

Dr Stéphanie Pelletier<sup>\*,\*\*</sup>, Dr Régis Alarcon<sup>\*</sup>, Dr Bertrand Nalpas<sup>\*\*\*</sup>, Mme Valérie Ewert<sup>\*</sup>, Mme Laurie Robert<sup>\*</sup>, M. Benjamin Vial<sup>\*</sup>, Dr Hélène Donnadieu-Rigole<sup>\*\*\*\*</sup>, Pr Pascal Perney<sup>\*\*\*</sup>

\* Service Addictologie, Hôpital universitaire de rééducation et de réadaptation, F-30240 Le Grau du Roi. CHU Carêmeau, Nîmes, France

\*\* Inserm U1018, Paris, France

\*\*\* Département d'information scientifique et de communication (DISC), Inserm, Paris, France

\*\*\*\* Service Addictologie, Hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, France

\*\*\*\*\* Inserm U1183, IRMB, Hôpital Saint-Eloi, CHU de Montpellier, France

Correspondance : Stéphanie Pelletier. Courriel : stephanie.pelletier@chu-nimes.fr

Reçu septembre 2017, accepté septembre 2018

# Résultats d'un programme de remédiation cognitive

## chez des malades alcooliques hospitalisés en SSR

### Une étude observationnelle

#### Résumé

**Contexte** : le but de notre étude était d'analyser l'évolution des fonctions cognitives de patients ayant un trouble de l'usage de l'alcool, hospitalisés pendant six semaines dans un service de soins de suite et de réadaptation en addictologie, et bénéficiant d'un programme de remédiation cognitive propre à la structure. **Méthode** : les patients rétrospectivement inclus avaient des troubles cognitifs suspectés à l'admission sur un score MoCA (*Montreal cognitive assessment*) < 26, un MoCA effectué au moment de la sortie, une abstinence d'alcool durant le séjour. Le programme de remédiation cognitive était effectué par différents intervenants et était basé sur un entraînement mental et physique. L'évolution des troubles cognitifs a été mesurée par la variation du score MoCA entre l'admission et la sortie. **Résultats** : 491 patients ont été inclus, 402 hommes et de 89 femmes âgées de  $50,2 \pm 9,7$  ans. Le score MoCA était sévèrement ( $\leq 21$ ) ou modérément (22-25) altéré chez respectivement 44,6 % et 55,4 % des patients. Une amélioration du score MoCA était mise en évidence chez 84 % des patients et était d'autant plus importante que l'altération cognitive initiale était plus importante. Cela correspondait à une amélioration de l'ensemble des fonctions mesurées, avec une cinétique comparable chez l'ensemble des patients. **Discussion** : une hospitalisation en soins de suite et réadaptation, où les patients sont strictement sans alcool et bénéficient d'un programme de remédiation cognitive, permet une amélioration des fonctions cognitives y compris chez les malades les plus altérés. Notre étude, qui ne comporte pas de groupe contrôle, ne permet toutefois pas de définir les rôles respectifs de l'abstinence et du programme de remédiation.

#### Mots-clés

Remédiation – Test MoCA – Alcool – Cognition.

#### Summary

**Results from a cognitive remediation programme in alcoholic patients hospitalized in an addictology rehabilitation unit: an observational study**

**Background**: the objective of our study was to evaluate the evolution of cognitive functions in patients with alcohol disorders who were hospitalized for six weeks in an addictology rehabilitation unit. Each patient received an on-site cognitive remediation programme. **Methods**: patients who were suspected of having cognitive disorders upon admission based on a MoCA (*Montreal cognitive assessment*) score < 26 were retrospectively included in this study. Another MoCA was performed at discharge. Patients remained abstinent throughout their stay. Cognitive remediation was performed by different professionals. The programme was based on mental and physical training. The evolution of cognitive disorders was assessed using the MoCA score variation from admission to discharge. **Results**: 491 patients were included, 402 men and 89 women (mean age:  $50.2 \pm 9.7$  years). The MoCA score was severely ( $\leq 21$ ) or moderately (22-25) diminished in respectively 44.6 % and 55.4 % of patients. MoCA scores were improved in 84 % of the patients. These improvements were more pronounced in patients with greater initial cognitive dysfunction. This corresponds with an overall improvement of all measured functions, with similar kinetics in all patients. **Discussion**: hospitalisation in an addictology rehabilitation unit, where abstinence is strict and patients benefit from a cognitive remediation program, enables cognitive functions to improve, even in the most affected patients. The results of this study lack a control group and thus do not enable us to define the relative impacts of abstinence and cognitive remediation.

#### Key words

Remediation – MoCA test – Alcohol – Cognition.

La consommation chronique d'alcool s'accompagne de nombreuses complications somatiques, en particulier des atteintes du système nerveux central et périphérique (1). Le cerveau est un organe très sensible à l'alcool, ce qui explique les modifications anatomiques de la matière blanche et de la matière grise chez les patients ayant une consommation chronique (2, 3). De nombreuses structures sont touchées, en particulier le cortex préfrontal (4-6), l'amygdale (7), l'hippocampe et le cervelet (8). De plus, les connexions entre ces zones spécifiques ont une vulnérabilité accrue (9).

Ces atteintes anatomiques et fonctionnelles se compliquent de troubles cognitifs allant d'atteintes modérées à des déficits sévères tel le syndrome de Korsakoff (10). Les fonctions cognitives les plus fréquemment altérées sont les capacités exécutives (11, 12) l'organisation visuo-spatiale (13), la mémoire de travail et épisodique (14) et l'attention (15).

La prévalence des troubles cognitifs chez des patients ayant une dépendance ou un trouble de l'usage de l'alcool (TUA) sévère varie dans la plupart des études de 50 à 70 % (16-20). Ces troubles cognitifs peuvent avoir plusieurs effets négatifs. Tout d'abord, ils peuvent s'accompagner d'une diminution de la qualité de vie liée en particulier aux déficits mémoriels. D'autre part, les déficits cognitifs alcoolo-induits peuvent se compliquer d'une diminution de la participation aux soins addictologiques et d'une mauvaise mémorisation des outils et des conseils proposés (14, 21). Cela peut se traduire par une baisse d'efficacité des programmes de réadaptation et réduire la compliance aux prescriptions médicales (18). Enfin, ces dysfonctions pourraient être un facteur pronostique négatif, une diminution des fonctions cognitives se traduisant par une diminution de l'adaptabilité face à une situation à risque. Ainsi, certains auteurs ont rapporté que l'existence de troubles cognitifs était associée à un risque élevé de rechute (22, 23). Des résultats allant dans le même sens ont été mis en évidence dans des études corrélant la mesure des volumes de structures cérébrales (amygdale et cortex préfrontal) à la fréquence des rechutes ou à l'intensité du *craving* (6, 7, 24, 25).

Les atteintes anatomiques, ainsi que les dysfonctions cognitives peuvent s'améliorer dès les premières semaines d'abstinence (26), mais il semble que l'altération de certaines fonctions cognitives puisse persister plusieurs mois, voire même plusieurs années après le sevrage (27-29). La grande variabilité de ces résultats

rend difficile leur interprétation, alors même que ces travaux sont particulièrement importants pour adapter le soin alcoologique. Certaines différences méthodologiques pourraient d'ailleurs expliquer cette variabilité.

Tout d'abord, la plupart des résultats exprimés correspond à la comparaison entre un niveau moyen initial et un niveau moyen final. Or, la répartition de la gravité des patients pourrait avoir un impact important, certains patients très altérés ne s'améliorant pas ou peu pour l'ensemble des fonctions touchées, ou à une vitesse bien moindre. De plus, les durées d'étude peuvent être très différentes. Par exemple, dans la méta-analyse de Stavro et al. (30), les auteurs ont défini un groupe de récupération à court terme qui correspondait à un intervalle de suivi de 0 à 31 jours. Il est possible que ces différences de délais puissent s'accompagner de différences évolutives, surtout lors de cette période initiale particulièrement importante (14). Enfin, l'évolution différente des scores globaux ou des fonctions spécifiques chez les malades inclus pourrait s'expliquer par des niveaux de stimulation cognitive très différents durant la période d'étude.

Compte tenu de l'impact négatif des dysfonctions cognitives et quelles que soient les modalités évolutives spontanées des patients, une stimulation cognitive doit être proposée lorsque cela est possible, car elle est susceptible d'améliorer la récupération des patients. L'impact de cette remédiation cognitive (RC) a été bien rapporté pour d'autres types d'atteintes neurologiques (31) et pour des pathologies psychiatriques (32). Il a aussi été montré chez des patients alcoolodépendants que l'entraînement spécifique de la mémoire de travail et d'autres fonctions exécutives pouvait potentiellement améliorer ces dysfonctions et diminuer le *craving* (33). Toutefois, il n'existe pas actuellement de consensus sur les modalités de cette RC ni sur les résultats escomptés. Dans notre centre, nous avons élaboré un programme de RC avec un cahier des charges spécifique : durée de six semaines ; adapté à une évaluation cognitive initiale ; volonté de prioriser les fonctions les plus souvent touchées et qui sont susceptibles de favoriser la rechute ; aller-retour permanent cerveau-corps ; travail de chaque fonction déficiente de façon complémentaire par différent intervenants.

L'évaluation de ce programme nous donne l'opportunité de voir ce qui se passe chez des patients dans un environnement de stimulation cognitive renforcée et dans des conditions standardisées : durée définie ; niveau

comparable de stimulation ; abstinence régulièrement contrôlée puisque seuls des patients institutionnalisés sont inclus. Cela permet aussi d'évaluer la progression à la fois globale et de plusieurs fonctions spécifiques, et ce, en fonction de la gravité initiale.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer l'évolution des dysfonctions cognitives chez des malades avec TUA, hospitalisés dans un service de soins de suite et de réadaptation (SSR) sur une durée de six semaines, et bénéficiant d'un programme de RC standardisé.

## Patients et méthodes

Il s'agit d'un travail rétrospectif, monocentrique, réalisé dans un SSR en addictologie dont l'axe clinique prioritaire correspond à la RC. Les patients y étaient hospitalisés pour un séjour de six semaines afin d'acquérir des outils pour l'aide au maintien de l'abstinence de l'alcool. Ils bénéficiaient tous d'une évaluation des fonctions cognitives à l'admission par le test MoCA (*Montreal cognitive assessment*) (34). Si ce test était perturbé, un bilan neuropsychologique complémentaire était effectué afin de proposer une prise en charge adaptée à chacun.

### Patients

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients de plus de 18 ans ayant une dépendance à l'alcool selon les critères du DSM-IV (au moins trois critères positifs) ou, depuis début 2016, un TUA sévère selon le DSM-5 (au moins six critères positifs) ; administration du test MoCA à l'admission, réalisée au moins sept jours après l'arrêt de l'alcool pour éliminer l'existence d'un syndrome de sevrage aigu ; évaluation des fonctions cognitives juste avant la sortie par le test MoCA ; abstinence totale durant l'hospitalisation.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants : maladies neurologiques sans lien direct avec l'alcool, telles qu'accident vasculaire cérébral ou coma non alcoolique ; pathologie psychiatrique sévère, c'est-à-dire troubles psychotiques ou état suicidaire ; l'un des scores MoCA de l'entrée ou de la sortie incomplètement rempli (ou non disponible) ; consommation d'une drogue illicite durant l'hospitalisation affirmée par un contrôle urinaire positif ; consommation d'alcool durant l'hospitalisation affirmée par un contrôle éthylomètre positif, des contrôles étant effectués de manière aléatoire durant

l'hospitalisation et de manière systématique après retour de permission.

### Outils d'évaluation

Le test MoCA utilisé était la version 7.1 traduite en français et fournie par l'organisation MoCA ([www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)). Le test était administré le matin dans une pièce calme par un ergothérapeute de l'équipe, familier avec le test. La grille de codage utilisée était celle en vigueur en pratique clinique. Le score était considéré comme normal s'il était  $\geq 26/30$  sans correction en fonction du niveau d'étude, ainsi que proposé par Ewert et al. (35). Pour l'évaluation cognitive de sortie, le bilan utilisé était le MoCA 7.2 à partir de janvier 2014. Il était demandé aux patients de s'abstenir de fumer pendant l'heure précédant le test pour éviter une interaction de la nicotine avec les fonctions cognitives. Le bilan neuropsychologique réalisé en cas de score MoCA anormal reposait principalement sur les tests suivants : Empans WAIS 4 ; Grober et Buschke/CVLT ; Stroop du GREFEX ; TMT ; figure de REY (copie et rappel différé de 20 minutes) ; praxie (idéomotrices, idéatoires, réflexives) ; fluences de Cardebat (lettres et animaux). Ces tests, régulièrement utilisés dans les TUA (30, 36, 37), évaluent spécifiquement des fonctions connues pour être altérées en cas d'alcoolisation excessive, et nous avons montré que leur variation était corrélée au score MoCA (35).

### Programme thérapeutique

Le programme thérapeutique comportait une série d'activités, ateliers ou réunions, menées en groupe ou en individuel, réparties tout au long du séjour. Une partie de celles-ci était rassemblée dans un module commun, auquel la participation était obligatoire, reposant sur les stratégies de prévention de la rechute proposées par Marlatt (38, 39), associant en particulier des ateliers d'informations, de TCC, d'affirmation de soi, de compétence sociale, auxquels nous avons ajouté des ateliers de groupe d'ergothérapie, d'activité physique adaptée, de relaxation. Ces ateliers, habituels dans les SSR, étaient effectués par des médecins, des infirmières et des aides-soignantes.

À ce module commun, s'ajoutait un programme individuel basé sur le score MoCA et les résultats des éventuels tests neuropsychologiques de confirmation réalisés. Ce programme, élaboré par l'ensemble des

**Tableau I** : Fonctions à travailler : intervenants et exercices qui sont proposés.

Fonctions		Intervenants	Exemples de méthodes et modalités
Fonctions exécutives (s'adapter à des situations nouvelles, c'est-à-dire non routinières)	Planification / organisation	Ergothérapeute	Ergothérapie en groupe et en individuel adaptée à chacun : - aides externes, améliorer et restaurer des processus spécifiques - activités papier-crayon, utilisation d'outils variés, notamment des outils informatisés (PRESCO, TV Neurone) ou d'autres outils de remédiation (Jeu à la carte, Memo Training...) - <i>goal management training</i> (découper les tâches et hiérarchiser) - améliorer l'autocontrôle et le contrôle verbal Exercices écologiques (mise en situations d'entretien, de double tâche...)
	Inhibition / flexibilité mentale	Neuropsychologue	
	Résolution de problèmes	Éducateur en activité physique adaptée	Courses d'orientation
	Prise de décision	Diététicienne, ergothérapeute Psychomotricienne	Cuisine thérapeutique Stratégies d'autocontrôle et d'adaptation en séance de relaxation
Interactions / cognitions sociales		Éducateur en activité physique adaptée	Gestion du planning
		Infirmiers Médecins, infirmiers	Prévention de la rechute (recherche de stratégies alternatives) Affirmation de soi avec apprentissage de nouveaux comportements
		Assistante sociale, ergothérapeute	Groupe réinsertion socioprofessionnelle
		Tous les intervenants	Toutes les activités de groupe / ateliers de communication, d'affirmation de soi
Visuo-spatiale		Ergothérapeutes	Exercices spécifiques en ergothérapie
		Éducateur en activité physique adaptée	Activités de construction Courses d'orientation
Attention	Sélective	Ergothérapeutes	Exercices spécifiques en ergothérapie et en neuropsychologie
	Soutenue	Neuropsychologues	
	Divisée	Éducateur en activité physique adaptée	Tous les ateliers et prises en charge individuelles
		Psychomotricienne	
		Diététicienne	
		Médecins	
		Infirmiers	
		Aides-soignants	
Mémoire à court et à long terme	Mémoire de travail	Ergothérapeutes (groupes et individuel)	Activités spécifiques en ergothérapie et en neuropsychologie : apprentissage de méthodes mnémotechniques (imagerie mentale, catégorisation, méthode d'apprentissage sans erreur) Utilisation d'outils variés, exercices écologiques Mise en place d'aides externes (alarmes, agenda, prise de notes...)
	Mémoire épisodique	Neuropsychologues	
		Médecins, infirmiers, psychomotricienne	Méthodes consolidées dans les ateliers en groupe et en individuel
		Éducateur en activité physique adaptée	Courses d'orientation, aquagym
		Diététicienne, ergothérapeute	Cuisine thérapeutique
		Aides-soignants	Zumba, Step
Méta-cognition		Ergothérapeute	Activités de groupe pour prendre conscience de ses troubles
		Neuropsychologue	Mise en situation
Gestion des émotions		Psychomotricienne	Médiation psychocorporelle (relaxation...)
		Psychologue	TCC
		Médecins	Gestion de non-réussites en atelier
		Infirmiers	Gestion du stress Arts martiaux
Mémoire corporelle		Psychomotricienne	Rééducation sensori-motrice, techniques corporelle
		Éducateur en activité physique adaptée	Atelier posture et équilibre

intervenants responsables de la RC sous la direction des neuropsychologues, définissait les méthodes, outils et ateliers spécifiques appropriés aux déficits cognitifs constatés. Le programme était orienté selon les déficiences cognitives repérées.

Cette approche n'était donc pas exclusive, mais intégrée dans une RC multidimensionnelle et globale (travail de l'ensemble des fonctions en plus de celles spécifiquement visées). Les séances en groupe permettaient de favoriser la communication, de faire prendre conscience au patient de ses difficultés en les confrontant à celles des autres, mais aussi de réaliser qu'il n'était pas seul à avoir ce type de problème cognitif. Par ailleurs, les intervenants essayaient au maximum de valoriser et de renforcer positivement le patient, ainsi que de proposer à chaque fois que c'était possible une combinaison de *training* mental et physique (exercices aérobies) avec des interactions entre les deux (mémorisation de mouvements par exemple), cette approche psychocorporelle permettant de faire le lien entre corps et esprit. Le programme comportait donc des exercices ciblés et des ateliers individuels en plus de ce qui est proposé pour l'ensemble des malades. Les fonctions les plus ciblées étaient les fonctions exécutives, mnésiques, visuo-spatiales et attentionnelles.

Le tableau I résume les principales modalités de la RC : selon les fonctions à travailler, différents types d'exercices étaient proposés par les intervenants impliqués.

## Statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en utilisant les pourcentages et les fréquences de différentes catégories ; les comparaisons ont été faites par le test du  $\chi^2$  ou par le test exact de Fisher lorsque c'était nécessaire. Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant les moyennes et écarts-types, ou les médianes et intervalles de confiance lorsque la distribution ne satisfaisait pas à la loi normale, et ont été comparées en utilisant les tests de Student ou de Wilcoxon lorsque la distribution ne suivait pas la loi normale. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

## Résultats

Entre novembre 2012 et janvier 2017, chez 1 497 patients admis en SSR, le repérage des dysfonctions cognitives a été effectué par le score MoCA. Parmi ces patients (voir figure 1), 491 avaient une évaluation MoCA à la sortie et avaient bénéficié du programme de RC. Les patients qui avaient un score MoCA initial normal mais ayant bénéficié tout de même d'une RC n'ont pas été inclus dans l'analyse finale.

Les principales caractéristiques sociodémographiques des patients inclus sont présentées dans le tableau II. La polyconsommation correspondait à la consommation

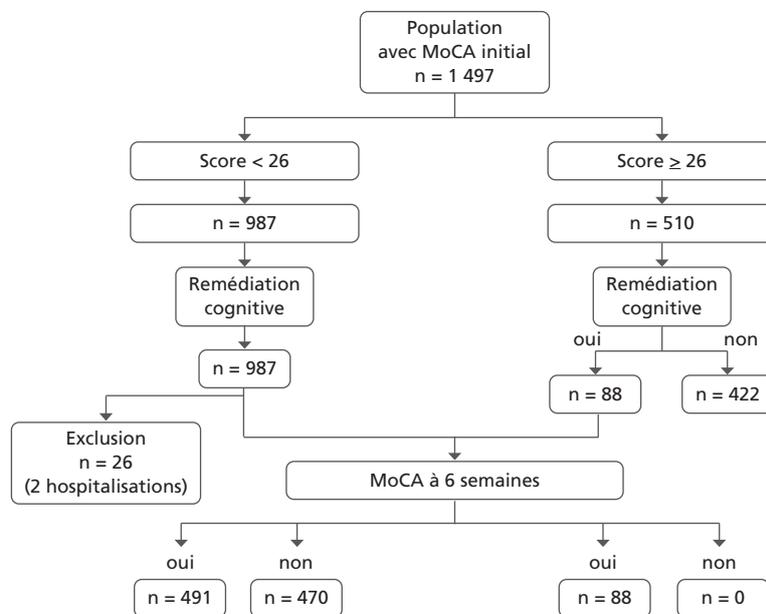


Figure 1. – Diagramme de flux d'inclusion des patients dans l'étude.

d'un autre produit psychoactif que l'alcool, en dehors du tabac, que cette co-consommation ait été actuelle ou ancienne. Celle-ci concernait quasi exclusivement le cannabis.

Le score MoCA de l'ensemble de l'échantillon était égal à  $21,3 \pm 3,1$  à l'admission. Le score augmentait significativement ( $p < 0,001$ ) au cours du séjour pour atteindre une valeur moyenne de  $24,4 \pm 3,2$  à la sortie. L'analyse détaillée (tableau III) montre que 414 patients (84,3 %) avaient une amélioration de leur score, d'une valeur moyenne de près de quatre points, tandis que le score était inchangé chez 29 patients (5,9 %)

**Tableau II :** Principales données sociodémographiques des 491 patients inclus dans l'analyse

Données	Valeurs
N	491
Sexe (M/F)	345/146
Âge (M $\pm$ SD)	$50,2 \pm 9,7$
Niveau d'éducation (%)	$\leq 12$ ans 87,4 $> 12$ ans 12,6
Consommation d'alcool (g/j) (médiane, IC 95 %)	213 [198-228]
Durée de consommation excessive (ans) (médiane, IC 95 %)	17,5 [16,1-18,8]
Antécédents de polyconsommation (%)	36
Score MoCA à l'entrée (M $\pm$ SD)	$21,3 \pm 3,1$
	$\leq 21$ (%) 44,6 $22-25$ (%) 55,4

et qu'il diminuait chez 48 patients (9,8 %) d'environ deux points. Il n'y avait pas de différence entre ceux qui ne s'amélioraient pas et les autres en ce qui concerne le genre, l'âge, le nombre d'années d'étude, l'âge de début des troubles d'usage de l'alcool, la consommation d'alcool, l'existence d'une consommation actuelle ou ancienne de cannabis. L'intensité de l'amélioration du score MoCA n'était corrélée ni à l'âge, ni à la durée des études, ni au genre.

De même, la stratification en deux sous-groupes en fonction de la sévérité des troubles cognitifs à l'admission montrait qu'une amélioration existait aussi bien chez ceux ayant une altération sévère (MoCA  $\leq 21$ ) que chez ceux ayant une altération modérée (score MoCA de 22 à 25) (tableau IV).

Toutefois, la proportion de ceux qui normalisaient leur score cognitif était plus faible chez ceux ayant des altérations initiales sévères que chez les autres (20,1 % vs 58,8 %,  $p < 0,001$ ). Au total, alors que tous les patients

**Tableau III :** Évolution du score MoCA au cours d'un séjour en SSR pour remédiation cognitive chez 491 patients "alcool" ayant des troubles cognitifs à l'admission (score MoCA  $< 26$ )

Évolution du score MoCA	N	%	Variation du score
Diminution	48	9,8	$-2,1 \pm 1,8$
Plateau	29	5,9	0
Augmentation	414	84,3	$3,9 \pm 2,2$

**Tableau IV :** Évolution du score MoCA en fonction de la sévérité initiale des troubles cognitifs

Troubles cognitifs à l'admission	Score MoCA (max = 30)		% normalisé à la sortie	Effet de taille (MoCA)
	Admission	Sortie		
Sévères (MoCA $\leq 21$ )	$18,6 \pm 2,7$	$22,8 \pm 3,3^*$	20,1	1,4
Modérés (MoCA = 22-25)	$23,4 \pm 1,1$	$25,7 \pm 2,4^*$	58,8	1,2
Tous les patients	$21,3 \pm 3,1$	$24,4 \pm 3,2^*$	41,5	1,1

\*  $p < 0,001$  vs admission.

**Tableau V :** Évolution des sous-scores entre admission et sortie du service

Sous-score	Limite supérieure du score	Score admission	Score sortie	p	Taux d'amélioration
Exécutif / Visuo-spatial	5	$2,82 \pm 1,33$	$3,73 \pm 1,14$	$< 0,001$	41 %
Dénomination	3	$2,89 \pm 0,35$	$2,96 \pm 0,20$	$< 0,001$	
Attention	6	$4,48 \pm 1,28$	$4,88 \pm 1,28$	$< 0,001$	26 %
Langage	3	$1,97 \pm 0,73$	$2,24 \pm 0,72$	$< 0,001$	26 %
Abstraction	2	$0,78 \pm 0,69$	$1,14 \pm 0,77$	$< 0,001$	29 %
Rappel	5	$2,87 \pm 1,35$	$3,65 \pm 1,43$	$< 0,001$	36 %
Orientation	6	$5,46 \pm 0,76$	$5,80 \pm 0,43$	$< 0,001$	

Taux d'amélioration = amélioration observée / amélioration potentielle.

avaient, par définition, un score anormal à l'admission, la proportion de patients avec un score normal à la sortie était de 41,5 %.

Une amélioration très significative était observée pour l'ensemble des sous-scores, qui est résumée dans le tableau V. Nous avons calculé le taux d'amélioration qui correspondait au ratio de l'augmentation de score observée sur l'augmentation totale possible de ce score (soit le score maximum - score initial). Ces taux n'ont pas été calculés pour deux variables (dénomination,

rappel différé) qui étaient très proches de la limite maximale dès l'admission.

Nous avons aussi calculé le pourcentage de patients ayant une valeur MoCA normale à la sortie en fonction de leur score MoCA initial (figure 2). Globalement, lorsque le score était inférieur à 15, aucun patient n'avait de score MoCA normal (score  $\geq 26$ ) au moment de la sortie. En revanche, 50 % des patients au moins sortaient avec un score MoCA normal si leur score d'entrée était au moins de 22.

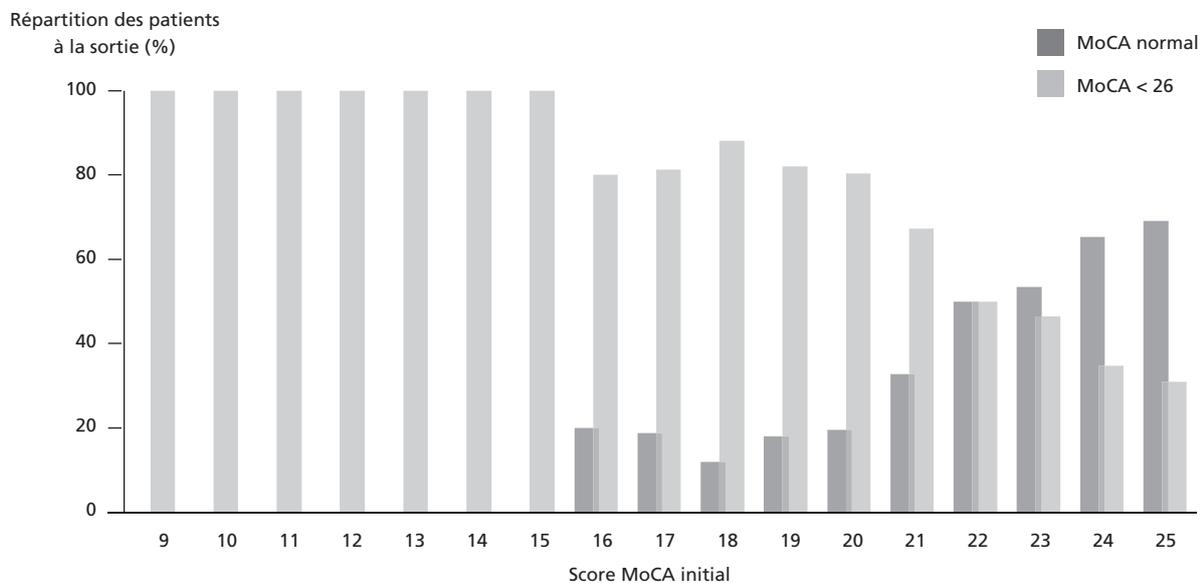


Figure 2. – Proportion de scores MoCA normaux et anormaux à la sortie en fonction du score MoCA initial.

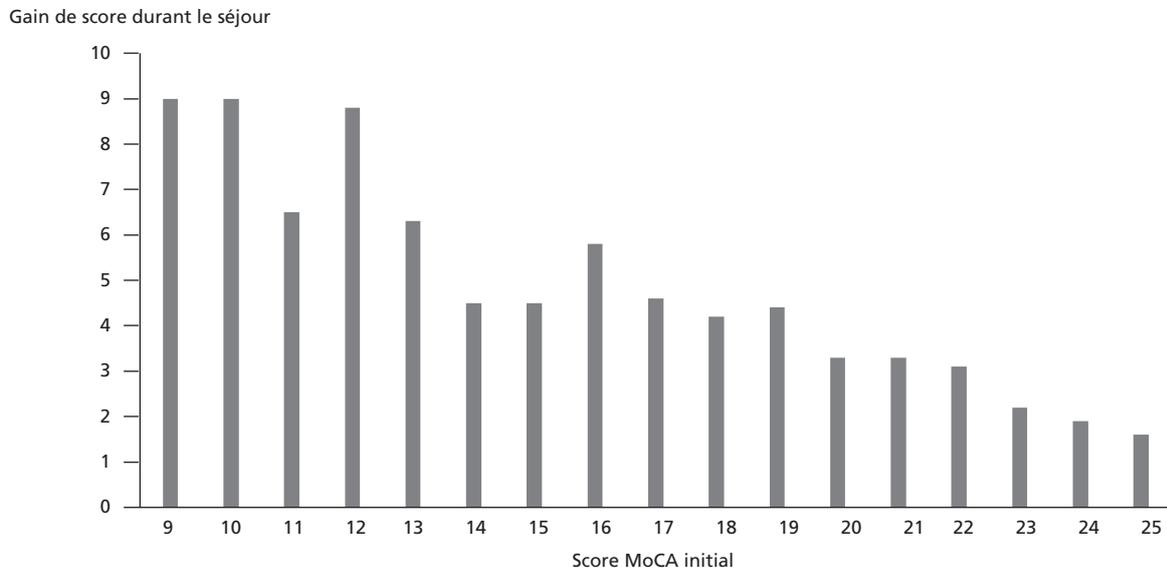


Figure 3. – Gain de score MoCA en fonction de l'état neurocognitif initial.

En partant aussi des sous-groupes de patients créés en fonction du score MoCA initial, nous avons calculé quel était le nombre de points gagnés durant l'hospitalisation. Les résultats sont présentés dans la figure 3. Afin de mieux comprendre l'importance de l'amélioration par rapport au score initial, nous avons calculé pour chacun de ces scores MoCA obtenus lors de l'admission, le ratio entre l'amélioration observée et l'amélioration potentielle. Par exemple, les malades ayant un score à 9/30 lors de l'évaluation initiale pouvaient progresser au maximum de 21 points ; ils en ont gagné 9. Leur taux de progression était donc de 9/21 soit 0,43. Pour l'ensemble des patients, les taux de progression moyens étaient de  $0,365 \pm 5,7$  avec des écarts variant de 0,28 à 0,49.

## Discussion

Le changement de comportement face à l'alcool implique des efforts cognitifs importants, notamment la mise en place de nouvelles habitudes, de nouvelles réponses à des situations à risque et de stratégies alternatives pour éviter de consommer. Afin de pouvoir réussir au mieux ces nouveaux comportements, le patient doit pouvoir mémoriser les conseils donnés lors des soins et utiliser des fonctions exécutives lui permettant de répondre à de nouveaux challenges, incluant des capacités d'inhibition, de flexibilité, de prise de décision et de planification (40). La RC représente donc un objectif important de la prise en charge résidentielle des patients.

Les 491 patients inclus dans notre étude étaient représentatifs de ceux qui bénéficient de séjours addictologiques résidentiels prolongés, c'est-à-dire d'âge moyen de 50 ans et avec sexe-ratio de deux hommes pour une femme (19). Chez 36 % des malades, il y avait des antécédents de consommation de produits illicites, mais aucune consommation dans l'unité n'a été repérée à partir de tests urinaires répétés chez les patients inclus. Ces patients n'ont pas été exclus car l'existence de tels antécédents est fréquente chez les malades habituellement hospitalisés, et des résultats dans un groupe de malades très sélectionnés pourraient ne pas refléter la réalité clinique quotidienne.

Le premier résultat important est que la majorité des patients ont eu une amélioration de leur score cognitif (80 %) pendant le séjour, même si chez certains

patients, une stagnation voire une diminution du score était observée. Cela confirme les données de la littérature rapportant que la majorité des malades s'améliore après sevrage alcoolique, tant anatomiquement (41) que sur les réponses neurocognitives (26, 42).

L'amélioration du score MoCA total correspond à une amélioration significative de chacun des sous-scores, y compris ceux pour lesquels les sous-scores étaient initialement proches de la normale, c'est-à-dire la dénomination et l'orientation. Bien que quasiment tous les patients répondent correctement à ces questions (dénomination et orientation), celles-ci conservent néanmoins un intérêt clinique car des échecs à ces questions peuvent orienter vers une autre cause de démence, telle que la maladie d'Alzheimer ou une leucopathie vasculaire.

L'amélioration la plus importante était observée pour les items "visuo-spatial" et "rappel", ce qui peut s'expliquer par le fait que ces fonctions étaient particulièrement touchées lors du bilan initial et parce que le programme de RC les stimule régulièrement. Un gain des sous-scores du MoCA n'allait pas de soi, puisque dans un travail précédent utilisant ce test de *screening*, des auteurs n'avaient décrit une amélioration significative que pour les critères "langage" et "mémoire retardée", malgré un suivi plus long (85 jours vs 45 jours dans notre série) (43). Toutefois, ces patients n'avaient pas de RC et recevaient un traitement médicamenteux pouvant freiner leur amélioration cognitive, ces deux facteurs pouvant expliquer, au moins en partie, les différences observées.

L'évaluation du gain de score moyen en fonction du score MoCA initial a donné plusieurs résultats importants. Tout d'abord, il n'existe pas de limite inférieure en deçà de laquelle il n'y a pas de possibilité d'amélioration. Cela signifie que même chez les patients qui semblent les plus altérés, une amélioration est observable sur six semaines, en sachant qu'une démence non alcoolique fixée était un critère d'exclusion pour cette étude. Il n'était toutefois pas prévisible que des patients ayant un score de MoCA aussi bas que 9/30 à l'admission, puissent avoir une amélioration pendant le séjour. Cette amélioration significative présente chez la majorité des patients lors des six premières semaines est en accord avec de nombreux travaux cliniques montrant que la récupération anatomique commence dès les premières semaines (44, 45). Une amélioration anatomique a même été mesurée en six-sept semaines, et le gain volumétrique était associé à une amélioration neuropsychologique.

Des auteurs ont insisté sur le fait que c'est le gain à court terme dans plusieurs domaines cognitifs (c'est-à-dire survenant le premier mois) qui est le plus important, l'amélioration à moyen terme (de un mois à un an) et à long terme (plus de un an après l'arrêt de l'alcool) étant plus modeste (30, 46). Néanmoins, il a aussi été suggéré que pour certaines fonctions neurocognitives, il fallait parfois attendre plus de deux ans pour une normalisation spontanée avec abstinence (23).

D'autres résultats étaient moins attendus. Ainsi, il est apparu que ce sont les malades les plus altérés qui ont le plus de gain cognitif (ou du moins, l'augmentation de score MoCA la plus importante) durant l'hospitalisation. Cela a été confirmé par un effet de taille supérieur chez les malades considérés comme les plus sévères, c'est-à-dire ayant un score de MoCA inférieur à 21 (19, 20) par comparaison à ceux ayant une atteinte modérée (score de 22 à 25).

Cela nous a conduit à évaluer le ratio entre les points gagnés et le potentiel de gain maximal permettant donc d'atteindre le score de 30. Ces taux d'amélioration étaient similaires quel que soit le score de départ et se situaient dans la fourchette 30-40 %. Ainsi, il semble que la vitesse de progression cognitive à court terme soit similaire chez tous les patients quel que soit leur niveau cognitif initial.

Ce ratio, qui correspond à un séjour de six semaines pendant lequel les patients sont très stimulés, pourrait en outre permettre de repérer les patients chez qui un taux d'amélioration faible doit faire rechercher une pathologie neurologique associée (maladie vasculaire cérébrale par exemple).

Par ailleurs, l'ensemble des sous-scores augmentait aussi de façon très significative, avec un taux d'amélioration qui était homogène entre les principales fonctions. Nous avons précédemment montré que la diminution des sous-scores était homogène chez des malades avec TUA, ce qui est un résultat comparable, mais en miroir (19). Ces résultats sont toutefois en contradiction avec ceux rapportés par Bates et al. (26), pour lesquels l'amélioration des fonctions cognitives était cliniquement mineure à l'exception de la mémoire. Toutefois, dans ce travail, l'abstinence alcoolique n'était pas totale chez tous les patients et, surtout, il n'y avait pas de programme de RC.

L'évolution de façon parallèle, observée dans notre série, semble cohérente en termes de RC, car il est

peu probable qu'une fonction spécifique soit travaillée sans interaction avec les autres. En outre, cela permet d'éliminer une insuffisance évidente du programme de RC qui devrait être évoquée si certaines fonctions stagnaient chez de nombreux patients.

Un petit nombre de patients, 9,5 % de l'échantillon, ont dégradé leurs fonctions cognitives durant le séjour. Les analyses effectuées ont montré que cette diminution n'était pas liée aux paramètres sociodémographiques ni à l'histoire de la maladie alcoolique. Cela pourrait être dû par exemple à des atteintes neurologiques non détectées (neuropathies périphériques, etc.), à des différences de statut nutritionnel ou vitaminique, à des troubles du sommeil, tout comme à un moindre investissement des patients dans le programme ; néanmoins, les données recueillies pour ce travail ne permettent pas d'explorer plus avant ce phénomène.

Ce travail descriptif permet de définir les évolutions quantitatives des différentes fonctions cognitives chez les patients. De très nombreux facteurs participent certainement aux améliorations observées, parmi lesquelles l'abstinence d'alcool, l'alimentation équilibrée avec son apport vitaminique, la reprise des contacts humains pour les isolés, et bien sûr le programme de RC. Pour mesurer l'impact de ce dernier, un groupe contrôle ne bénéficiant pas de RC est nécessaire, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Le programme proposé aux patients comporte deux parties, l'une à type de prévention, commune et obligatoire pour tous, l'autre de RC, individuelle, réservée à ceux qui présentent à l'admission des troubles cognitifs. Évaluer au sein de la structure l'impact du programme spécifique de remédiation imposerait de cloisonner strictement les deux parties du programme de soin pour éviter les contaminations, car on ne peut éliminer un effet possible de ces ateliers d'informations et autres sur certaines fonctions : attention, mémoire par exemple. Il faudrait comparer à un autre centre SSR qui ne fait pas de RC, et un projet dans ce sens, tenant compte bien sûr des biais potentiels, a été proposé à une structure régionale. Par contre, il est envisageable d'évaluer l'impact d'un programme sur une fonction cognitive unique et les auteurs ont plusieurs pistes à cet égard. Bien que notre étude ne démontre pas l'efficacité de la RC, celle-ci est néanmoins probable pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il a été montré que chez des malades d'alcool, l'entraînement spécifique de certaines fonctions exécutives permettait de les améliorer et de diminuer le *craving* (33). D'autre part, le programme que nous proposons

s'intéresse aux fonctions qui nécessitent d'être stimulées et s'appuie sur des techniques validées, telles que le *goal management training* (47) qui est spécifiquement dédié aux atteintes frontales (48). De même, l'impact positif sur les fonctions cognitives d'une rééducation physique avec des exercices aérobies est aussi tout à fait validé (49). De nouveaux modèles conceptuels, basés sur des allers-retours entre corps et cerveau, semblent d'ailleurs être ceux qui permettent d'obtenir les meilleurs résultats (50). Toutefois, il est à remarquer que ni l'âge ni la durée d'études n'étaient significativement liés à l'évolution du score MoCA, que ce soit dans le sens de sa diminution ou de son augmentation. Cela suggère que le programme de remédiation est adapté à un large éventail de patients.

Ces résultats soulèvent une dernière question importante. Quel doit être l'objectif attendu de l'amélioration cognitive lors d'un séjour résidentiel ? En d'autres termes, à partir de quel score ou quelle amélioration peut-on considérer que le résultat est satisfaisant ? Pour cela, nous avons calculé les pourcentages de patients qui avaient un score MoCA au-dessus de la limite de normalité lors de l'évaluation de sortie en fonction de leur score initial. Si le score initial était inférieur à 22, le taux de patients ayant normalisé leur score durant le séjour était inférieur à 50 %, ce qui est de toute évidence insuffisant. Cela confirme que les malades les plus sévères sont ceux qui ont un score au plus de 21 et que la durée de soin proposée (six semaines) est insuffisante pour améliorer un taux significatif de ce type de patients. Ce *cut-off* de 21, utilisé aussi comme *cut-off* de gravité chez des malades ayant des troubles cognitifs compliquant une maladie de Parkinson (51), est donc chez les malades d'alcool à la fois un marqueur de sévérité et un facteur pronostique.

Une autre interrogation concerne l'impact de l'amélioration des fonctions cognitives sur le devenir des patients après leur sortie. Il conviendra d'analyser non seulement le comportement vis-à-vis de l'alcool, mais aussi la qualité de vie, notion prise dans son acception la plus large, l'absence de rechute ne pouvant être considérée comme un objectif unique à atteindre. L'élaboration d'un protocole à cet égard devra faire appel à des addictologues, mais aussi à des psychologues et des sociologues.

Les résultats que nous rapportons ne correspondent pas à une étude randomisée. Il s'agit d'une série observationnelle dont les résultats correspondent à l'association

d'une abstinence et d'un programme de RC. Il semble de toute façon très difficile d'avoir un vrai groupe témoin, c'est-à-dire des patients abstinentes, en séjour résidentiel et ne recevant aucune stimulation cognitive durant leur séjour. De plus, le test de référence pour quantifier l'amélioration est le MoCA, qui est un test de repérage, ce qui peut se traduire par des erreurs d'interprétation des résultats entrée-sortie. Cela s'explique par le fait qu'il n'est pas possible de proposer de façon systématique un bilan neuropsychologique à l'entrée et à la sortie des patients en raison du temps nécessaire à la passation de ces tests.

Nous pensons toutefois que le risque d'imprécision lié au test a été largement compensé par l'importance de la file active. Par ailleurs, il s'agit d'une étude monocentrique, avec des patients institutionnalisés pour lesquels l'abstinence est très contrôlée et avec un taux d'attrition faible (< 10 % en moyenne dans l'unité). Enfin, l'inclusion de malades typiques de ce type d'unité de soin permet la transposition aisée de cette expérience, et la durée de six semaines est intéressante car cette période apparaît comme particulièrement pertinente pour obtenir une amélioration cognitive (14, 30).

En conclusion, l'évaluation de ce programme de RC, chez des patients abstinentes, a permis de montrer que l'amélioration cognitive est possible chez la majorité d'entre eux, quel que soit leur degré de sévérité. Chez les patients ayant une dysfonction cognitive sévère (MoCA  $\leq$  21), un programme prolongé semble indiqué. ■

**Liens d'intérêt.** – Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt concernant cette étude.

S. Pelletier, R. Alarcon, B. Nalpas, V. Ewert, L. Robert, B. Vial, H. Donnadieu-Rigole, P. Perney  
 Résultats d'un programme de remédiation cognitive chez des malades alcooliques hospitalisés en SSR. Une étude observationnelle

*Alcoologie et Addictologie*. 2018 ; 40 (4) : 292-303

## Références bibliographiques

- 1 - Dematteis M, Perney P. Complications somatiques de l'alcool. *Alcoologie et Addictologie*. 2014 ; 36 : 189-205.
- 2 - Lusins J, Zimberg S, Smokler H, Gurley K. Alcoholism and cerebral atrophy: a study of 50 patients with CT scan and psychologic testing. *Alcohol Clin Exp Res*. 1980 ; 4 : 406-11.
- 3 - Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev*. 2007 ; 17 : 239-57.
- 4 - Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Rohlfing T, Sullivan EV. Degradation of association and projection white matter systems in alcoholism detected with quantitative fiber tracking. *Biol Psychiatry*. 2009 ; 65 : 680-90.
- 5 - Fortier CB, Leritz EC, Salat DH, Venne JR, Maksimovskiy AL, Williams V, Milberg WP, McGlinchey RE. Reduced cortical thickness in abstinent alcoholics and association with alcoholic behavior. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 ; 35 : 2193-201.
- 6 - Sorg SF, Taylor MJ, Alhassoon OM, Gongvatana A, Theilmann RJ, Frank LR, Grant I. Frontal white matter integrity predictors of adult alcohol treatment outcome. *Biol Psychiatry*. 2012 ; 71 : 262-68.
- 7 - Wrase J, Makris N, Braus DF, Mann K, Smolka MN, Kennedy DN, Caviness VS, Hodge SM, Tang L, Albaugh M, Ziegler DA, Davis OC, Kissling C, Schumann G, Breiter HC, Heinz A. Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving. *Am J Psychiatry*. 2008 ; 165 : 1179-84.
- 8 - Fitzpatrick LE, Crowe SF. Cognitive and emotional deficits in chronic alcoholics: a role for the cerebellum? *Cerebellum*. 2013 ; 12 : 520-33.
- 9 - Rogers BP, Parks MH, Nickel MK, Katwal SB, Martin PR. Reduced fronto-cerebellar functional connectivity in chronic alcoholic patients. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2012 ; 36 : 294-301.
- 10 - Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Sayette V, Viader F, Desgranges B, Eustache F. Episodic and working memory deficits in alcoholic Korsakoff patients: the continuity theory revisited. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 ; 32 : 1229-41.
- 11 - Ihara H, Berrios GE. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 ; 68 : 731-37.
- 12 - Goldstein RZ, Leskovan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, Wang GJ, Fowler JS, Volkow ND. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*. 2004 ; 42 : 1447-58.
- 13 - Green A, Garrick T, Sheedy D, Blake H, Shores EA, Harper C. The effect of moderate to heavy alcohol consumption on neuropsychological performance as measured by the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 ; 34 : 443-50.
- 14 - Bates ME, Buckman JF, Nguyen TT. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. *Neuropsychol Rev*. 2013 ; 23 : 27-47.
- 15 - Zinn S, Stein R, Swartzwelder HS. Executive functioning early in abstinence from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 ; 28 : 1338-46.
- 16 - Martin PR, Adinoff B, Weingartner H, Mukherjee AB, Eckardt MJ. Alcoholic organic brain disease: nosology and pathophysiological mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1986 ; 10 : 147-64.
- 17 - Fein G, Bachman L, Fisher S, Davenport L. Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *Western Journal of Medicine*. 1990 ; 152 : 531-37.
- 18 - Copersino ML, Fals-Stewart W, Fitzmaurice G, Schretlen DJ, Sokoloff J, Weiss RD. Rapid cognitive screening of patients with SUD. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2009 ; 17 : 337-44.
- 19 - Alarcon R, Nalpas B, Pelletier S, Perney P. MoCA as a screening tool of neuropsychological deficits in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 ; 39 : 1042-8.
- 20 - Pelletier S, Nalpas B, Alarcon R, Rigole H, Perney P. Investigation of cognitive improvement in alcohol-dependent inpatients using the Montréal cognitive assessment (MoCA) score. *J Addict*. 2016 ; 2016 : 1539096.
- 21 - Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2006 ; 81 : 313-22.
- 22 - Noël X, Sferrazza R, van der Linden M, Paternot J, Verhas M, Hanak C, Pelc I, Verbrancq P. Contribution of frontal cerebral blood flow measured by 99mTc-bicisate spect and executive function deficits to predicting treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 2002 ; 37 : 347-54.
- 23 - Bartels C, Kunert H-J, Stawicki S, Kröner-Herwig B, Ehrenreich H, Krampe H. Recovery of hippocampus-related functions in chronic alcoholics during monitored long-term abstinence. *Alcohol Alcohol*. 2007 ; 42 : 92-102.
- 24 - Durazzo TC, Tosun D, Buckley S, Gazdzinski S, Mon A, Fryer SL, Meyerhoff DJ. Cortical thickness, surface area, and volume of the brain reward system in alcohol dependence: relationships to relapse and extended abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 ; 35 : 1187-200.
- 25 - Rando K, Hong KI, Bhagwagar Z, Li CS, Bergquist K, Guarnaccia J, Sinha R. Association of frontal and posterior cortical gray matter volume with time to alcohol relapse: a prospective study. *Am J Psychiatry*. 2011 ; 168 : 183-92.
- 26 - Bates ME, Voelbel GT, Buckman JF, Labouvie EW, Barry D. Short-term neuropsychological recovery in clients with substance use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 ; 29 : 367-77.
- 27 - Fabian MS, Parsons OA. Differential improvement of cognitive functions in recovering alcoholic women. *J Abnormal Psychol*. 1983 ; 92 : 87-95.
- 28 - Yohman JR, Parsons OA, Leber WR. Lack of recovery in male alcoholics' neuropsychological performance one year after treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 1985 ; 9 : 114-7.
- 29 - 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*. 1999 ; 5 : 234-46.
- 30 - Stavro K, Pelletier J, Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addiction Biol*. 2012 ; 18 : 203-13.
- 31 - Das Nair R, Cogger H, Worthington E, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for memory deficits after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 ; 9 : CD002293.
- 32 - Bryce S, Sloan E, Lee S, Ponsford J, Rossell S. Cognitive remediation in schizophrenia: a methodological appraisal of systematic reviews and meta-analyses. *J Psychiatr Res*. 2016 ; 75 : 91-106.
- 33 - Rupp CI, Kemmler G, Kurz M, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. *J Stud Alcohol Drugs*. 2012 ; 73 : 625-34.
- 34 - Nasreddine ZS, Phillips NA, B edirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 ; 53 : 695-9.
- 35 - Ewert V, Pelletier S, Alarcon R, Nalpas B, Donnadieu-Rigole H, Trouillet R, Perney P. Determination of MoCA cutoff score in patients with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018 ; 42 : 403-12.
- 36 - Davies SJ, Pandit SA, Feeney A, Stevenson BJ, Kerwin RW, Nutt DJ, Marshall EJ, Boddington S, Lingford-Huhs A. Is there cognitive impairment in clinically "healthy" abstinent alcohol dependence? *Alcohol*. 2005 ; 40 : 498-503.
- 37 - Sanhueza C, Garcia-Moreno LM, Exposito J. Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging. *Psicothema*. 2011 ; 23 : 209-14.
- 38 - Marlatt GA. Taxonomy of high-risk situations for alcohol relapse: evolution and development of a cognitive-behavioral model. *Addiction*. 1996 ; 91 : 537-49.
- 39 - Witkiewitz K, Marlatt GA. Relapse prevention for alcohol and drug problems: that was Zen, this is Tao. *Am Psychol*. 2004 ; 59 : 224-35.
- 40 - Cabé N, Laniepe A, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL. Cognitive impairments in

- alcohol dependence: from screening to treatment improvements. *Encephale*. 2016 ; 42 : 74-81.
- 41 - Rosenbloom MJ., Pfefferbaum A. Magnetic resonance imaging of the living brain: evidence for brain degeneration among alcoholics and recovery with abstinence. *Alcohol Res Health*. 2008 ; 31 : 362-76.
- 42 - Fein G, Torres J, Price LJ, Di Sclafani V. Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 ; 30 : 1538-44.
- 43 - Likhitsathian S, Saengcharnchai P, Uttawichai K, Yingwiwattanapong J, Wittayanookulluk A, Srisurapanont M. Cognitive changes in topiramate-treated patients with alcoholism: a 12-week prospective study in patients recently detoxified. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 ; 66 : 235-41.
- 44 - Agartz I, Brag S, Franck J, Hammarberg A, Okugawa G, Svinhufvud K, Bergman H. MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: a descriptive study. *Alcohol Alcohol*. 2003 ; 38 : 71-8.
- 45 - Bartsch A, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De Stefano N, Solymosi L, Bendszus M. Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*. 2007 ; 130 : 36-47.
- 46 - Fernandez-Serrano MJ, Perez-Garcia M, Verdejo-Garcia A. What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 ; 35 : 377-406.
- 47 - Levine B, Robertson IH, Clare L, Carter G, Hong J, Wilson BA, Duncan J, Stuss DT. Rehabilitation of executive functioning: an experimental-clinical validation of goal management training. *J Int Neuropsychol Soc*. 2000 ; 6 : 299-312.
- 48 - Levine B, Schweizer TA, O'Connor C, Turner G, Gillingham S, Stuss DT, Manly T, Robertson IH. Rehabilitation of executive functioning in patients with frontal lobe brain damage with goal management training. *Front Hum Neurosci*. 2011 ; 5 : 9.
- 49 - Curlik DM 2<sup>nd</sup>, Shors TJ. Training your brain: do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology*. 2013 ; 64 : 506-14.
- 50 - Wiers RW, Eberl C, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. *Psychol Sci*. 2011 ; 22 : 490-7.
- 51 - Henderson EJ, Chu H, Gaunt DM, Whone AL, Yoav BS, Lyell V. Comparison of test your memory and Montréal cognitive assessment measures in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*. 2016 ; 2016 : 1012847.