990 démontrent que les troubles cognitifs sont plus sévères lorsque l'alcoolisme a une composante héréditaire (effet complémentaire des antécédents familiaux et de l'alcoolisme de l'individu) (38, 46).

Facteurs non spécifiques

Sont inclus des facteurs qui peuvent être considérés comme "facteurs de confusion" car introduisant un risque de détérioration cognitive non lié à la consommation d'alcool : l'âge, le sexe, le comportement antisocial, la dépression, l'hyperactivité/MBD (*Minimal brain dysfunction*) chez l'enfant, le statut hépatique, l'état nutritionnel, le niveau socio-culturel (statut socioéconomique). La relation de corrélation avec la détérioration cognitive est positive, mais non linéaire. Il a été établi une corrélation avec une atteinte organique (cérébrale), et donc l'hypothèse d'un substratum organique, uniquement pour le facteur "sexe".

Âge

Quoique considéré comme l'un des facteurs de risque les plus significatifs (39, 47), son influence est très difficile à appréhender isolément car elle implique la durée de l'intoxication, la durée d'exposition à des facteurs de risque médicaux et le déclin concomitant des fonctions cognitives dû à l'âge (48, 49). Les principales études réalisées depuis les années 1970 (23, 49-51) montrent une similitude des troubles cognitifs de l'alcoolisme et du vieillissement (atteinte de la mémoire et des fonctions exécutives) (pour revue, voir (10, 23)). Une étude récente cas-contrôle effectuée sur 62 sujets et utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (52) trouve une corrélation avec un substratum organique : les lobes frontaux sont plus vulnérables à l'alcoolisation chronique chez les plus âgés. Mais la relation nécessite d'être étayée par des études supplémentaires.

Sexe

Dans une revue de la littérature de 1998 (24), les auteurs retiennent que les femmes alcooliques apparaissent cognitivement plus détériorées que les hommes, avec une atteinte plus marquée de la mémoire à long terme et de l'attention partagée. Par ailleurs, il n'existe pas de déficit d'apprentissage visuospatial (étude cas-contrôle de 1984 sur 140 sujets (53)). Cette détérioration plus marquée aurait un substratum organique : il existe chez la femme une vulnérabilité cérébrale plus marquée à la toxicité de l'alcool. L'atteinte organique cérébrale apparaît après une période plus courte d'intoxication chez la femme, mais la récupération se fait après une période plus courte d'abstinence aussi (première étude cas-contrôle de 1986 par imagerie sur 261 sujets (54)).

Dépression

L'existence fréquente d'une symptomatologie dépressive chez l'alcoolique chronique est un fait clinique confirmé. Elle affecte préférentiellement les épreuves visuospatiales quelles qu'elles soient (55). Cela laisserait supposer un processus étiopathogénique commun de l'ordre d'une atteinte spécifique de l'hémisphère droit (56), mais il serait plus proche de la réalité d'évaluer cela en termes de "réduction des ressources" cognitives (57). En tout cas, la dépression expliquerait en partie l'atteinte de la mémoire visuospatiale chez l'alcoolique chronique (22).

Hyperactivité/Minimal brain dysfunction chez l'enfant

C'est un facteur non pronostique, mais les résultats des études sont paradoxaux (27, 38, 58). Le lien entre hyperactivité/MBD chez l'enfant et des pathologies observées chez l'adulte – parmi lesquelles l'alcoolisme – avait été établi par un certain nombre d'études longitudinales rétrospectives et familiales. Des études plus ciblées (58, 59) montraient que les alcooliques avec des symptômes d'hyperactivité/MBD dans leurs antécédents avaient des performances neuropsychologiques plus faibles que ceux qui n'en avaient pas. Mais ces études sont extrêmement discutables du point de vue méthodologique ou des définitions utilisées, et sont donc inexploitablement actuellement. Par ailleurs, le trouble hyperactivité/déficit de l'attention n'est pas directement un facteur pronostique de l'utilisation de substances, mais plutôt de la survenue de troubles entraînant un usage nocif de substances (60). C'est plus la persistance de conduites délinquantes que l'hyperactivité qui est très largement corrélée à la persistance de consommation de substances psychoactives (61, 62).

Comportement antisocial

C'est un facteur pronostique positif (27), mais il existe des études qui suggèrent que la personnalité antisociale et

l'alcoolisme affectent les fonctions cognitives par des mécanismes différents (58, 63). En tout cas, il existe des arguments pour une corrélation avec une atteinte organique : les sujets antisociaux (cf. DSM-IV) ont une hypoperfusion frontale plus marquée (28).

État nutritionnel/régime alimentaire

Il intervient autant par les effets de la malnutrition que par ceux de l'installation de la maladie déficitaire qui entraînent des altérations cognitives incontestables (7, 64). Mais plusieurs études cas-contrôle sur autopsies ont montré que la consommation d'alcool a un effet plus important que la carence nutritionnelle dans la réduction de la masse cérébrale (64, 65).

Statut hépatique

Il existe une corrélation entre cirrhose (diagnostiquée par biopsie) de toute étiologie, et donc un niveau élevé de sévérité de la maladie hépatique, et atteinte des fonctions cognitives. Cette corrélation est plus forte que l'existence ou non de l'alcoolisme (études descriptives et cas-contrôle utilisant des tests neuropsychologiques) (66-68). Par contre, il n'a pu être établi de corrélation entre l'indice d'une atteinte hépatique diagnostiquée par bilan hépatique et des performances déficitaires psychométriques (hypothèse d'une sensibilité non identique du cerveau et du foie chez le même individu) (69). On retrouve un argument organique de cette corrélation : la perte de tissu cérébral chez les alcooliques chroniques est plus sévère chez ceux ayant une atteinte hépatique par l'alcool (64, 65).

Niveau socioculturel

C'est le facteur de risque le plus important car de toute évidence il joue un rôle prépondérant au niveau des scores psychométriques, dans la mesure où il permet de distinguer les scores faibles des scores élevés à toutes les épreuves (22).

Même si une corrélation n'a pas été établie entre des troubles cognitifs acquis suite à un mésusage de l'alcool par l'individu et l'exposition de celui-ci à l'alcool pendant la période prénatale, cette situation mérite d'être évoquée dans le cadre présent. Les déficits cognitifs dus à l'exposition prénatale à l'alcool sont évidents et dépistés précocement, comme dans le cadre du SAF (syndrome d'alcoolisation foetale) ou du DNLA (désordres neurodéveloppementaux liés à l'alcool), ou peuvent passer inaperçus en étant dépistés uniquement lors d'évaluations neuropsychologiques. Il s'agit particulièrement dans cette situation de troubles des fonctions exécutives (surtout le changement de stratégie, la flexibilité mentale, l'apprentissage de nouveaux matériels, l'attention soutenue)

et de la mémoire (70, 71). Dans tous les cas, ces troubles présents dès l'enfance précoce se maintiennent à l'âge adulte, s'ajoutant aux troubles cognitifs acquis suite au mésusage d'alcool de l'individu lorsque c'est le cas.

Les effets de l'abstinence

La récupération est possible mais lente (mois, années) et souvent incomplète (46). L'amélioration des performances psychométriques se fait dans les six premières semaines avec le plus important degré de récupération dans les deux premières (27, 72). Les fonctions plus complexes (mémoire à court terme et apprentissage visuospatial) nécessitent trois à six mois au minimum (73). La récupération psychométrique et organique (degré d'atrophie) est dépendante de la durée d'intoxication et de l'âge du patient (études descriptives par tests neuropsychologiques (74), par CT (75), études cas-contrôle par IRM (52)). On retrouve, comme argument organique de la récupération, une amélioration du CBF (flux sanguin cérébral) et de l'atrophie après quelques semaines d'abstinence (études par SPECT) (30, 76) ; une diminution de la rétraction cellulaire (*shrinkage*) après plusieurs mois, voire années (75).

Étiopathogénie : les hypothèses

Il existe des arguments et contre-arguments pour chaque hypothèse (4, 9, 46).

Hypothèse basée sur les effets directs neurotoxiques de l'alcool sur le SNC

Ces effets consistent en la perte neuronale et la modification des récepteurs et des neuromédiateurs localisées par imagerie au niveau du lobe frontal. Ils se réalisent *via* divers mécanismes.

- *Via* la facilitation par l'alcoolisation chronique de la transmission glutamatergique par le sous-type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) de récepteurs glutamatergiques (augmentation du nombre des récepteurs dont la suractivation est neurotoxique, surtout en sevrage).
- *Via* la modification morphologique et du nombre des récepteurs GABA (diminution de la transmission gabaergique et donc perte de contrôle de la modulation glutamatergique).

Support de l'hypothèse : études expérimentales chez l'animal (explorations biologiques), études par imagerie CT (pour revue, voir (77)).

Contre-arguments : comme nous l'avons précisé précédemment, il existe une faible corrélation entre la durée et l'importance de l'alcoolisation et le déficit cognitif. Cette hypothèse n'explique pas non plus la sélectivité des troubles.

Localisation :

• Hypothèse de l'atteinte spécifique et prédominante de l'hémisphère droit (78, 79). Support de l'hypothèse : études utilisant l'évaluation par tests neuropsychologiques (80-82) qui démontrent une atteinte des capacités visuospatiales et le maintien des capacités verbales (fonctions de l'hémisphère droit).

• Hypothèse de l'atteinte diffuse cérébrale (83, 84). Support de l'hypothèse : études utilisant l'évaluation par tests neuropsychologiques. Contre-argument : il n'existe pas de détérioration globale intellectuelle.

• Hypothèse de l'atteinte cérébrale antérieure (85). Support de l'hypothèse : études utilisant l'évaluation par tests neuropsychologiques et études par imagerie (CT, PET, SPECT) (84, 86-89). La dysfonction préexisterait (pour ce qui est de la formation des concepts moyennés par le visuel) et résulterait de l'alcoolisme (effet neurotoxique à type de vieillissement prématuré) (90).

• *Via* la perte neuronale (par effet neurotoxique) au niveau du cortex préfrontal, de l'hypothalamus et du cervelet. Support de l'hypothèse : études par imagerie (64, 76, 91).

Hypothèse basée sur les effets indirects de l'alcool sur le SNC

• *Via* l'accélération par l'alcool des processus neurodégénératifs du vieillissement cérébral (73) ou par augmentation de la vulnérabilité après 40 ans aux effets de l'alcool (51).

Support de l'hypothèse : études par évaluation par tests neuropsychologiques (49, 50, 92), études épidémiologiques (25).

Contre-arguments : il existe des similitudes avec le vieillissement pour l'atteinte de la mémoire à court terme et des fonctions exécutives, mais les différences existantes dans la typologie psychométrique suggèrent que le substratum est différent (47, 93). Les effets de l'âge ne sont pas aggravés par l'alcoolisation (les déficits de l'alcool se surajoutent aux déficits dus à l'âge, mais indépendamment de ce dernier) (92). La réversibilité des troubles n'est pas expliquée.

• *Via* les pathologies associées à l'alcoolisme chronique (trauma crânien, trouble nutritionnel et carences vitaminiques, insuffisance hépatique, trouble endocrinien) (4, 46). La liste n'est pas exhaustive.

Contre-arguments : la récupération cognitive est dissociée en temps et importance de celle des différents troubles pathologiques (46, 94). Par ailleurs, il n'est pas expliqué la sélectivité des troubles ce qui laisse penser que les troubles préexisteraient à l'alcoolisation.

Hypothèse de l'origine génétique des troubles qui préexisteraient à l'alcoolisation

Support de l'hypothèse : études épidémiologiques familiales (par extrapolation des données de la relation entre génétique et l'abus/dépendance alcoolique à la relation entre génétique et troubles cognitifs) (95). Les troubles cognitifs sont plus sévères lorsque l'alcoolisme à une composante héréditaire (38, 46), de même que la récupération est incomplète, surtout dans ces cas. Par ailleurs, les enfants mâles non alcooliques, nés de pères alcooliques, ont des troubles des fonctions exécutives similaires. Mais des études cas-contrôle montrent qu'entre les enfants en bas âge de parents alcooliques et ceux de parents non alcooliques, il n'y a pas de différence lors des évaluations du développement mental (96).

Conclusion

Il nous apparaît ne pas pouvoir conclure ce passage en revue des facteurs à l'origine des troubles cognitifs sans soulever la question de l'action de facteurs que nous nommerons "psychopathologiques". Ces facteurs seraient à l'origine d'une hypothèse tout à fait spécifique, celle des troubles cognitifs en tant que résultats d'un fonctionnement psychique caractérisé par des processus de retrait/repli/régression et/ou de précarité psychologique, et/ou un trouble du développement psychoaffectif. Ils seraient plus ou moins persistants en fonction de la cristallisation de ce fonctionnement. Cette hypothèse a pu être émise sur la base d'observations cliniques, mais elle reste une interprétation tout à fait personnelle du fait clinique.

Il a été question, effectivement jusqu'ici, uniquement des troubles cognitifs acquis et dus à une atteinte organique induite par le mésusage d'alcool, mais, avec cette dernière hypothèse étiopathogénique, se pose la question de la perception dans sa globalité du déficit et secondairement, pour éviter la confusion générée par la difficulté à concevoir l'interaction de facteurs organiques et psychogéniques, de l'articulation dans la psychopathologie du modèle déficitaire et de celui psychodynamique. Car les deux peuvent s'articuler dans une relation causale lorsque des inhibitions

ou des conflits locaux à un plan psychodynamique entraînent un déficit global altérant une fonction cognitive élémentaire dans toutes ses applications.

Cette démarche ne s'applique pas à la totalité de la symptomatologie déficitaire. De toute évidence, lorsque la détérioration symptomatique est le résultat d'un processus strictement organique, elle ne relève pas d'une interprétation psychodynamique. En revanche, son association et son action sur un déficit global symptomatique du sujet doivent faire l'objet d'une analyse psychopathologique autant par une approche cognitive que psychodynamique, car les implications thérapeutiques en sont conséquentes. ■

D. Urucu-Milcent

Troubles cognitifs associés à l'usage de l'alcool

Alcoologie et Addictologie 2005 ; 27 (3) : 217-226

Références bibliographiques

- 1 - Lyvers M, Yakimoff M. Neuropsychological correlates of opioïde dependence and withdrawal. *Addict Behav* 2003 ; 28 (3) : 605-611.
- 2 - Gérard CL, Wirotius JM. Différentes procédures cognitives : sémiologie, exploration. *Encycl Méd Chir (Psychiatrie)* 1996 ; 37.131.A.10 : 12 p.
- 3 - Ollat H. Troubles cognitifs et maladie alcoolique. *Alcoologie* 1994 ; 16 (2) : 92-95.
- 4 - Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York : Oxford University Press, 1995.
- 5 - Duka T, Towshend JM, Collier K, Stephens DN. Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alc Clin Exp Res* 2003 ; 27 (10) : 1563-1572.
- 6 - Georges MS, Teneback CC, Malcom RJ, Moore J, Stallings LE, Anton RF, Ballenger JC. Multiple previous alcohol detoxification are associated with decreased medial temporal and paralimbic function in the postwithdrawal period. *Alc Clin Exp Res* 1999 ; 23 (6) : 1077-1084.
- 7 - Tarter RE, Edwards AL. Multifactorial etiology of neuropsychological impairment in alcoholics. *Alc Clin Exp Res* 1986 ; 10 : 128-135.
- 8 - Adès J, Lejoyeux M. Conduites alcooliques : aspects cliniques. *Encycl Med Chir (Psychiatrie)* 1996 ; 37.398.A.40 : 11 p.
- 9 - Parker ES, Noble EP. Alcohol consumption and cognitive functioning in social drinkers. *J Stud Alcohol* 1977 ; 38 : 1224-1232.
- 10 - Parker ES, Parker DA, Brody JA, Schoenberg R. Cognitive patterns resembling premature aging in male social drinkers. *Alc Clin Exp Res* 1982 ; 6 (1) : 46-52.
- 11 - Hill SY, Ryan C. Brain damage in social drinkers? Reasons for caution. *Recent Dev Alcohol* 1985 ; 3 : 277-288.
- 12 - Parsons OA. Cognitive functioning in sober social drinkers: a review and critique. *J Stud Alcohol* 1986 ; 47 (2) : 101-114.
- 13 - Parker ES, Parker DA, Harford TC. Specifying the relationship between alcohol use and cognitive loss: the effects of frequency of consumption and psychological distress. *J Stud Alcohol* 1991 ; 52 (4) : 366-373.
- 14 - Eckardt MJ, File SE, Gessa GL, Grant KA, Guerri C, Hofman PL, Kalant H, Koob GC, Li TK, Tabakoff B. Effects of moderate alcohol consumption and the central nervous system. *Alc Clin Exp Res* 1998 ; 22 (5) : 998-1040.
- 15 - Beatty WW, Tivis R, Stalt HD, Nixon SJ, Parsons OA. Neuropsychological deficits in sober alcoholics: influences of chronicity and recent alcohol consumption. *Alc Clin Exp Res* 2000 ; 24 (2) : 149-154.
- 16 - Chelune GT, Parker JB. Neuropsychological deficits associated with chronic alcohol abuse. *Clin Psychol Review* 1981 ; 1 (2) : 181-195.
- 17 - Tamkin AS. Impairment of cognitive functioning in alcoholics. *Military Medicine* 1983 ; 148 (10) : 793-795.
- 18 - Ryan C, Butters N. Cognitive effects in alcohol abuse. In : Kissin B, Begleiter H, eds. Cognitive effects in alcohol abuse. New York : Plenum Press, 1982.
- 19 - Grant I. Alcohol and the brain: neuropsychological correlates. *J Consult Clin Psychol* 1987 ; 55 : 310-324.
- 20 - Ollat H. Alcool et fonctions cognitives. *Alcoologie* 1990 ; (Numéro spécial).
- 21 - Ollat H, Pirost S. Les relations entre les troubles mentaux et les troubles liés à l'usage d'alcool. Symposium SFA. *Alcoologie et Addictologie* 2001 ; 23 (1) : 60-65.
- 22 - Liraud F, Lespinet V, N'Kaoua B, Fleury B, Claverie B. Approche multifactorielle des déficits mnésiques liés à l'abus chronique d'alcool. *Revue de Neuropsychologie* 1999 ; 9 (1) : 61-82.
- 23 - Tarter RE. Cognition, aging and alcohol. In : Beresford T, Gombert E, eds. Alcohol and aging. New York : Oxford University Press, 1995.
- 24 - Mumenthaler MS, Taylor JL, O'Hara R, Jesavage JA. Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol Res Health* 1999 ; 23 (1) : 55-64.
- 25 - Inserm. Alcool. Effets sur la santé. Paris : Inserm, 2001 : 169-172.
- 26 - Fratiglioni L, Wong HX, Ericsson K, Moystan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000 ; 355 : 1315-1319.
- 27 - Eckardt MJ, Stappleton JM, Rawlings RR et al. Neuropsychological functioning in detoxified alcoholics between 18 and 35 years of age. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 (1) : 53-59.
- 28 - Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol* 2001 ; 36 (5) : 357-368.
- 29 - Eckardt MJ, Ryback RS, Panther CP. Neuropsychological deficits in alcoholic men in their mid thirties. *Am J Psychiatry* 1980 ; 137 : 932-936.
- 30 - Horner MD, Waid LR, Johnson DE et al. The relationship of cognitive functioning to amount of recent and lifetime alcohol consumption in outpatient alcoholics. *Addict Behav* 1999 ; 24 (3) : 449-453.
- 31 - Pishkin V, Lovoal WR, Bourne LE. Chronic alcoholism in males: cognitive deficits as a function of age of onset, age and duration. *Alc Clin Exp Res* 1985 ; 9 : 400-405.
- 32 - Kokavec A, Crowe SF. A comparison of cognitive performance in binge versus regular chronic alcohol misusers. *Alcohol Alcohol* 1999 ; 34 (4) : 601.
- 33 - Bolter JF, Hannon R. Lateralized cerebral dysfunction in early and late stage alcoholics. *J Stud Alcohol* 1986 ; 47 : 213-218.
- 34 - Parker DA, Parker ES, Brody JA, Schoenberg R. Alcohol use and cognitive loss among employed men and women. *Am J Public Health* 1983 ; 73 (5) : 521-526.
- 35 - Hannon R, Day CL, Butler AM, Larson AJ, Casey M. Alcohol consumption and cognitive functioning in college students. *J Stud Alcohol* 1983 ; 44 (2) : 283-298.
- 36 - Hannon R, Butler CP, Day CL, Khan SA, Quitoriano LA, Butler AM, Meredith LA. Social drinking and cognitive functioning in college students: replication and reversibility study. *J Stud Alcohol* 1987 ; 48 (5) : 502-506.
- 37 - Delin CR, Lee TH. Drinking and the brain: current evidence. *Alcohol Alcohol* 1992 ; 27 (2) : 117-126.
- 38 - Parsons OA. Determinants of cognitive deficits in alcoholics: the search continues. *The Clinical Neuropsychologist* 1994 ; 8 : 39-58.
- 39 - Parker ES, Noble EP. Alcohol and the aging process in social drinkers. *J Stud Alcohol* 1980 ; 41 : 170-178.
- 40 - Grant I, Adams K, Reed R. Normal neuropsychological abilities of alcoholic men in their late thirties. *Am J Psychiatry* 1979 ; 136 : 1263-1269.
- 41 - Sanchez-Craig M. Drinking pattern as a determinant of alcoholics performance on the Trail-Making Test. *J Stud Alcohol* 1980 ; 41 : 1083-1089.
- 42 - Whipple SC, Parker ES, Noble EP. An atypical neurocognitive profile in alcoholics fathers and their sons. *J Stud Alcohol* 1988 ; 49 : 240-244.
- 43 - Schoeffer KW, Parsons OA, Errico AL. Abstracting deficits and childhood conduct disorders as a function of familial alcoholism. *Alc Clin Exp Res* 1988 ; 12 : 617-618.
- 44 - Ozkaragoz TZ, Noble EP. Neuropsychological differences between sons of active alcoholic and non-alcoholic fathers. *Alcohol Alcohol* 1995 ; 30 : 115-123.
- 45 - Haarden PW, Pihl R. Cognitive function, cardiovascular reactivity and behavior in boys at high risk for alcoholism. *J Abnormal Psychology* 1995 ; 104 : 94-103.
- 46 - Knight RG, Longmore BE. Cognitive impairment in alcoholics. In : Laurence Elbaum associates. Clinical neuropsychology of alcoholism. UK : Hove, 1994 : 225-265.
- 47 - Grant I, Reed R, Adams K. Diagnosis of intermediate-duration and subacute organic mental disorder in abstinent alcoholics. *J Clin Psychiatry* 1987 ; 48 : 319-323.
- 48 - Grant I, Reed R, Adams K. Aging, abstinence and medical risk factors in the prediction of neuropsychological deficits amongst chronic alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 710-718.
- 49 - Page RD, Cleveland MF. Cognitive dysfunction and aging among male alcoholics and social drinkers. *Alc Clin Exp Res* 1987 ; 11 : 376-384.

- 50 - Oscar-Berman M, Hancock M, Mildworf B, Hutner N, Weber OA. Emotional perception and memory in alcoholism and aging. *Alc Clin Exp Res* 1990 ; 14 : 383-393.
- 51 - Jones B, Parsons OA. Specific versus generalized deficit of abstracting ability in chronic alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1972 ; 26 : 380-384.
- 52 - Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alc Clin Exp Res* 1997 ; 21 : 521-529.
- 53 - Fabian MS, Parsons OA, Sheldon MD. Effects of gender and alcoholism on verbal and visuospatial learning. *J Nervous Mental Disease* 1984 ; 172 : 16-20.
- 54 - Jacobson R. The contribution of sex and drinking history to CT brain scan changes in alcoholics. *Psychological Medicine* 1986 ; 16 : 547-559.
- 55 - Cassens G, Wolfe L, Zola M. The neuropsychology of depression. *J Neuropsychiatry* 1990 ; 2 : 202-213.
- 56 - Freeman RL, Galaburda AM, Cabal RD, Geschwind N. The neurology of depression. *Arch Neurology* 1985 ; 42 : 289-291.
- 57 - Hasher L, Zacks RT. Automatic and effortful processes in memory. *J Exp Psychology* 1979 ; 108 : 356-389.
- 58 - Tarter RE, McBride H, Buonpane N, Schneider DU. Differentiation of alcoholics: childhood history of minimal brain dysfunction, family history and drinking pattern. *Arch Gen Psychiatry* 1977 ; 34 : 761-768.
- 59 - De Obaldia R, Parsons OA, Yohman R. Minimal brain dysfunction symptoms claimed by primary and secondary alcoholics: relation to cognitive functioning. *Int J Neurosci* 1983 ; 34 : 173-181.
- 60 - Mannuzza S, Klein RG. Long term prognosis in attention - deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr N Am* 2000 ; 9 (3) : 711-726.
- 61 - Loeber R, Stouthamer-Loeber M, White HR. Developmental aspects of delinquency and internalising problems and their association with persistent juvenile substance use between ages 7 and 18. *J Clin Child Psychol* 1999 ; 28 (3) : 322-332.
- 62 - Reynaud M, président du groupe de travail. Rapport au Directeur général de la santé. Usage nocif de substances psychoactives. Paris : La Documentation française, 2002.
- 63 - Glenn SW, Errico AL, Parsons OA, King AC, Nixon SJ. The role of antisocial, affective, and childhood behavioral characteristics in alcoholics neuropsychological performance. *Alc Clin Exp Res* 1993 ; 17 : 162-169.
- 64 - Harper CG, Kril J. Brain atrophy in chronic alcoholic patients: a quantitative pathological study. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry* 1985 ; 48 : 211-217.
- 65 - Kril JJ. The contribution of alcohol, thiamine deficiency and cirrhosis of the liver to cerebral cortical damage in alcoholics. *Metabolic Brain Disease* 1995 ; 10 : 9-16.
- 66 - Smith HH, Smith LS. WAIS functioning of cirrhotic and non-cirrhotic alcoholics. *J Clin Psychol* 1977 ; 33 (1) : 309-313.
- 67 - Tarter RE, Von Thiel DH, Arria AM, Carra J, Moss H. Impact of cirrhosis on the neuropsychological test performance of alcoholics. *Alc Clin Exp Res* 1988 ; 12 (5) : 619-621.
- 68 - Edwin D, Flynn L, Klein A, Thuluvath PJ. Cognitive impairment in alcoholic and nonalcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1999 ; 30 (6) : 1363-1367.
- 69 - Tarter R, Arria A, Van Thiel DH. Liver-brain interactions in alcoholism. In : Hunt WA, Nixon SJ, eds. Research monography 22: Alcohol-induced brain damage. Rockville : National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1993 : 415-430.
- 70 - Wilford JA, Richardson GA, Leach SL, Day NL. Verbal and visuospatial learning and memory function in children with moderate prenatal exposure. *Alc Clin Exp Res* 2004 ; 28 (3) : 497-507.
- 71 - Recommandations de la Société Française d'Alcoologie. Les conduites d'alcoolisation au cours de la grossesse. *Alcoologie et Addictologie* 2003 ; 25 (Suppl. 2) : 455-1045.
- 72 - Ryan C, Butters N. The neuropsychology of alcoholism. In : Wedding D, Horton A, Webster J, eds. The neuropsychology handbook. New York : Springer, 1986 : 376-409.
- 73 - Ryan C, Butters N. Learning and memory impairment in young and old alcoholics: evidence for the premature aging hypothesis. *Alcoholism* 1980 ; 4 : 288-293.
- 74 - Christiansen BA, Goldman MS, Inn A. Development of alcohol-related expectancies in adolescents: separating pharmacological from social-learning influences. *J Consult Clin Psychol* 1982 ; 50 (3) : 336-344.
- 75 - Ron MA, Acker W, Lishman WA. Morphological abnormalities in the brains of chronic alcoholics. A clinical, psychological and computerized axial tomographic study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1980 ; 62 (Suppl. 286) : 41-47.
- 76 - Gansler DA, Harris GJ, Oscar-Berman M, Streeter C, Lewis RF, Ahmed I, Achong D. Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholic men. *Alc Clin Exp Res* 2000 ; 24 : 611-621.
- 77 - Wilkinson DA. Examination of alcoholics by computer tomographic (CT) scans: a critical review. *Alc Clin Exp Res* 1982 ; 6 : 31-45.
- 78 - Miglioli M, Buchtel HA, Campanini T, De Risio C. Cerebral hemispheric lateralization of cognitive deficits due to alcoholism. *J Nerv Ment Dis* 1979 ; 167 (4) : 212-217.
- 79 - Kapur N, Butters N. An analysis of visuoperceptive deficits in alcoholic korsakoff and long term alcoholics. *J Stud Alcohol* 1977 ; 38 : 2025-2035.
- 80 - Jenkins RL, Parsons OQ. Neuropsychological effect of chronic alcoholism on tactual-spatial performance and memory in males. *Alc Clin Exp Res* 1981 ; 5 : 26-33.
- 81 - Miller L. Neuropsychological assessment of substance abusers. Review and recommendations. *J Subst Abuse Treat* 1985 ; 2 : 5-17.
- 82 - Tarter RE. Neuropsychological investigations of alcoholism. In : Goldstein G, Neuringer C, eds. Empirical studies of alcoholism. Cambridge : Ballinger, 1976.
- 83 - Ryan C. Learning and memory deficits in alcoholics. *J Stud Alcohol* 1980 ; 41 (5) : 437-447.
- 84 - Goldstein G, Shelly C. A multivariate neuropsychological approach to brain lesion localization in alcoholism. *Addict Behav* 1982 ; 7 : 165-175.
- 85 - Ratti MT, Soragna D, Sibilla L, Albergati A, Savaldi F, Bo P. Cognitive impairment and cerebral atrophy in "heavy drinker". *Prag Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999 ; 23 (2) : 243-258.
- 86 - Adams KM, Gilman S, Koeppe RA, Brunberg JA, Dede D, Barent S, Kroll PD. Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993 ; 17 : 205-210.
- 87 - Chick JD, Smith MA, Engleman HM, Kean DN, Mander AJ, Douglas RHB, Best JJK. Magnetic resonance imaging of the brain in alcoholics: cerebral atrophy, lifetime alcohol consumption and cognitive deficits. *Alc Clin Exp Res* 1989 ; 13 : 512-518.
- 88 - Tarter RE. An analysis of cognitive deficits in chronic alcoholics. *J Nerv Ment Dis* 1973 ; 157 : 138-147.
- 89 - Benson DF, Djenderedjian A, Miller BL, Pachona NA. Neural basis of confabulation. *Neurology* 1996 ; 46 : 1239-1243.
- 90 - Cieselski KT, Waldorf AV, Jung RE. Anterior brain deficits in chronic alcoholism. Cause or effect? *J Nerv Ment Dis* 1995 ; 183 (12) : 756-761.
- 91 - Jogannathan NR, Desai NG, Roghunathan P. Brain Metabolite changes in alcoholism: an *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) study. *Magnetic Resonance Imaging* 1996 ; 14 : 553-557.
- 92 - Poirtenaud J, Vallery-Masson J, Burnot G. Consommation d'alcool et performances cognitives chez des sujets à l'âge de la retraite. *Bulletin de la Société Française d'Alcoologie* 1986 ; 3 : 27-31.
- 93 - Kramer JH, Blusewicz MJ, Preston KA. The premature aging hypothesis: old before its time? *J Consult Clin Psychol* 1989 ; 57 (2) : 257-262.
- 94 - Schoffer K, Butters N, Smith T, Irwin M, Brown S, Hanger P, Grant I, Schukit M. Cognitive performance of alcoholics: a longitudinal evaluation of the role of drinking history, depression, liver function, nutrition, and family history. *Alc Clin Exp Res* 1991 ; 15 : 653-660.
- 95 - Tarter RE, Alterman A, Edwards AL. Vulnerability alcoholism in men: a behavior-genetic perspective. *J Stud Alc* 1985 ; 46 : 329-359.
- 96 - Leonard KE, Das Eiden R. Cognitive functioning among infants of alcoholic fathers. *Drug Alcohol Depend* 2002 ; 67 (2) : 139-147.