

REVUE

Altérations cérébrales et troubles cognitifs liés à l'usage d'alcool : du binge drinking au syndrome de Korsakoff

Mickael Naassila^{1,*}

¹ Université de Picardie Jules Verne, Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP), Unité de recherche INSERM UMRS1247, Amiens, France. mickael.naassila@u-picardie.fr

Résumé : La consommation chronique d'alcool, que ce soit dans le contexte d'une consommation excessive et répétée ou d'un trouble de l'usage de l'alcool, induit des altérations cérébrales et cognitives. Ces altérations peuvent être réversibles et une récupération, au moins partielle, est généralement observée après des semaines ou des mois d'abstinence. Les déficits cognitifs sont très fréquents chez les patients souffrant de troubles de l'usage de l'alcool et sont largement sous-diagnostiqués et sous-traités, comme par exemple l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke qui pourrait être facilement traitée et/ou prévenue (en cas de suspicion) par un traitement à la thiamine. Les déficits cognitifs ont un impact sur le traitement et devraient être bien identifiés et ciblés afin d'améliorer les soins aux patients et d'augmenter le taux de réussite dans le maintien de l'abstinence à long terme ou de la réduction de la consommation d'alcool.

Mots-clés : Binge drinking, trouble de la consommation d'alcool, cerveau, altérations, neurotoxicité, déficits cognitifs, encéphalopathie de Gayet-Wernicke, syndrome de Korsakoff

Abstract: Chronic alcohol use, either in the context of repeated binge drinking behavior or alcohol use disorder, induces brain and cognitive alterations. These brain and cognitive alterations can be reversible and a recovery, at least partial, is seen in general after weeks or months of abstinence. Cognitive deficits are highly frequent in patients with alcohol use disorder and are largely under-diagnosed and under-treated as for example for the Gayet-Wernicke encephalopathy that could be easily treated and or prevented (if suspected) by thiamine treatment. Cognitive deficits have an impact on the treatment and should be well identified and targeted in order to improve care of patients and increase the success rate in maintaining long term abstinence or reduced alcohol intake.

Key-words : Binge drinking, alcohol use disorder, brain, alterations, neurotoxicity, cognitive deficits, Gayet-Wernicke encephalopathy, Korsakoff syndrome

1. Effets de la consommation aiguë

L'alcool contenu dans les boissons alcoolisées est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal et la concentration maximale d'alcool dans le sang est généralement atteinte après 10 à 60 minutes. L'alcool atteint très facilement le cerveau et, comme le cerveau a un débit sanguin élevé par gramme de tissu, il s'équilibre rapidement avec la concentration d'alcool dans le sang artériel. L'alcool diminue l'activité cérébrale en fonction de la dose. À un faible taux d'alcoolémie, environ 0,3-0,5 g/l, l'alcool a un effet désinhibiteur associé à une légère euphorie. Entre 0,5 et 1 g/l, on observe des troubles tels que des difficultés d'élocution, un temps de réaction lent, des difficultés de traitement de l'information, une sédation et une ataxie. À partir de 2g/l d'alcoolémie, les vomissements et la stupeur sont évidents et à 3g/l, un coma peut survenir. Autour de 4g/l, une dépression respiratoire entraînant la mort est possible, mais même à des niveaux inférieurs, la mort peut survenir par asphyxie due à des vomissements suivis d'une inhalation ou aspiration de contenu gastrique. La consommation d'alcool a un effet biphasique avec des effets positifs (plaisir, euphorie) et négatifs (sédation, ataxie, troubles de la mémoire et de l'attention). L'alcool affecte les fonctions cérébrales dès le premier verre et les récepteurs GABA de type A semblent être particulièrement sensibles aux effets de l'alcool. Dès le premier verre, et pour un taux d'alcool de seulement 3mM, l'activité des récepteurs GABA de type A contenant la sous-unité delta, qui sont préférentiellement situés sur le versant extra synaptique, est modifiée (1). Parmi les autres récepteurs affectés par des concentrations plus élevées d'alcool, le récepteur glutamatergique NMDA est particulièrement impliqué dans les effets comportementaux de l'alcool (2).

2. Effets de la consommation excessive d'alcool sur le cerveau et la cognition

2.1. Définition de la consommation excessive d'alcool

La consommation excessive d'alcool (par exemple, une consommation excessive ou dangereuse) a des conséquences physiologiques, psychologiques et cérébrales considérables (5).

Le binge drinking est un mode de consommation spécifique qui est devenu un sujet de recherche majeur en raison de son omniprésence et de ses effets étendus (6). Ce comportement se caractérise par une consommation d'alcool excessive (c'est-à-dire conduisant à l'ivresse, voire le coma éthylique) mais épisodique (7,8). Récemment, une définition opérationnelle du comportement de binge drinking a été proposée avec six caractéristiques spécifiques, dont la présence de symptômes physiologiques liés aux épisodes de binge drinking, la présence de symptômes psychologiques liés aux épisodes de binge drinking, le ratio des épisodes de binge drinking par rapport à toutes les occasions de boire de l'alcool, la fréquence des épisodes de binge drinking, la vitesse de consommation et l'alternance entre les épisodes de binge drinking et les périodes de sobriété (9).

Chez les adolescents buveurs, les trous de mémoire liés à l'alcool, ou les pertes de mémoire aiguës liées à l'alcool, peuvent survenir après une consommation de ≥ 12 verres (126 g) par occasion pour les hommes et de ≥ 7 verres (70 g) pour les femmes (10).

La répétition des épisodes de consommation excessive d'alcool entraîne une alternance d'intoxications alcooliques intenses et de périodes d'abstinence, ce qui constitue un modèle spécifique de consommation d'alcool. Le binge drinking est le comportement lié à l'alcool le plus répandu chez les jeunes dans les pays occidentaux (11), 40% des jeunes adultes déclarant au moins un épisode de binge drinking par mois au cours des 6 derniers mois. Des données convergentes ont démontré les conséquences psychologiques et cérébrales rapides et durables du comportement de consommation excessive d'alcool (12). La neurotoxicité spécifique de ce comportement résulte de la répétition des cycles d'intoxication-abstinence, conduisant à de multiples sevrages particulièrement nocifs pour le cerveau. C'est ce qui a conduit à l'hypothèse du "continuum", selon laquelle la consommation excessive d'alcool pourrait constituer la première étape vers un trouble grave de la consommation d'alcool. Dans cette conceptualisation, les déficiences neurocognitives initieraient le cercle vicieux de la dépendance en réduisant les capacités d'inhibition et de prise de décision et en augmentant les biais attentionnels, c'est-à-dire l'attention automatique vers les indices contextuels associés à l'alcool et l'alcool lui-même (13). Une étude récente a suggéré qu'une consommation excessive d'alcool fréquente (plus de deux fois par mois) (≥ 5 verres (50 g d'alcool) pour les étudiants et ≥ 4 (40 g d'alcool) pour les étudiantes) pendant l'adolescence (18-25 ans) est un facteur prédictif de TUA à l'âge adulte (25-45 ans, OR ajusté = 2,83, 95% CI 1,10 à 7,25) (14).

La vulnérabilité accrue au TUA à l'âge adulte après une exposition répétée à des épisodes de consommation excessive d'alcool pendant l'adolescence a également été démontrée dans des modèles animaux (15). Il convient de noter qu'une association non causale a été suggérée entre l'âge du premier verre et le TUA, mais cette étude n'a pas mesuré le comportement de consommation excessive fréquente d'alcool (16).

2.2 Effets de la consommation excessive d'alcool sur la mémoire

Pendant l'adolescence, la consommation excessive d'alcool peut être nocive pour le cerveau, car elle peut interférer avec la maturation en cours de ses circuits neuronaux. Plusieurs études ont suggéré que la consommation excessive d'alcool peut avoir un effet neurotoxique par l'induction d'une neuro-inflammation qui endommage à la fois la matière blanche et la matière grise, et par la perte de neurogenèse hippocampique (17). Des modèles animaux ont démontré que la plasticité synaptique de l'hippocampe et les troubles de la mémoire induits par des épisodes de beuverie sont prévenus par un traitement anti-inflammatoire (18). Par rapport aux buveurs sociaux, les buveurs excessifs présentent une réduction de l'intégrité de la matière blanche et des performances de la mémoire de travail spatiale (19). Les buveurs excessifs présentent également une mémoire verbale altérée en raison d'une faible compétence dans les processus d'encodage, de stockage et de récupération qui sont influencés par la vitesse de consommation et les épisodes d'intoxication (20).

Les caractéristiques de la consommation d'alcool et des intoxications chez les buveurs sociaux et les buveurs excessifs de cette dernière étude sont présentées dans le tableau 1.

	Buveurs sociaux	Buveurs excessifs
Vitesse de consommation (verres/heure)	1.52 ± 0.71 (0.5-3)	2.83 ± 0.78 (2-5)
Episodes d'intoxication au cours des 6 derniers mois	1.22 ± 1.44 (0-4)	16.65 ± 10.77 (6-50)
Pourcentage de fois où la consommation d'alcool a conduit à l'intoxication	12.61 ± 12.87 (0-50)	56.52 ± 19.68 (10-90)
Unités d'alcool par semaine	5.14 ± 4.66 (1-20)	17.35 ± 14.91 (3-63)

Tableau 1 : Les caractéristiques de la consommation d'alcool et des intoxications chez les buveurs sociaux et les buveurs excessifs sont exprimées en moyenne ± écart-type (min-max) ; à partir de (21).

2.3. Effets de la consommation excessive d'alcool sur la prise de décision et le traitement des émotions

Outre les troubles de l'apprentissage et de la mémoire, le comportement de consommation excessive d'alcool est également associé à des dysfonctionnements dans la prise de décision, le fonctionnement exécutif et le traitement affectif (7,22-24). Il est important de prendre en compte le fait que les dysfonctionnements cérébraux associés au binge drinking peuvent être causaux, corrélatifs ou les deux (le binge drinking peut exacerber les dysfonctionnements existants). Une étude antérieure a suggéré que la consommation excessive d'alcool induirait des altérations cérébrales dans l'amygdale et le cortex préfrontal, entraînant des déficiences cognitives et affectives comparables à celles observées dans le TUA

(25). Les difficultés à traiter le contenu émotionnel sont associées à des déficits comportementaux chez les buveurs excessifs, qui affichent de moins bonnes performances dans l'identification des bouffées affectives de colère et de peur et dans la reconnaissance des expressions faciales de peur et de tristesse (23,26).

Lorsque les buveurs excessifs doivent identifier des bouffées affectives, les résultats montrent des activations plus faibles dans le gyrus temporal supérieur bilatéral ainsi que des activations accrues dans le gyrus frontal moyen droit (27). Au-delà de l'identification émotionnelle, les buveurs excessifs ont présenté des réponses cérébrales différentielles suite au traitement implicite des émotions et les difficultés émotionnelles des buveurs excessifs pourraient être liées à un traitement plus automatique/inconscient des émotions (28). Les difficultés de traitement des émotions observées chez les buveurs excessifs, comme chez les patients souffrant de TUA, peuvent avoir des implications importantes, en indiquant que les processus émotionnels sont une cible potentielle pour prévenir l'apparition d'une consommation problématique d'alcool (28).

2.4. Effets de la consommation excessive d'alcool sur la structure et le fonctionnement du cerveau

De nombreuses études ont suggéré que la consommation excessive d'alcool pendant l'adolescence est associée à un volume de matière grise corticale, sous-corticale et cérébelleuse plus faible dans de nombreuses régions. Cependant, des études ont également suggéré des volumes plus importants dans d'autres régions du cerveau par rapport aux sujets témoins. Une étude portant sur les volumes de matière grise chez adolescents buveurs excessifs au départ et au cours de plusieurs suivis a révélé que les buveurs excessifs présentaient des réductions plus importantes du volume global du néocortex, ainsi que des volumes des cortex frontal, frontal latéral et temporal (29). Le nombre d'épisodes de consommation excessive d'alcool au cours de l'année écoulée était négativement associé à l'épaisseur des cortex frontal et pariétal, et les adolescents consommateurs excessifs d'alcool présentaient également des cortex total, frontal, temporal et cingulaire plus minces que les non-consommateurs d'alcool (30). Des études longitudinales ont démontré une réduction des volumes de matière blanche avant et après le début de la consommation excessive d'alcool (31,32). La consommation excessive d'alcool a été associée à une altération de l'intégrité de la matière blanche et cette altération de la matière blanche à cette période du développement cérébral a également été associée à une altération du fonctionnement cognitif (19).

Un seul épisode de consommation excessive d'alcool peut suffire à produire des effets nocifs durables sur le cerveau. Par exemple, une étude prospective a montré qu'une seule nuit de consommation excessive d'alcool (célébration du 21^e anniversaire) suffit à modifier la structure du cerveau 3 à 4 jours après l'épisode de consommation excessive d'alcool, révélant des changements au niveau du corps calleux qui persistent au moins 5 semaines après l'épisode d'alcoolisation (33). Une seule injection d'alcool chez des babouins adolescents, entraînant un taux d'alcoolémie de 0,8 g/l, a provoqué une augmentation de la réponse

inflammatoire à la fois de manière aiguë et même 7 mois après l'épisode d'exposition du cerveau (34). L'effet persistant suggère un "amorçage" de la fonction des cellules gliales après l'exposition initiale à l'alcool.

2.5. Similitudes entre les effets du binge drinking et du TUA

Le profil électroencéphalographique (EEG) des buveurs excessifs et des alcoolodépendants présente des similitudes (35). Les jeunes buveurs excessifs semblent présenter un profil similaire à celui des sujets atteints de TUA au repos et lors de la visualisation d'images liées à l'alcool. La représentation de la suractivation cérébrale observée chez les buveurs excessifs au cours de certaines tâches cognitives accompagnées d'un niveau de performance satisfaisant est probablement liée à un mécanisme de neurocompensation (36).

Dans l'ensemble, les altérations cérébrales et cognitives décrites par un grand nombre d'études soutiennent l'hypothèse d'un continuum suggérant que le binge drinking et le TUA peuvent partager plusieurs caractéristiques communes (36). À ce jour, la littérature ne confirme pas une plus grande vulnérabilité des femmes aux effets de la consommation excessive d'alcool.

Seules quelques rares études ont examiné la récupération potentielle du cerveau après avoir réduit ou arrêté le comportement de consommation excessive d'alcool. Une étude a démontré que l'abandon du comportement de consommation excessive d'alcool pendant 6 ans peut conduire à une récupération partielle des déficits de la mémoire de travail, en particulier des persévérations et de la faible capacité de la mémoire de travail dans les essais exigeants (37). Une autre étude a révélé un rétablissement des troubles de la résolution des problèmes chez les jeunes buveurs excessifs après 4 semaines d'abstinence, dans des tests de mémoire prospective, de commutation cognitive, de précision des tâches d'inhibition, de mémoire verbale, de construction visuospatiale, et de langage et de réussite (38).

3. Effets de la consommation chronique d'alcool sur le cerveau

La consommation chronique d'alcool est connue pour provoquer des altérations cérébrales, même à des niveaux modérés. Par exemple, une étude portant sur une cohorte longitudinale de 550 hommes souffrant de TUA a démontré qu'une consommation d'alcool plus élevée au cours des 30 années de suivi était associée à un risque accru d'atrophie de l'hippocampe de manière dose-dépendante (39). Alors que les personnes consommant plus de 280 g d'alcool par semaine présentaient le risque le plus élevé par rapport aux abstinents (odds ratio de 5,8, intervalle de confiance à 95 % de 1,8 à 18,6 ; $P \leq 0,001$), même les personnes buvant modérément (112- 168 g d'alcool/semaine) présentaient un risque trois fois plus élevé d'atrophie de l'hippocampe du côté droit (3,4, 1,4 à 8,1 ; $P = 0,007$). Il n'y a pas eu d'effet protecteur de la consommation légère d'alcool (8- <56g d'alcool/semaine) par rapport à l'abstinence. Une plus grande consommation d'alcool était également associée à des différences dans la microstructure du corps calleux et à un déclin plus rapide de la fluidité lexicale (39).

Les patients atteints de TUA présentent des altérations cérébrales et des déficits cognitifs variables. Dans les études qui évaluent les fonctions cognitives, plus de 50 à 80 % des patients atteints de TUA présentent des déficits cognitifs, ce qui suggère que ces déficits sont largement sous-diagnostiqués dans la pratique clinique courante. Les déficits les plus fréquemment observés sont : i) l'orientation temporo-spatiale (désorientation dans le temps et/ou l'espace), ii) la mémoire (difficulté à retrouver des souvenirs anciens, iii) difficulté à apprendre de nouvelles choses), iv) le raisonnement (résolution de problèmes, difficultés de planification mentale, rigidité mentale, etc.), v) la praxis visuelle-constructive (difficulté à dessiner, à structurer l'espace).

Les facteurs de risque d'altérations cérébrales et cognitives dans le TUA sont les suivants : i) le jeune âge ou l'âge avancé (>60 ans), ii) les femmes, iii) lésions hépatiques, iv) comorbidité psychiatrique, v) comorbidité psychiatrique, faible niveau d'éducation et vi) antécédents positifs de syndrome d'alcoolisation fœtale.

Des études post-mortem menées sur des patients atteints de TUA ont montré une réduction du poids du cerveau par rapport aux témoins, ainsi qu'une dilatation ventriculaire (40). Des altérations de la matière grise et de la matière blanche ont été identifiées chez les patients atteints de TUA. Des études de neuro-imagerie in vivo ont décrit une réduction du volume de matière grise chez les patients atteints de TUA par rapport aux témoins, en particulier dans le cortex frontal et plus spécifiquement dans sa partie dorsolatérale, l'hippocampe, le thalamus, les corps mamillaires du noyau caudé et du putamen, ainsi que le cervelet (41). Une méta- analyse d'études de morphométrie basée sur le voxel chez des patients atteints de TUA a mis en

évidence une atrophie régionale de la matière grise dans le cortex préfrontal (y compris le cortex cingulaire antérieur), le striatum dorsal/la péninsule et le cortex cingulaire postérieur (42). Une méta-analyse récente sur les altérations de la matière blanche chez les patients atteints de TUA a montré des altérations dans le genou et le corps du corps calleux, le cingulum antérieur et postérieur, le fornix et la partie postérieure droite de la capsule interne (43).

3.1. Démence alcoolique

La démence est un syndrome clinique caractérisé par une détérioration progressive des capacités cognitives et de la capacité à vivre et à fonctionner de manière indépendante.

La démence alcoolique est caractérisée par les critères suivants :

i) déficiences cognitives multiples, ii) déclin par rapport à l'état antérieur, iii) consommation chronique d'alcool > 5 ans, 28 à 35 verres par semaine, iv) déficit cognitif persistant 60 jours après le sevrage, v) absence de facteurs vasculaires sur l'imagerie cérébrale, vi) signes de lésions somatiques induites par l'alcool, et vii) développement progressif dans le temps sans qu'il soit possible de dater l'apparition du trouble (différent de Gayet-Wernicke).

La démence affecte la mémoire, la pensée, le comportement et la capacité à accomplir les activités quotidiennes, et constitue l'une des principales causes d'invalidité chez les personnes âgées. Bien que le lien de causalité n'ait pas été établi, une consommation légère à modérée d'alcool entre le milieu et la fin de l'âge adulte a été associée à une diminution du risque de troubles cognitifs et de démence ; en revanche, une forte consommation d'alcool a été associée à des modifications des structures cérébrales, à des troubles cognitifs et à une augmentation du risque de tous les types de démence (44). Une étude récente suggère que le TUA est un facteur de risque majeur pour l'apparition de tous les types de démence, et en particulier de la démence précoce (45).

Environ 80 % des patients atteints de TUA présentent des déficits cognitifs (46) et une évaluation cognitive standardisée réalisée chez des patients désintoxiqués pris en charge dans le système de santé français a montré que plus de la moitié des patients d'un service d'addictologie présentaient des dysfonctionnements cognitifs (47). Les troubles les plus fréquents sont des altérations des fonctions exécutives, de la mémoire épisodique et des capacités de construction visuospatiale. Ils sont souvent qualifiés de modérés car ils sont inférieurs d'environ un écart-type à la moyenne des sujets témoins quel que soit le domaine neuropsychologique considéré (48). Cependant, ces résultats moyens cachent une grande hétérogénéité de déficiences qui peuvent être absentes chez certains patients, légères à modérées chez d'autres et sévères chez d'autres encore.

De nombreuses preuves démontrent les effets d TUA sur les fonctions exécutives et que l'impulsivité joue un rôle dans l'escalade de la consommation d'alcool et le développement de TUA (49). L'ensemble des recherches suggère un dysfonctionnement global des fonctions exécutives, affectant les capacités de classement, de stratégie, de flexibilité mentale, d'inhibition, de raisonnement, d'actualisation et de planification (50). Il a également été démontré que la prise de décision est altérée chez les patients souffrant de TUA, qui ont tendance à adopter un comportement risqué en ne tenant pas compte des conséquences futures de leurs actions (51).

Les études sur la mémoire épisodique dans le TUA ont conclu à une altération des capacités d'apprentissage de la mémoire à long terme, même si certains résultats montrent des résultats contraires ou révèlent des performances inférieures de seulement un écart-type à la moyenne des sujets témoins (52). Les auteurs ont suggéré que cette contradiction apparente pouvait s'expliquer par 1) l'hétérogénéité des tâches utilisées, 2) l'hétérogénéité intrinsèque de la population clinique et 3) la grande variabilité des caractéristiques cliniques des patients atteints de TUA inclus dans les études (durée de l'abstinence, antécédents de consommation d'alcool). Entre deux semaines et deux mois d'abstinence, les patients atteints de TUA présenteraient des troubles de la mémoire épisodique difficiles à détecter avec des tests classiques mais observables avec des tests plus élaborés (53). Les patients atteints de TUA et récemment désintoxiqués présentent une altération de toutes les composantes de la mémoire épisodique (encodage, récupération, mémoire contextuelle et conscience auto-néotique) mais des capacités de stockage préservées

(54). Les auteurs suggèrent l'existence d'une réelle altération de la mémoire épisodique chez les patients atteints de TUA, non liée à un dysfonctionnement exécutif, et bien avant le développement d'un syndrome de Korsakoff (54).

Les patients atteints de TUA sont capables d'apprendre de nouvelles informations complexes malgré des troubles de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives (55), mais ils le font en utilisant des stratégies d'apprentissage qui sont cognitivement plus coûteuses que celles utilisées par les sujets témoins (56). Les déficiences neuropsychologiques des patients atteints de TUA peuvent également avoir un impact délétère sur leur capacité à associer des informations essentielles de la vie quotidienne, telles que les noms et les visages. Une étude a montré que le déficit d'apprentissage des associations nom-visage chez les patients atteints de TUA reflète un dysfonctionnement plus général de la capacité de mémoire à long terme (57).

Ces difficultés d'acquisition de nouvelles connaissances complexes observées chez les patients souffrant de TUA à la suite d'un sevrage doivent être prises en compte lors des soins. En effet, un certain nombre de patients peuvent être dans l'incapacité cognitive de tirer pleinement parti des traitements proposés pour promouvoir le maintien de l'abstinence, augmentant ainsi le risque de rechute (58). Les patients présentant des troubles cognitifs pourraient être moins attentifs lors des ateliers thérapeutiques, moins motivés et plus dans le déni que ceux dont les capacités cognitives sont préservées (58).

Bien qu'il soit désormais établi qu'une grande partie des patients atteints de TUA présentent des troubles neuropsychologiques après le sevrage, les facteurs expliquant l'hétérogénéité de ces troubles restent inconnus. Certains patients présentent des troubles cognitifs graves alors que d'autres, avec le même mode de consommation d'alcool, ne présentent aucun trouble apparent. Ainsi, l'historique de la consommation d'alcool n'explique pas à lui seul la nature et la gravité des troubles cognitifs. Les difficultés des patients atteints de TUA à acquérir de nouvelles informations complexes indiquent qu'un allongement du traitement (répétition des sessions d'apprentissage ou report après une période de récupération avec abstinence) serait favorable aux patients présentant des déficits neuropsychologiques. Une autre possibilité d'adaptation de la prise en charge des patients atteints de troubles cognitifs pourrait être l'utilisation de techniques de remédiation cognitive.

3.2 Encéphalopathie de Gayet-Wernicke et syndrome de Korsakoff

3.2.1 Définitions et caractéristiques cliniques

L'une des premières descriptions cliniques d'un syndrome amnésique dû à une intoxication alcoolique a été faite par Sergei Korsakoff lors d'une conférence à Paris en 1889 et la première description détaillée a probablement été publiée dans un article de Robert Lawson en 1878 (59). Le syndrome de Korsakoff résulte de la combinaison d'une consommation chronique et excessive d'alcool et d'une carence en thiamine (vitamine B1). L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (EGW) précède souvent l'amnésie sévère et durable caractéristique du syndrome de Korsakoff, mais ce syndrome peut également se manifester de manière insidieuse. Les patients atteints du syndrome de Korsakoff présentent des déficiences neuropsychologiques et des lésions cérébrales équivalentes, qu'ils aient une encéphalopathie de Gayet-Wernicke ou un début insidieux, ce qui suggère qu'il s'agit de la même pathologie quel que soit le mode d'entrée dans la maladie. L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est causée par une carence en thiamine et est largement sous-diagnostiquée chez les patients atteints de TUA (60), bien qu'ils présentent un risque élevé de cette complication neurologique (61). La prévalence rapportée dans la littérature est de 1 à 2 % dans la population générale et de 12 à 14 % dans la population des sujets atteints de TUA (62). Cependant, les études d'autopsie suggèrent que cette prévalence représente probablement une sous-estimation considérable, en raison de la difficulté d'identifier l'EEG ou le syndrome de Korsakoff du vivant du patient (63).

Sur le plan clinique, le syndrome de Korsakoff est classiquement décrit comme un syndrome amnésique comprenant une amnésie antérograde massive et une amnésie rétrograde d'ampleur variable. Des troubles de la mémoire de travail et des fonctions exécutives sont parfois associés. Les confabulations, qui font également partie du tableau clinique classique, sont surtout présentes au début de la maladie, pendant ou juste après la phase de Gayet-Wernicke. Les fausses reconnaissances, ou identifications erronées de personnes ou de lieux, sont également très fréquentes au début de la maladie mais tendent à disparaître assez rapidement, tout comme les confabulations. Enfin, l'anosognosie est fréquente dans le syndrome de Korsakoff. Elle désigne la méconnaissance par le patient de sa maladie ou de son état.

Dans la classification du DSM-5, le syndrome de Korsakoff serait codé comme "trouble neurocognitif majeur lié à l'alcool, amnésie confabulatoire". Le terme "avec trouble de l'usage modéré ou sévère" pourrait être ajouté. Le DSM-5 précise également que le terme "persistant" doit être utilisé lorsque le trouble ne se

rétablit pas après une période d'abstinence. La CIM 10 décrit cette pathologie comme un syndrome dominé par la présence de troubles chroniques de la mémoire (événements récents et anciens). La mémoire à court terme est généralement préservée et la mémoire récente est plus gravement perturbée que la mémoire des événements anciens. Des troubles évidents de la perception du temps et de la chronologie des événements, ainsi que des difficultés d'apprentissage de nouvelles connaissances caractérisent également ce syndrome. Le syndrome peut s'accompagner d'une confabulation intense. Les autres fonctions cognitives sont généralement relativement épargnées par le syndrome de Korsakoff, et les troubles de la mémoire sont disproportionnés par rapport aux autres perturbations. Contrairement au DSM, la CIM précise qu'il s'agit du "syndrome de Korsakoff induit par l'alcool ou d'autres substances psychoactives ou non spécifiées".

Le syndrome de Korsakoff est avant tout un syndrome amnésique permanent. Contrairement aux patients atteints de TUA, les déficits de la mémoire épisodique des patients atteints du syndrome de Korsakoff peuvent être irréversibles. Outre l'amnésie, les patients atteints du syndrome de Korsakoff présentent des troubles de la mémoire de travail et des fonctions exécutives. Comme les patients atteints de TUA, ils peuvent présenter une altération des capacités intellectuelles et visuospatiales. Les troubles de la mémoire de travail et des fonctions exécutives ne sont pas spécifiques aux patients atteints du syndrome de Korsakoff et ne permettent donc pas de différencier les patients atteints de TUA de ceux atteints du syndrome de Korsakoff (64). Les graves déficits de la mémoire épisodique des patients atteints du syndrome de Korsakoff semblent entraver leur capacité à acquérir de nouvelles connaissances complexes, qu'elles soient sémantiques ou procédurales (65). Les troubles exécutifs des patients atteints du syndrome de Korsakoff, équivalents à ceux des patients atteints de TUA, semblent peu contribuer à leurs difficultés d'apprentissage.

3.2.2 Altérations cérébrales

Chez les patients atteints du syndrome de Korsakoff, les études post-mortem ont généralement fait état de lésions du lobe temporal médian, des corps mammillaires et des noyaux antérieurs ou dorsomédians du thalamus (59). Des altérations de la substance blanche des patients atteints du syndrome de Korsakoff ont été mises en évidence post-mortem, en particulier au niveau de l'hippocampe et du préfrontal. Les lésions de la substance blanche pourraient également expliquer en partie les altérations cérébrales volumétriques chez les patients atteints du syndrome de Korsakoff. Des études utilisant l'imagerie par résonance magnétique ont confirmé des altérations structurelles corticales et sous-corticales chez les patients atteints du syndrome de Korsakoff. Les études d'imagerie in vivo révèlent également une diminution du volume du lobe temporal médian et plus particulièrement de l'hippocampe. L'atrophie toucherait également le thalamus, les corps mammillaires et les lobes frontaux. En 2009, une étude a montré un effet graduel des dommages structurels allant de dommages légers à modérés chez les patients atteints de TUA à des dommages sévères chez les patients atteints du syndrome de Korsakoff dans les corps mammillaires, l'hippocampe, le thalamus, le cervelet et le pons (66). Des dommages structurels et métaboliques significatifs ont été mis en évidence chez les patients atteints du syndrome de Korsakoff, en particulier dans le circuit de Papez et le circuit fronto-cérébelleux. Le dysfonctionnement de ces deux circuits est cohérent avec le profil neuropsychologique des patients atteints du syndrome de Korsakoff, qui associe une amnésie sévère, des troubles de la mémoire de travail et une ataxie (59).

Des études d'imagerie par tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose ont fait état d'une diminution de la consommation cérébrale de glucose dans l'ensemble du cerveau (67), pouvant aller jusqu'à 20 % dans certaines régions. L'hypométabolisme a été constaté en particulier dans les cortex pariétal et frontal (68) et dans le cortex cingulaire. Des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle portant sur l'activité cérébrale et la connectivité fonctionnelle chez les patients atteints de TUA ont suggéré une réorganisation du cerveau avec, par exemple, le recrutement de différents réseaux cérébraux, une plus grande activation de certaines régions et le recrutement d'un plus grand nombre de régions (69).

Même en l'absence de dommages macrostructurels significatifs, les patients atteints de TUA semblent utiliser des régions différentes de celles des témoins dans certaines tâches cognitives (70). La plupart des études portant sur la récupération potentielle du cerveau chez les patients souffrant de TUA ont examiné l'effet de l'abstinence. De nombreuses études ont montré globalement une récupération cérébrale après l'abstinence, mais il est difficile de les comparer en raison des différences dans la durée du suivi (de quelques semaines à plusieurs années) ou dans la définition de l'abstinence (abstinence totale ou un certain

niveau de consommation). Des études longitudinales ont rapporté une amélioration de la dilatation ventriculaire au niveau cortical, et plus spécifiquement au niveau du temporal, du cingulaire et de l'insula ainsi que de l'amygdale, du thalamus, de l'hippocampe et du cortex cérébelleux. Une récupération partielle de l'hypométabolisme frontal et de l'hypoperfusion a également été rapportée après l'abstinence.

Parmi les mécanismes explicatifs de la récupération cérébrale chez les patients atteints de TUA pendant l'abstinence, la neurogenèse et l'implication des oligodendrocytes qui permettent la réparation de la myéline et la remyélinisation ont été proposées. Il est intéressant de noter qu'une étude a démontré que la récupération cérébrale dans le cervelet (matière grise et blanche), le striatum, le gyrus cingulaire, le corps calleux et la matière blanche périventriculaire était inversement liée à la quantité d'alcool consommée pendant la période d'abstinence de 6 mois (71). Dans cette étude, la récupération cérébrale n'a pas seulement été observée dans le cas d'une abstinence totale, mais a pu être observée chez des patients qui avaient considérablement réduit leur consommation (environ 120 unités (1200g d'alcool) en 6 mois, soit l'équivalent d'un verre par jour en moyenne).

3.2.3 Mécanismes impliqués dans les altérations cérébrales

Deux mécanismes principaux ont été proposés pour expliquer les altérations neuronales et cognitives induites par la consommation chronique d'alcool. Le premier est l'effet neurotoxique direct de l'alcool médié par des effets sur l'équilibre exciteur/inhibiteur (équilibre glutamate/GABA), et la carence en thiamine (vitamine B1), voir figure 1.

La carence en thiamine est un facteur crucial dans l'étiologie du syndrome de Korsakoff. Bien que la consommation d'alcool soit de loin le contexte le plus important dans lequel se produit une carence en thiamine, il n'existe aucune preuve convaincante d'une contribution essentielle de la neurotoxicité de l'alcool au développement de l'encéphalopathie gazeuse ou à la progression de l'encéphalopathie gazeuse vers le syndrome de Korsakoff (59). Ainsi, la perturbation de l'absorption de la thiamine par la consommation chronique d'alcool est un facteur clé dans le développement du syndrome de Korsakoff (72). L'encéphalopathie de Gayet- Wernicke liée à la malnutrition est une conséquence rare, mais grave et évitable de la chirurgie bariatrique, qui est associée à une carence en thiamine liée à des vomissements persistants (73). Les directives actuelles en matière de chirurgie bariatrique suggèrent une supplémentation préventive en thiamine.

Les lésions du cortex frontal peuvent être principalement dues à l'effet toxique direct de l'alcool (59) tandis que les lésions dues à une carence en thiamine peuvent affecter principalement les noyaux thalamiques dorso-médians, les corps mamillaires, le cerveau antérieur basal, les noyaux du raphé dorsal et médian avec le plancher et les parois des 3ème et 4èmes ventricules, et le vermis cérébelleux (59).

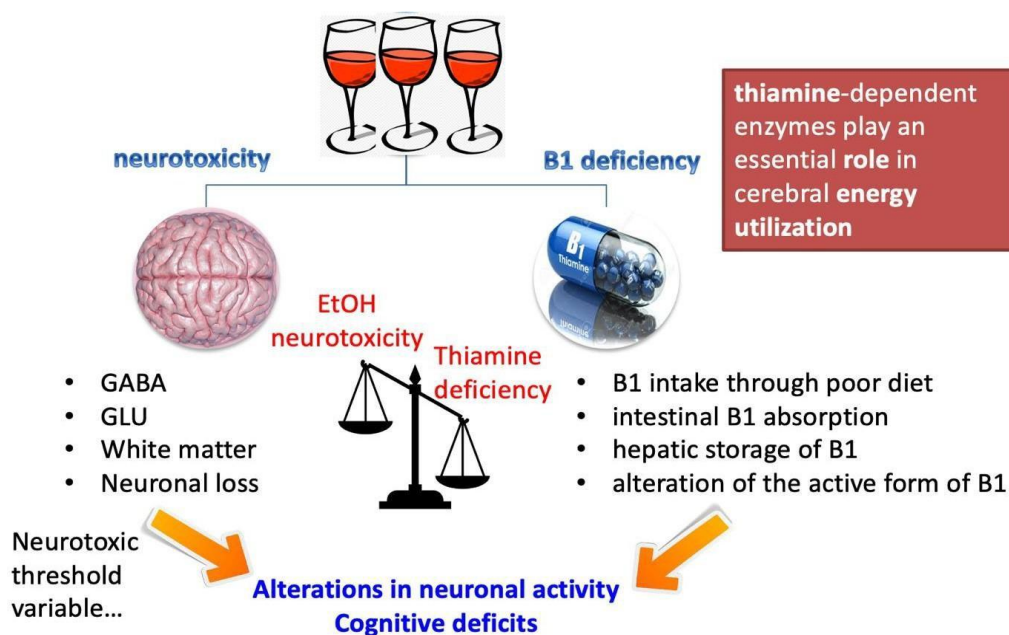


Figure 1 : Deux mécanismes principaux ont été proposés pour expliquer les altérations neuronales et cognitives induites par la consommation chronique d'alcool. Le premier est l'effet neurotoxique direct de l'alcool médié par des effets sur l'équilibre exciteur/inhibiteur (équilibre glutamate/GABA) et la carence en thiamine (vitamine B1).

Enfin, une hypothèse de continuité (ou de continuum) a été proposée, mais fait encore l'objet de débats (59,64,74), voir figure 2. L'hypothèse de la continuité stipule que les déficits cognitifs chez les patients souffrant de TUA sans syndrome de Korsakoff et les patients souffrant de TUA et du syndrome de Korsakoff forment un long continuum de déficits légers à modérés dus à la neurotoxicité de l'alcool (59). Cependant, cette hypothèse ne correspond pas à toutes les données cliniques et il a été proposé qu'elle soit obsolète (59).

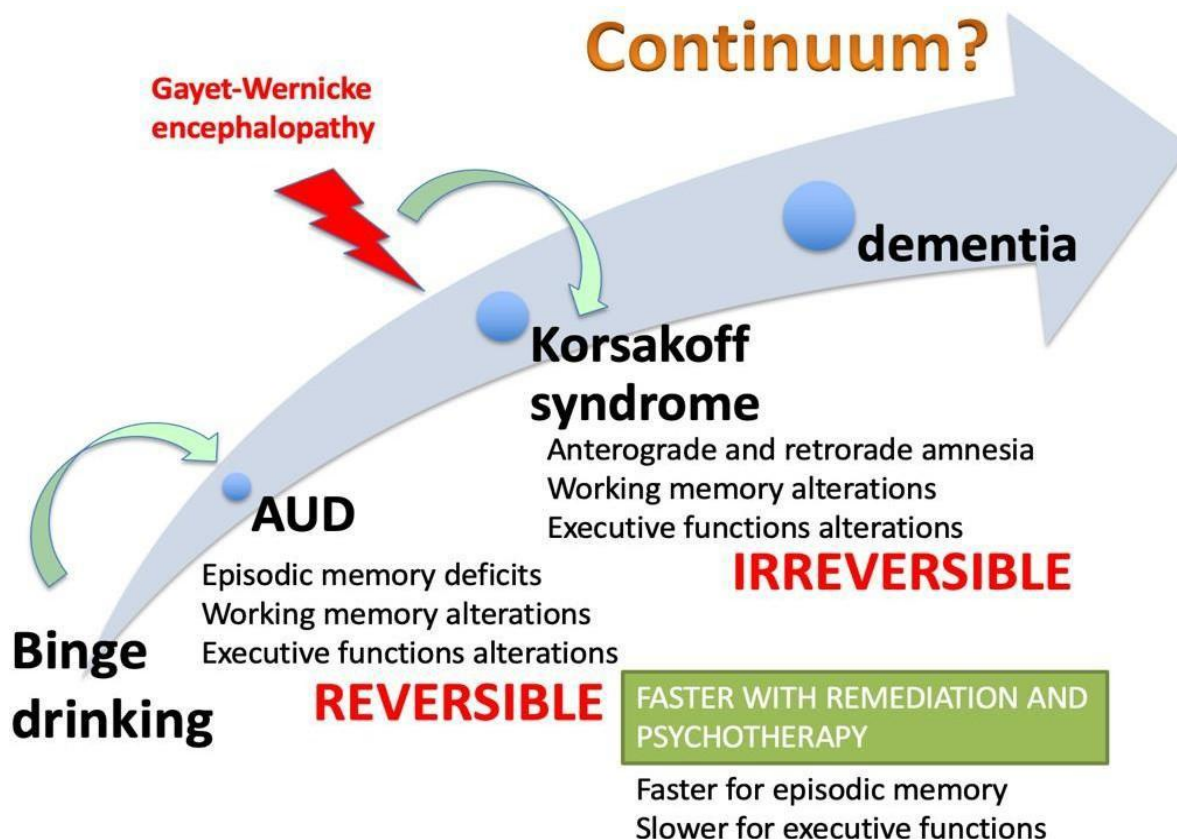


Figure 2 : L'hypothèse de continuité stipule que les déficits cognitifs chez les patients souffrant de TUA mais sans syndrome de Korsakoff et chez les patients souffrant de TUA et du syndrome de Korsakoff s'inscrivent dans un long continuum de déficits légers à modérés dus à la neurotoxicité de l'alcool.

3.2.4 Rétablissement et traitements

Certaines études ont suggéré l'existence d'un sous-groupe de patients atteints de TUA risquant de développer un syndrome de Korsakoff sur la base de signes cliniques de GWE, de performances de mémoire épisodique et de lésions volumétriques du thalamus (75). L'histoire naturelle de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (état aigu, menace vitale, confusion, incohérence, déficits attentionnels) a été proposée comme suit : 12 % présenteront des séquelles cognitives mineures ou inexistantes, 68 % présenteront le syndrome de Korsakoff (état chronique, conscience claire, cohérence) et 20 % mourront (76).

Chez les patients présentant une encéphalopathie de Gayet-Wernicke avérée, il convient d'administrer de la thiamine par voie parentérale à raison de 200 à 500 mg trois fois par jour pendant 3 à 5 jours, puis de la thiamine par voie orale à raison de 250 à 1 000 mg/jour (77). En cas de suspicion d'encéphalopathie, la thiamine parentérale 250-300 mg doit être administrée deux fois par jour pendant 3-5 jours, suivie de la thiamine orale 250-300 mg/jour (77). L'administration intraveineuse est préférable à la voie intramusculaire, cette dernière étant associée à une douleur locale considérable, nécessitant une administration lente et

rendant difficile l'administration de doses adéquates. La thiamine doit également être administrée à titre prophylactique à tous les patients chez qui le TUA ne peut être exclu avant l'administration de glucose par voie intraveineuse, car la perfusion de glucose en l'absence de thiamine peut précipiter l'apparition de la maladie de Gayet-Wernicke.

Il n'existe actuellement que peu ou pas de prise en charge thérapeutique des patients atteints du syndrome de Korsakoff (59). La priorité est d'arrêter de boire et de maintenir l'abstinence. Aucun traitement médicamenteux n'est disponible pour ces patients une fois le syndrome de Korsakoff établi. La meilleure stratégie de traitement reste la prophylaxie avec l'identification des patients atteints de TUA qui risquent de développer le syndrome de Korsakoff, et le traitement à la thiamine dès les premiers signes de GWE, ou simplement lorsque cette condition constitue un risque (78). S'il est clair que l'injection de thiamine améliore les signes neurologiques observés au cours de cet épisode aigu, il n'existe aucune preuve d'un effet de la thiamine sur la récupération cognitive. Une fois les troubles sévères de la mémoire du syndrome de Korsakoff installés, un traitement neuropsychologique peut être proposé. Les objectifs de ce traitement sont d'adapter l'environnement ou de compenser les troubles par un soutien externe de la mémoire ou des méthodes d'apprentissage alternatives.

En l'absence du syndrome de Korsakoff, un grand nombre d'études ont montré la possibilité d'une récupération, au moins partielle, des troubles cognitifs des patients atteints de TUA avec l'arrêt complet de la consommation d'alcool. Ces études ont soit comparé des groupes de patients atteints de TUA qui ont été abstinents pendant différentes durées (études transversales), soit suivi un groupe de patients qui ont terminé leur traitement (études longitudinales). Les études sur les changements cognitifs au cours d'une période d'abstinence ont porté sur la mémoire, les fonctions visuospatiales ou exécutives. En général, les études ont montré une amélioration des performances avec l'arrêt de la consommation d'alcool, atteignant même parfois une normalisation chez les patients abstinents à long terme (79,80). Cependant, certains problèmes cognitifs ont été décrits comme persistants même après plusieurs années d'abstinence (81). Certains auteurs suggèrent une détérioration des capacités neuropsychologiques chez les patients en rechute (82).

La durée d'abstinence nécessaire à la normalisation des fonctions cognitives est encore mal connue, notamment en raison de la sélectivité de la récupération cognitive. En effet, la réversibilité des troubles cognitifs pourrait être différente selon la fonction cognitive étudiée, en relation avec la récupération macrostructurale et microstructurale des substrats cérébraux impliqués. L'âge au moment de l'arrêt de l'alcool peut particulièrement influencer les capacités de récupération cognitive des patients atteints de TUA (82,83). Les patients plus âgés atteints de TUA auraient également moins de possibilités de récupération cognitive en raison d'une plasticité cérébrale réduite. Les capacités cognitives des patients fumeurs atteints de TUA se rétabliraient également moins bien que celles des non-fumeurs.

Les études longitudinales sur les patients atteints de TUA n'ont pas réussi à démontrer si la présence de troubles cognitifs à la sortie du traitement de sevrage pouvait être prédictive des résultats du traitement à plus long terme (84). Une étude a démontré que les performances de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives des patients abstinents atteints de TUA se normalisaient après 6 mois d'abstinence, alors que chez les patients en rechute, les problèmes de flexibilité s'aggravaient (85). Ces résultats suggèrent que lorsque des déficiences neuropsychologiques sont identifiées après le sevrage, le report du traitement jusqu'à un séjour dans un environnement sans alcool qui favorise la récupération spontanée semble être une stratégie de traitement appropriée. Les effets d'une réduction de la consommation sur la récupération cognitive restent inconnus.

Les patients atteints de TUA qui viennent d'être désintoxiqués peuvent présenter des troubles de la mémoire épisodique, des capacités de prise de décision, des troubles exécutifs des capacités de métamémoire, de l'apprentissage de nouvelles informations complexes et de la motivation. Ces troubles entravent leur gestion et limitent leur capacité à maintenir l'abstinence. Il est essentiel de détecter les troubles cognitifs chez les patients atteints de TUA, et d'identifier ceux qui présentent des complications neurologiques afin d'adapter la prise en charge et de mettre en place une remédiation cognitive pour favoriser la récupération cérébrale et neuropsychologique.

Enfin, certaines interventions pharmacologiques peuvent avoir un effet neuroprotecteur contre la toxicité induite par le sevrage alcoolique. Environ 50 % des patients alcoolodépendants développent des

symptômes de sevrage cliniquement pertinents (86). Les sevrages multiples peuvent être particulièrement toxiques pour le cerveau des patients désintoxiqués et cette situation a été décrite comme le modèle de l'embrasement du sevrage, dans lequel l'augmentation du nombre de sevrages de l'alcool peut être associée à une augmentation de la toxicité cérébrale (87). Étant donné que les lésions cérébrales sont plus graves après plusieurs sevrages et que la gravité du sevrage est un facteur prédictif de rechute, il est essentiel de prévenir la neurotoxicité du sevrage alcoolique (88,89). La consommation chronique d'alcool étant associée à des changements neuronaux liés aux récepteurs NMDA, cette neuroprotection pourrait être particulièrement importante dans le traitement des troubles liés à la consommation d'alcool (90,91).

L'acamprosate, un médicament approuvé pour le traitement du TUA, peut réduire l'hyperexcitabilité neuronale, un phénomène qui se produit lors d'un sevrage aigu et d'une abstinence prolongée d'alcool. On pense que l'acamprosate agit sur le système glutamatergique en tant que co-agoniste partiel des récepteurs NMDA et inhibiteur des récepteurs métabotropiques du glutamate de type 5 (mGluR5) pré- et post-synaptiques (92,93). Outre l'inhibition du système glutamatergique exciteur, l'acamprosate est également censé prévenir l'hyperexcitabilité neuronale en facilitant la libération de GABA, grâce à l'inhibition des récepteurs GABAB présynaptiques et à l'augmentation de la libération de taurine. L'acamprosate pourrait donc également avoir des effets neuroprotecteurs (94,95). L'effet inhibiteur de l'acamprosate sur la libération de glutamate, et donc sur la réduction de l'hyperexcitabilité neuronale dans le cadre du sevrage alcoolique, a été démontré à la fois chez l'humain (96) et chez l'animal (93,97). Dans les cultures cellulaires et les modèles de tranches de cerveau organotypiques, le traitement par l'acamprosate réduit la mort neuronale induite par le sevrage alcoolique (98–100). L'acamprosate est l'un des traitements standards pour maintenir l'abstinence chez les patients atteints de TUA. L'initiation du traitement est très souvent effectuée au début du sevrage alcoolique et aucune étude n'a encore examiné les avantages potentiels de l'initiation du traitement avant le sevrage alcoolique.

4. CONCLUSION

L'usage chronique d'alcool, qu'il soit modéré, intense ou ponctuellement excessif (binge drinking), entraîne des altérations cérébrales et cognitives majeures. Ces effets sont sous-estimés et sous-dépistés. La détection des troubles cognitifs chez les patients ayant un TUA est essentielle pour adapter les prises en charge et améliorer les chances de rétablissement. La prévention, notamment par la supplémentation en thiamine et l'éducation sur les effets neurotoxiques de l'alcool, est un levier crucial. Enfin, la remédiation cognitive et les traitements neuroprotecteurs représentent des pistes prometteuses à intégrer dans les parcours de soin.

Liens et/ou conflits d'intérêts : Aucun.

5. REFERENCES

- Olsen RW, Hancher HJ, Meera P, Wallner M. GABAA receptor subtypes: the "one glass of wine" receptors. Alcohol [Internet]. 2007 May;41(3):201–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741832907000754>
- Möykkynen T, Korpi ER. Acute Effects of Ethanol on Glutamate Receptors. Basic Clin Pharmacol Toxicol [Internet]. 2012 Apr;n/a-n/a. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-7843.2012.00879.x>
- Boileau I, Assaad J-M, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. Synapse [Internet]. 2003 Sep 15;49(4):226–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/syn.10226>
- Goodwin DW. Alcohol amnesia. Addiction [Internet]. 1995 Mar;90(3):315–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1360-0443.1995.tb03779.x>
- Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos EE, Filippini N, Sexton C, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. BMJ [Internet]. 2017;357:j2353. Available from: <file:///S:/Publics/PEC/Bibliographie/Citavi/E>
- Rolland B, Naassila M. Binge Drinking: Current Diagnostic and Therapeutic Issues. CNS Drugs. 2017;31(3):181–6.
- Carbia C, López-Caneda E, Corral M, Cadaveira F. A systematic review of neuropsychological studies involving young binge drinkers. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Jul;90:332–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763417303846>
- Lannoy S, Billieux J, Dormal V, Maurage P. Behavioral and cerebral impairments associated with binge drinking in youth: A critical review. Psychol Belg. 2019;59(1):116–55

9. Maurage P, Lannoy S, Mange J, Grynberg D, Beaunieux H, Banovic I, et al. What We Talk About When We Talk About Binge Drinking: Towards an Integrated Conceptualization and Evaluation. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2020 Aug 14;55(5):468–79. Available from: <https://academic.oup.com/alcalc/article/55/5/468/5859590>
10. Perry PJ, Argo TR, Barnett MJ, Liesveld JL, Liskow B, Hernan JM, et al. The Association of Alcohol-Induced Blackouts and Grayouts to Blood Alcohol Concentrations. *J Forensic Sci* [Internet]. 2006 Jul;51(4):896–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1556-4029.2006.00161.x>
11. Dormal V, Lannoy S, Maurage P. Impact of Exchange Stay on Alcohol Consumption: Longitudinal Exploration in a Large Sample of European Students. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2019;43(6):1220–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31034623>
12. Latini A, Lora V, Zaccarelli M, Cristaudo A, Cota C. Unusual Presentation of Poppers Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(2):233–234.
13. Enoch M-A. Genetic and environmental influences on the development of alcoholism: resilience vs. risk. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2006 Dec;1094:193–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347351>
14. Tavalacci M-P, Berthon Q, Cerasuolo D, Dechelotte P, Ladner J, Baguet A. Does binge drinking between the age of 18 and 25 years predict alcohol dependence in adulthood? A retrospective case–control study in France. *BMJ Open* [Internet]. 2019 May 5;9(5):e026375. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2018-026375>
15. Alaux-Cantin S, Warnault V, Legastelois R, Botia B, Pierrefiche O, Vilpoux C, et al. Alcohol intoxications during adolescence increase motivation for alcohol in adult rats and induce neuroadaptations in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology* [Internet]. 2013 Apr;67:521–31. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/23287538>
16. Prescott CA, Kendler KS. Age at first drink and risk for alcoholism: a noncausal association. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1999 Jan;23(1):101–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10029209>
17. Crews FT, Vetreno RP, Broadwater MA, Robinson DL. Adolescent Alcohol Exposure Persistently Impacts Adult Neurobiology and Behavior. *Pharmacol Rev*. 2016;68(4).
18. Deschamps C, Uyttersprot F, Debris M, Marié C, Fouquet G, Marcq I, et al. Anti-inflammatory drugs prevent memory and hippocampal plasticity deficits following initial binge-like alcohol exposure in adolescent male rats. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2022 Jul;239(7):2245–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35314896>
19. Smith KW, Gierski F, Andre J, Dowell NG, Cercignani M, Naassila M, et al. Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. *Addict Biol* [Internet]. 2017 Dec;22(2). Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/26687067>
20. Gierski F, Stefaniak N, Benzerouk F, Gobin P, Schmid F, Henry A, et al. Component process analysis of verbal memory in a sample of students with a binge drinking pattern. *Addict Behav reports* [Internet]. 2020 Dec;12:100323. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33364330>
21. Gierski F, Stefaniak N, Benzerouk F, Gobin P, Schmid F, Henry A, et al. Component process analysis of verbal memory in a sample of students with a binge drinking pattern. *Addict Behav reports*. 2020 Dec;12:100323.
22. Carbia C, Cadaveira F, Caamaño-isorna F, Mata F. Binge Drinking Trajectory and Decision-Making during Late Adolescence : Gender and Developmental Differences. 2017;8(May):1–10
23. Lannoy S, Benzerouk F, Maurage P, Barrière S, Billieux J, Naassila M, et al. Disrupted Fear and Sadness Recognition in Binge Drinking: A Combined Group and Individual Analysis. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2019 Aug;43(9):1978–85. Available from: <https://doi.org/10.1111%2Facer.14151>
24. Lannoy S, Dricot L, Benzerouk F, Portefaix C, Barrière S, Quaglino V, et al. Neural Responses to the Implicit Processing of Emotional Facial Expressions in Binge Drinking. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2021 Feb 24;56(2):166–74. Available from: <https://academic.oup.com/alcalc/article/56/2/166/5924412>
25. Stephens DN, Duka T. Cognitive and emotional consequences of binge drinking: role of amygdala and prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2008 Oct 12;363(1507):3169–79. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2008.0097>
26. Maurage P, Bestelmeyer PEG, Rouger J, Charest I, Belin P. Binge drinking influences the cerebral processing of vocal affective bursts in young adults. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2013;3:218–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213158213001101>
27. Maurage P, Bestelmeyer PEG, Rouger J, Charest I, Belin P. Binge drinking influences the cerebral processing of vocal affective bursts in young adults. *NeuroImage Clin*. 2013;3:218–25.
28. Lannoy S, Dricot L, Benzerouk F, Portefaix C, Barrière S, Quaglino V, et al. Neural Responses to the Implicit Processing of Emotional Facial Expressions in Binge Drinking. *Alcohol Alcohol*. 2021 Feb;56(2):166–74.
29. Squeglia LM, Tapert SF, Sullivan E V, Jacobus J, Meloy MJ, Rohlfing T, et al. Brain development in heavy-drinking adolescents. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2015 Jun;172(6):531–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982660>

30. Pfefferbaum A, Rohlfing T, Pohl KM, Lane B, Chu W, Kwon D, et al. Adolescent Development of Cortical and White Matter Structure in the NCANDA Sample: Role of Sex, Ethnicity, Puberty, and Alcohol Drinking. *Cereb Cortex* [Internet]. 2016;26(10):4101–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408800>
31. Luciana M, Collins PF, Muetzel RL, Lim KO. Effects of alcohol use initiation on brain structure in typically developing adolescents. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2013 Nov;39(6):345–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24200204>
32. Squeglia LM, Tapert SF, Sullivan E V, Jacobus J, Meloy MJ, Rohlfing T, et al. Brain development in heavy-drinking adolescents. *Am J Psychiatry*. 2015 Jun;172(6):531–42.
33. Hua JPY, Sher KJ, Boness CL, Trela CJ, McDowell YE, Merrill AM, et al. Prospective Study Examining the Effects of Extreme Drinking on Brain Structure in Emerging Adults. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2020 Nov 24;44(11):2200–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.14446>
34. Saba W, Goutal S, Auvity S, Kuhnast B, Coulon C, Kouyoumdjian V, et al. Imaging the neuroimmune response to alcohol exposure in adolescent baboons: a TSPO PET study using 18 F-DPA-714. *Addict Biol* [Internet]. 2018 Sep;23(5):1000–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/adb.12548>
35. Almeida-Antunes N, Crego A, Carbia C, Sousa SS, Rodrigues R, Sampaio A, et al. Electroencephalographic signatures of the binge drinking pattern during adolescence and young adulthood: A PRISMA-driven systematic review. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2021;29:102537. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213158220303740>
36. Almeida-Antunes N, Crego A, Carbia C, Sousa SS, Rodrigues R, Sampaio A, et al. Electroencephalographic signatures of the binge drinking pattern during adolescence and young adulthood: A PRISMA-driven systematic review. *NeuroImage Clin*. 2021;29:102537.
37. Carbia C, Cadaveira F, López-Caneda E, Caamaño-Isorna F, Rodríguez Holguín S, Corral M. Working memory over a six-year period in young binge drinkers. *Alcohol* [Internet]. 2017;61:17–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28599713>
38. Winward JL, Hanson KL, Bekman NM, Tapert SF, Brown SA. Adolescent Heavy Episodic Drinking: Neurocognitive Functioning during Early Abstinence. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2014 Feb 11;20(2):218–29. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1355617713001410/type/journal_article
39. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos E, Filippini N, Sexton C, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ* [Internet]. 2017 Jun 6;j2353. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j2353>
40. Sutherland GT, Sheedy D, Kril JJ. Using Autopsy Brain Tissue to Study Alcohol-Related Brain Damage in the Genomic Age. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2014 Jan;38(1):1–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.12243>
41. Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin H-J, et al. Brain Morphometry and Cognitive Performance in Detoxified Alcohol-Dependents with Preserved Psychosocial Functioning. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2007 Feb 18;32(2):429–38. Available from: <http://www.nature.com/articles/1301219>
42. Xiao P, Dai Z, Zhong J, Zhu Y, Shi H, Pan P. Regional gray matter deficits in alcohol dependence: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015 Aug;153:22–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871615002665>
43. Spindler C, Mallien L, Trautmann S, Alexander N, Muehlhan M. A coordinate-based meta-analysis of white matter alterations in patients with alcohol use disorder. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2022 Dec 27;12(1):40. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-022-01809-0>
44. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzing M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2019 Dec 5;11(1):1. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0453-0>
45. Schwarzing M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J, Baillot S, et al. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2018 Mar;3(3):e124–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468266718300227>
46. Ihara H. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2000 Jun 1;68(6):731–7. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.68.6.731>
47. Vabret F, Boudehent C, Blais Lepelleux A, Lannuzel C, Eustache F, Pitel A-L, et al. Profil neuropsychologique des patients alcoolo-dépendants. Identification dans un service d'addictologie et intérêt pour leur prise en charge. *Alcoologie et Addictologie*. 2013;35(3):215–23.
48. Goldstein RZ, Leskovjan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, et al. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex.

- Neuropsychologia [Internet]. 2004 Jan;42(11):1447–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028393204000715>
49. Shin SH, Hong HG, Jeon S-M. Personality and alcohol use: The role of impulsivity. *Addict Behav* [Internet]. 2012 Jan;37(1):102–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306460311002917>
50. Wilcox CE, Dekonenko CJ, Mayer AR, Bogenschutz MP, Turner JA. Cognitive control in alcohol use disorder: deficits and clinical relevance. *Rev Neurosci* [Internet]. 2014 Jan 1;25(1):1–24. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2013-0054/html>
51. Noël X, Bechara A, Dan B, Hanak C, Verbanck P. Response Inhibition Deficit Is Involved in Poor Decision Making Under Risk in Nonamnesic Individuals With Alcoholism. *Neuropsychologia*. 2007;21(6):778–86.
52. Goldstein RZ, Leskovjan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, et al. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*. 2004 Jan;42(11):1447–58.
53. Fein G, Bachman L, Fisher S, Davenport L. Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *West J Med* [Internet]. 1990 May;152(5):531–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2190421>
54. Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, et al. Genuine Episodic Memory Deficits and Executive Dysfunctions in Alcoholic Subjects Early in Abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2007 Jul;31(7):1169–78. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2007.00418.x>
55. Pitel AL, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Desgranges B, Eustache F, et al. Effect of Episodic and Working Memory Impairments on Semantic and Cognitive Procedural Learning at Alcohol Treatment Entry. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2007 Feb;31(2):238–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2006.00301.x>
56. Pitel AL, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Desgranges B, Eustache F, et al. Effect of Episodic and Working Memory Impairments on Semantic and Cognitive Procedural Learning at Alcohol Treatment Entry. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Feb;31(2):238–48
57. Pitel A-L, Chanraud S, Rohlfing T, Pfefferbaum A, Sullivan E V. Face-Name Association Learning and Brain Structural Substrates in Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2012 Jul;36(7):1171–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2011.01731.x>
58. Bates ME, Buckman JF, Nguyen TT. A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2013 Mar;23(1):27–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412885>
59. Arts N, Walvoort S, Kessels R. Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2017 Nov;Volume 13:2875–90. Available from: <https://www.dovepress.com/korsakoffs-syndrome-a-critical-review-peer-reviewed-article-NDT>
60. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1986 Apr 1;49(4):341–5. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.49.4.341>
61. Thomson AD. Mechanisms of Vitamin Deficiency in Chronic Alcohol Misusers and the Development of the Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2000 May 1;35(Supplement_1):2–1. Available from: http://academic.oup.com/alcalc/article/35/Supplement_1/2/135501/Mechanisms-of-Vitamin-Deficiency-in-Chronic
62. Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, Lecomte D, Hauw J-J. An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis* [Internet]. 1995 Mar;10(1):17–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01991779>
63. Bagash H, Marwat A, Marwat A, Kraus B. A Case of Chronic Wernicke Encephalopathy (WE): An Underdiagnosed Phenomena. *Cureus* [Internet]. 2021 Oct 28; Available from: <https://www.cureus.com/articles/71586-a-case-of-chronic-wernicke-encephalopathy-we-an-underdiagnosed-phenomena>
64. Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, de la Sayette V, Viader F, et al. Episodic and Working Memory Deficits in Alcoholic Korsakoff Patients: The Continuity Theory Revisited. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2008 Jul;32(7):1229–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2008.00677.x>
65. Pitel AL, Beaunieux H, Guillery-Girard B, Witkowski T, de la Sayette V, Viader F, et al. How do Korsakoff patients learn new concepts? *Neuropsychologia* [Internet]. 2009 Feb;47(3):879–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028393208004995>
66. Sullivan E V., Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2009 Jan 16;44(2):155–65. Available from: <https://academic.oup.com/alcalc/article-lookup/doi/10.1093/alcalc/agn103>

67. Volkow ND, Fowler JS. Neuropsychiatric disorders: Investigation of schizophrenia and substance abuse. *Semin Nucl Med* [Internet]. 1992 Oct;22(4):254–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001299805801205>
68. Volkow ND, Fowler JS. Neuropsychiatric disorders: Investigation of schizophrenia and substance abuse. *Semin Nucl Med*. 1992 Oct;22(4):254–67.
69. Chanraud S, Pitel A-L, Pfefferbaum A, Sullivan E V. Disruption of Functional Connectivity of the Default-Mode Network in Alcoholism. *Cereb Cortex* [Internet]. 2011 Oct 1;21(10):2272–81. Available from: <https://academic.oup.com/cercor/article-lookup/doi/10.1093/cercor/bhq297>
70. Chanraud S, Pitel A-L, Pfefferbaum A, Sullivan E V. Disruption of Functional Connectivity of the Default-Mode Network in Alcoholism. *Cereb Cortex*. 2011 Oct;21(10):2272–81.
71. Segobin SH, Chételat G, Le Berre A-P, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, et al. Relationship Between Brain Volumetric Changes and Interim Drinking at Six Months in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2014 Mar;38(3):739–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.12300>
72. Langlais PJ. Alcohol-Related Thiamine Deficiency: Impact on Cognitive and Memory Functioning. *Alcohol Health Res World* [Internet]. 1995;19(2):113–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31798071>
73. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, Biter LU, Postma A. Preventing Wernicke Encephalopathy After Bariatric Surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2018;28(7):2060–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29693218>
74. Bowden SC. Separating cognitive impairment in neurologically asymptomatic alcoholism from Wernicke-Korsakoff syndrome: Is the neuropsychological distinction justified? *Psychol Bull* [Internet]. 1990;107(3):355–66. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0033-2909.107.3.355>
75. Cabe N, Laniepe A, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, et al. Troubles cognitifs dans l'alcoolodépendance: Intérêt du dépistage dans l'optimisation des prises en charge. *Encephale* [Internet]. 2016;42(1):74–81. Available from: <file:///S:/Publics/PEC/Bibliographie/Citavi/E>
76. Oudman E, Van der Stigchel S, Postma A, Wijnia JW, Nijboer TCW. A Case of Chronic Wernicke's Encephalopathy: A Neuropsychological Study. *Front Psychiatry* [Internet]. 2014 May 27;5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2014.00059/abstract>
77. Dervaux A, Laqueille X. Le traitement par thiamine (vitamine B1) dans l'alcoolodépendance. *Presse Med* [Internet]. 2017 Mar;46(2):165–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498216303074>
78. Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Evolution and Treatment of Korsakoff's Syndrome. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2012 Jun 9;22(2):81–92. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11065-012-9196-z>
79. Fein G, Torres J, Price LJ, Di Sclafani V. Cognitive Performance in Long-Term Abstinent Alcoholic Individuals. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2006 Sep;30(9):1538–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2006.00185.x>
80. 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* [Internet]. 1999 Mar 1;5(3):234–46. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1355617799533067/type/journal_article
81. Fein G, Torres J, Price LJ, Di Sclafani V. Cognitive Performance in Long-Term Abstinent Alcoholic Individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Sep;30(9):1538–44.
82. 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 Mar;5(3):234–46.
83. Fein G, Bachman L, Fisher S, Davenport L. Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *West J Med*. 1990 May;152(5):531–7.
84. Wicks S, Hammar J, Heilig M, Wisén O. Factors affecting the short - term prognosis of alcohol dependent patients undergoing inpatient detoxification. *Subst Abus* [Internet]. 2001 Dec;22(4):235 – 45. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08897070109511465>
85. Pitel AL, Rivier J, Beaunieux H, Vabret F, Desgranges B, Eustache F. Changes in the Episodic Memory and Executive Functions of Abstinent and Relapsed Alcoholics Over a 6-Month Period. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2009 Mar;33(3):490–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2008.00859.x>
86. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* [Internet]. 2009 Feb;373(9662):492–501. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360960009X>
87. Duka T, Stephens DN. Repeated Detoxification of Alcohol-Dependent Patients Impairs Brain Mechanisms of Behavioural Control Important in Resisting Relapse. *Curr Addict Reports* [Internet]. 2014 Mar 8;1(1):1–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40429-013-0009-0>
88. Duka T, Trick L, Nikolaou K, Gray MA, Kempton MJ, Williams H, et al. Unique Brain Areas Associated with Abstinence Control Are Damaged in Multiply Detoxified Alcoholics. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 Sep;70(6):545–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322311003817>

89. Martins JS, Fogelman N, Wemm S, Hwang S, Sinha R. Alcohol craving and withdrawal at treatment entry prospectively predict alcohol use outcomes during outpatient treatment. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2022 Feb;231:109253. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871621007481>
90. Davidson M, Shanley B, Wilce P. Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioural and histological study. *Brain Res* [Internet]. 1995 Mar;674(1):91–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006899394014405>
91. Grant KA, Valverius P, Hudspeth M, Tabakoff B. Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 1990 Feb;176(3):289–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/001429999090022X>
92. Mason B, Heyser C. Acamprosate: A Prototypic Neuromodulator in the Treatment of Alcohol Dependence. *CNS Neurol Disord - Drug Targets* [Internet]. 2010 Mar 1;9(1):23–32. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5273&volume=9&issue=1&page=23>
93. De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and Abstinence-Promoting Effects of Acamprosate. *CNS Drugs* [Internet]. 2005;19(6):517–37. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00023210-200519060-00004>
94. Littleton JM. Acamprosate in Alcohol Dependence: Implications of a Unique Mechanism of Action. *J Addict Med* [Internet]. 2007 Sep;1(3):115–25. Available from: <https://journals.lww.com/01271255-200709000-00001>
95. Koob GF, Mason BJ, De Witte P, Littleton J, Siggins GR. Potential neuroprotective effects of acamprosate. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2002 Apr;26(4):586–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981137>
96. Umhau JC, Momenan R, Schwandt ML, Singley E, Lifshitz M, Doty L, et al. Effect of Acamprosate on Magnetic Resonance Spectroscopy Measures of Central Glutamate in Detoxified Alcohol-Dependent Individuals. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct 4;67(10):1069. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2010.125>
97. Dahchour A, De Witte P. Effects of Acamprosate on Excitatory Amino Acids During Multiple Ethanol Withdrawal Periods. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2003 Mar;27(3):465–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1097/01.ALC.0000056617.68874.1>
98. Oka M, Hirouchi M, Tamura M, Sugahara S, Oyama T. Acamprosate {monocalcium bis(3-acetamidopropane-1-sulfonate)} reduces ethanol-drinking behavior in rats and glutamate-induced toxicity in ethanol-exposed primary rat cortical neuronal cultures. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2013 Oct;718(1–3):323–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299913006043>
99. Harris BR, Gibson DA, Prendergast MA, Blanchard JA, Holley RC, Hart SR, et al. The Neurotoxicity Induced by Ethanol Withdrawal in Mature Organotypic Hippocampal Slices Might Involve Cross-Talk Between Metabotropic Glutamate Type 5 Receptors and N-Methyl-d-Aspartate Receptors. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2003 Nov;27(11):1724–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1097/01.ALC.0000093601.33119.E3>
100. Mayer S, Harris BR, Gibson DA, Blanchard JA, Prendergast MA, Holley RC, et al. Acamprosate, MK-801, and ifenprodil inhibit neurotoxicity and calcium entry induced by ethanol withdrawal in organotypic slice cultures from neonatal rat hippocampus. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2002 Oct;26(10):1468–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394279>