

# Apport des potentiels évoqués à la prise en charge de la dépendance à l'alcool

Drs ANDRÉ KUNTZ<sup>a\*</sup>, PASCAL MISSONNIER<sup>b\*</sup>, Pr MARCO MERLO<sup>b</sup> et Dr ISABELLE GOTHUEY<sup>c</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 1189-92

**Les déficits cognitifs comme séquelle fréquente de la consommation d'alcool excessive et chronique s'améliorent au moins partiellement avec l'abstinence à l'alcool, mais on observe souvent des symptômes résiduels persistants. L'amélioration des aptitudes cognitives a un impact positif sur la qualité de vie et les symptômes cliniques. Cet article présente une discussion critique de l'utilité des potentiels évoqués comme outil de détection précoce des déficits cognitifs. Ils peuvent être utilisés lors d'un processus de réhabilitation individualisé ciblant la réduction du taux de rechutes. La mise en œuvre d'une telle approche est originale et nécessite une classification par les potentiels évoqués qui soit statistiquement robuste. Nous avançons des pistes qui permettent de remplir ces conditions.**

## Clinical utility of evoked potentials in the field of addiction medicine

*Cognitive impairment is a frequent consequence of chronic and excessive alcohol consumption with impact on the daily lives of the concerned persons. Recovery during abstinence phases is often only partial. Improvement of cognitive functions has often a positive and lasting effect on the quality of life and the clinical symptoms of the patients suffering from an alcohol use disorder. This article presents a critical discussion on the utility of evoked potentials as part of adapted clinical protocols aiming an individualized rehabilitation approaches of alcohol use disorder and focusing on a reduction of the risk of relapse. The implementation of this approach requires a valid classification of evoked potentials based on a solid statistical fundament. Our aim is to achieve this goal.*

## INTRODUCTION

Avec 5,9% des décès et 5,1% des DALY (*disability adjusted life years*), la dépendance à l'alcool constitue l'un des problèmes de santé publique les plus importants.<sup>1</sup> Aujourd'hui, nous disposons d'un grand spectre d'options thérapeutiques au niveau du traitement de la dépendance à l'alcool dont l'efficacité a pu être prouvée.<sup>2</sup> Pourtant, le taux de rechutes demeure élevé.<sup>3</sup> Parmi les stratégies alternatives complémentaires à la psychothérapie et aux médicaments, les procédures d'évaluation et de remédiation cognitives sont particulièrement intéressantes.<sup>4</sup>

<sup>a</sup> Filière de soins des addictions, Secteur de psychiatrie et de psychothérapie de l'adulte, Réseau fribourgeois de santé mentale, Centre cantonal d'addictologie, Route de Morat 8, 1700 Fribourg, <sup>b</sup> Université de Fribourg, Faculté des sciences et de médecine, 1700 Fribourg, <sup>c</sup> Secteur de psychiatrie et de psychothérapie de l'adulte, Réseau fribourgeois de santé mentale, Rue de l'Hôpital 140, 1633 Marsens kuntza@rfsm.ch | pascal.missonnier@unifr.ch | marco.merlo@unifr.ch gothueyi@rfsm.ch

\*Ces deux auteurs ont participé de manière égale à la rédaction de l'article.

Les déficits cognitifs représentent des séquelles fréquentes de la dépendance à l'alcool: entre 50 et 80% des individus présentent des troubles cognitifs,<sup>5</sup> souvent sous-diagnostiqués<sup>6</sup> sans démarches de dépistage spécifiques.

Les troubles cognitifs s'améliorent dans le cadre d'une abstinence, par contre, souvent, des symptômes résiduels persistent avec un impact négatif sur la vie quotidienne de l'individu. Les troubles cognitifs dans le contexte d'une consommation d'alcool chronique sont fortement associés à des déficits perceptifs, d'attention, de mémoire et des fonctions exécutives, faisant de l'investigation des fonctions cognitives un impératif clinique dont les déficits représentent des cibles thérapeutiques. Malheureusement, les options pharmacologiques existantes n'ont pas, voire très peu d'effet spécifique et direct sur des troubles cognitifs substantiels. Quant aux méthodes usuelles de dépistage, elles n'offrent pas l'assurance d'une détection systématique de la déficience cognitive, en dépit de leurs sensibilités et spécificités élevées. En outre, l'assignation d'un déficit suppose la comparaison des résultats à ceux d'un groupe contrôle standardisé dont les valeurs peuvent être difficiles à définir. Par ailleurs, la performance pour une fonction cognitive n'aura pas ou peu de valeur prédictive pour celle d'une autre fonction cognitive, alors qu'elles peuvent être fonctionnellement dépendantes.

Ces limitations mettent en évidence le besoin d'un diagnostic à l'aide d'indices reflétant fidèlement le fonctionnement dynamique des processus cognitifs et pourvus d'une grande valeur qualitative, ceci afin de mieux orienter la prise en charge de la rééducation et améliorer la valeur prédictive de la rechute dans la consommation d'alcool.

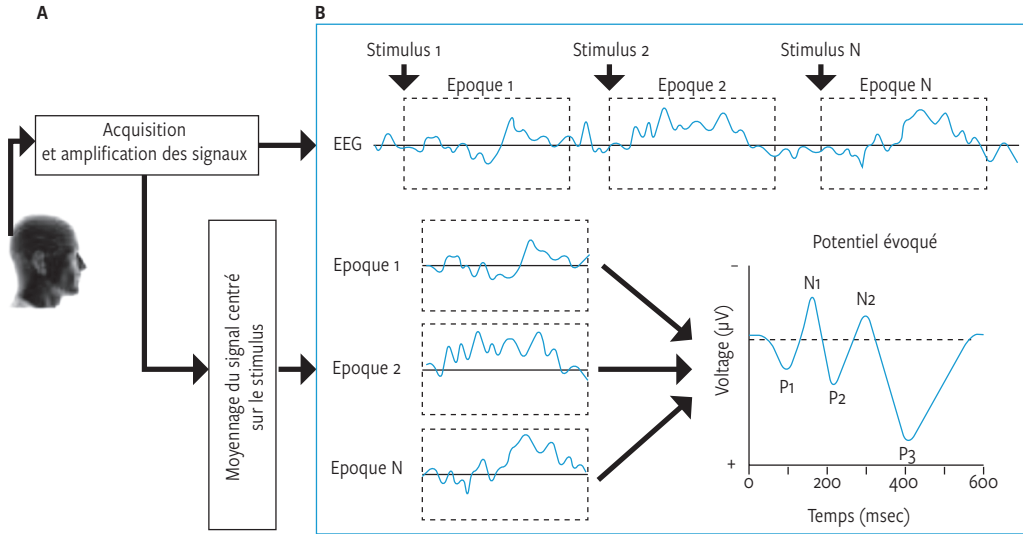
L'évaluation cognitive par des techniques d'investigations fonctionnelles combinées avec les méthodes classiques pourrait permettre de répondre à ces attentes. Dans cet article, nous présenterons des arguments en faveur de cette hypothèse. Pour cela, nous nous concentrerons sur les potentiels liés à l'événement qui permettent l'évaluation de l'ensemble du flux de traitement de l'information et peuvent donc aider à identifier, chez chaque patient, les fonctions intellectuelles spécifiques devant être réhabilitées à l'aide de procédures adaptées et individualisées. De plus, ils peuvent être réalisés en effectuant des tâches rapides qui sont facilement applicables dans la pratique clinique.

## DISCUSSION

Les fonctions cognitives sont le produit d'étapes de traitement mises en œuvre au sein de réseaux neuronaux distri-

**FIG 1** Illustration des différentes procédures impliquées dans l'enregistrement de potentiels évoqués (PE) chez l'homme

A. Procédures impliquées dans l'enregistrement de l'activité cérébrale. Ces procédures consistent à amplifier, filtrer, échantillonner et convertir de l'analogique au numérique le signal issu des capteurs posés sur le scalp. B. Procédure pour obtenir un potentiel évoqué. Des stimuli identiques en nombre prédéfini par le protocole (stimulus 1 à N) sont émis de façon répétitive (en haut). La technique du moyennage consiste à sommer les tracés dans une fenêtre temporelle (époque) définie et dont le temps 0 msec est basé sur l'apparition des stimuli (stimulus de 1 à N), (à gauche). Le moyennage produit un signal stationnaire, le PE (en bas à droite).

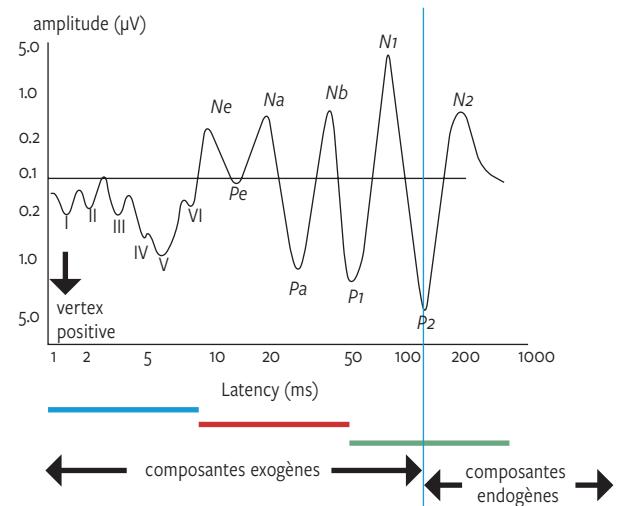


bués. Leur investigation nécessite le recours à des techniques d'analyse fonctionnelle adaptées, telles l'IRM fonctionnelle (IRMf) ou l'électroencéphalographie (EEG). Malgré son excellente résolution spatiale, la résolution temporelle de l'IRMf n'est pas suffisante pour explorer les patterns d'activation cérébrale au cours des processus sensoriels et cognitifs se produisant dans des plages de temps courts (inférieurs à quelques centaines de millisecondes). Contrairement à l'IRMf, l'analyse de l'EEG modulée par l'événement représente une méthode plus sensible pour explorer les effets pathologiques qui se produisent dans la plage de temps de la milliseconde lors de l'examen des fonctions cognitives.

Un potentiel lié à un événement (PE) est une réponse cérébrale sous forme d'onde qui est le résultat direct d'un événement sensoriel, cognitif ou moteur. Le PE est une somme de segments temporels moyennés du signal (époques), de durée fixe sur l'EEG, et qui sont calés en temps sur l'apparition du stimulus ou de l'événement moteur (figure 1). Ceci aide à capturer l'activité neuronale liée aux processus sensoriels et cognitifs. En pratique, un PE contient une série chronologique de pics (c'est-à-dire les composantes du PE) positifs (notés P) ou négatifs (notés N), dont les fluctuations renseignent sur l'état interne du sujet.<sup>7</sup> Les composantes du PE observées dans les 0-150 msec après l'apparition du stimulus sont liées aux caractéristiques physiques des stimuli (composantes exogènes) et reflètent un traitement sensoriel, tandis que les composantes apparaissant ultérieurement, ou endogènes, sont dépendantes de la tâche (figure 2). Au final, un PE représente donc une série d'événements qui reflètent l'activation progressive de sous-populations neuronales au cours du traitement cognitif. Leur analyse donne accès aux principales étapes du traitement de l'information qui permettent d'exécuter la tâche.

**FIG 2** Aspects des composantes corticales obtenues au vertex (électrode Cz) après stimulus auditif

Le PE (potentiel lié à l'événement) précoce (0-10 msec post-stimulation) peut comporter jusqu'à 7 composantes ou pics (trait bleu). Il reflète principalement l'activité des voies auditives centrales du tronc cérébral. Les composantes de latence moyenne sont de latence située entre 10 et 80 msec, mais seules les composantes Na et Pa apparaissent de façon constante chez l'adulte. Elles sont repérées par le trait rouge. Les composantes tardives culminent entre 75 et 200 msec après la stimulation (trait vert). Les composantes situées dans 150 msec après la stimulation dépendent des caractéristiques physiques des stimuli. Ce sont les composantes exogènes du PE. Les caractéristiques morphologiques des composantes plus tardives (composantes endogènes) varient selon l'engagement cognitif lié à la tâche.<sup>15</sup> A noter que les caractéristiques d'une composante évoquée sont: sa position, sa polarité, son amplitude, sa latence et sa signification fonctionnelle.



(Figure adaptée de «The Senses» by HB Barlow and JD Mollon, Cambridge University Press, 1982).

Grâce à la méthode des PE, les causes profondes des problèmes comportementaux peuvent être identifiées comme étant ou non liées aux processus cognitifs invoqués par la tâche effectuée lors de l'EEG. Différentes étapes du traitement de l'information peuvent être affectées par le trouble psychiatrique. En conséquence, des patterns comportementaux similaires pourraient résulter de perturbations de niveaux de traitements cognitifs différents,<sup>8</sup> ce que la méthode des PE est susceptible de mettre en évidence. Or, les données actuelles attestent que de telles différences existent.<sup>9</sup> Ce point a une importance clinique majeure, car il révèle qu'un profil de déficits similaires peut être attribuable à des perturbations physiologiques différentes. Des déficits comportementaux similaires devraient alors être réhabilités différemment.

Pour chaque individu, le PE permet d'attribuer un déficit comportemental à son origine cognitive spécifique. Les composantes du PE peuvent donc être considérées comme des marqueurs biologiques de la maladie, indexant des mécanismes physiopathologiques spécifiques, qui peuvent récupérer ou non avec la rémission. Le choix des composantes à analyser et la tâche expérimentale pendant laquelle elles sont obtenues vont alors être déterminants pour répondre à cet objectif.

Il est bien établi dans la littérature<sup>8</sup> que les composantes évoquées les plus utiles couvrant les différentes étapes du traitement de l'information en psychiatrie incluent la composante P50, la négativité de non-concordance (*mismatch negativity*, MMN), la P200, la P300, la variation contingente négative (VCN) et la Nogo VCN. Ces composantes de polarités positive (P50, P200, P300) et négative (MMN, VCN, Nogo VCN) reflètent les étapes partant du traitement sensoriel aux opérations de prise de décision. Elles sont observées dans le PE obtenu en modalité auditive.

La composante P50 est la plus précoce (~ 50 msec post-stimulus) et d'amplitude la plus faible de toutes. Elle reflète l'une des premières étapes du traitement sensoriel, liées aux mécanismes de filtrage attentionnel et des informations entrantes redondantes.

La MMN, survenant dans un intervalle de 100 à 150 msec environ post-stimulus, est habituellement évoquée par un stimulus auditif physiquement déviant qui se produit dans une série de stimuli standards fréquents (un son aigu au milieu de sons graves par exemple). Elle reflèterait le premier niveau de traitement de l'information corticale du cortex sensoriel.

La composante P200 se produit dans l'intervalle entre 150 et 280 msec, atteignant un pic environ à 200 msec après l'apparition du stimulus. Il a été suggéré que la P200 reflète des processus d'ordre supérieur impliquant une représentation interne ou une attente du stimulus. Plus précisément, la composante P200 pourrait renvoyer des mécanismes d'alerte pré-attentifs contribuant à améliorer la perception des stimuli.

La composante d'intérêt suivante, la P300, observée entre 250 et 400 msec post-stimulus, est mise en évidence dans un large éventail de paradigmes impliquant la détection de cibles pertinentes du point de vue comportemental.<sup>9</sup> Son amplitude a été liée à la quantité de traitement de l'information entrante. La composante P300 reflète les processus de mise à jour de la

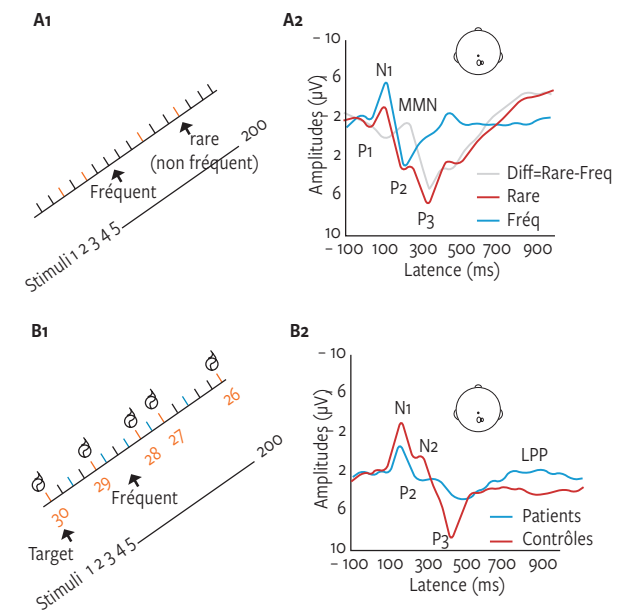
mémoire à court terme, ou les mécanismes de fermeture cognitive.<sup>10</sup>

La VCN est une composante lente qui émerge de l'EEG au cours d'une tâche avec temps de réaction incluant un premier signal (avertisseur) préparant l'attente du second signal (impératif) et la préparation motrice (réponse du sujet).<sup>11</sup> La VCN est liée à l'estimation temporelle et a été identifiée comme l'un des marqueurs d'un processus de préparation, d'anticipation et de prise de décision temporelle d'un événement. Cette composante disparaît dans la condition Nogo (c'est-à-dire consigne de ne pas appuyer), ce qui reflète l'inhibition de l'anticipation de la réponse relevant du système exécutif des lobes frontaux. Comme pour la VCN, les bases neuronales des autres composantes évoquées sont des circuits distribués bien connus aujourd'hui. Les paradigmes qui permettent d'obtenir certaines de ces composantes et leur représentation graphique sont présentés dans la **figure 3**.

L'utilisation de P50, MMN, P200-P300 dans un protocole incluant la procédure *oddball* (détection de stimuli rares non fréquents parmi une série de stimuli fréquents ou standards)

**FIG 3** Représentation schématique de la tâche passive (A1) et de la tâche active (B1) du protocole *oddball*

Dans la tâche passive, des sons standards, ou fréquents (80%), de tonalité grave et les sons déviants, ou rares (20%), de tonalité plus aiguë sont présentés de manière aléatoire. (B1) Pendant la tâche active, le participant doit soustraire le nombre 1 au chiffre précédent en mémoire dès qu'il détecte un stimulus rare (tirets de couleur orange) dans la séquence (comptage à rebours) et appuyer sur un bouton poussoir. Dans cet exemple, le décompte débute à partir de la date de l'expérience. Pour les sons standards (tirets de couleur bleue), aucune réponse (moteur ou comptage) n'est nécessaire. La différence entre le PE pour les sons déviants et le PE pour les sons standards fait apparaître une composante de non-concordance (*mismatch negativity*, ou MMN) dans la condition passive (A2). Traditionnellement, la MMN reflète la réponse réflexe d'une détection au changement en modalité auditive. (B2) Série de composantes évoquées pour les contrôles (ligne rouge) et les patients avec abus d'alcool (ligne bleue) lors de la tâche active, tâche avec forte contrainte. A noter, l'allongement de la latence des composantes P200 et P300, mais aussi la diminution de l'amplitude de la composante P300 pour la population de patients.



pendant que les sujets réalisent une tâche dont la difficulté varie de manière incrémentale, ainsi que de la VCN et la NoGo VCN dans une tâche d'anticipation, permettrait d'indexer les stades cognitifs affectés par l'abus d'alcool chez chaque patient (figure 3B). Les processus neurocognitifs reflétés par ces PE, tels que l'indexation, les fonctions exécutives et la métacognition, sont liés à la psychopathologie de l'abus d'alcool. En outre, la combinaison pondérée des paramètres des PE (latence, amplitude) est susceptible de fournir une puissance diagnostique supérieure à celle d'un marqueur biologique (endophénotype) seul.<sup>12</sup> Cet aspect renforce l'idée d'utiliser les PE en routine clinique.

Néanmoins, ils souffrent de certaines limitations. Principalement, leurs paramètres sont soumis à de grandes différences interindividuelles, de sorte que la collecte de données normatives peut s'avérer fastidieuse.<sup>13</sup> Cependant, cette difficulté pourrait être surmontée, grâce à une méthode spécifique, basée sur le moyennage des amplitudes intra-block du PE (comparaison d'époques du PE à un bloc de ses *N* premières époques),<sup>14</sup> car en quantifiant les amplitudes du PE, le sujet devient son propre contrôle. Néanmoins, cette méthodologie pourrait ne pas suffire à elle seule à réduire suffisamment le rapport signal sur bruit pour un diagnostic statistiquement valide. Associée à l'EEG, la spectroscopie optique proche de l'infrarouge (*Near-Infrared spectroscopy*) fonctionnelle (fNIRS) pourrait aider à lever cette hypothèse. La NIRS, qui repose sur l'émission de signaux lasers, renseigne sur les modifications des activités hémodynamiques locales, situées en surface du cortex lors d'une tâche expérimentale (PE optiques). L'analyse combinée des caractéristiques des PE obtenus par l'EEG et des PE optiques de la fNIRS, suite à l'enregistrement

simultané des modifications hémodynamiques et EEG liées à la tâche, pourrait prédire le déficit cognitif dû à l'abus d'alcool avec 95% au moins des cas correctement classés.

## CONCLUSION

Il apparaît clairement que la neurophysiologie associée aux méthodes existantes est susceptible d'offrir un outil précieux pour l'identification des processus cognitifs devant être réadaptés pour chaque patient, pourvoyant à la mise en place d'une médecine personnalisée.<sup>2</sup> Par conséquent, le défi consiste maintenant à rendre cette procédure statistiquement valide afin d'être incorporée dans la clinique psychiatrique de tous les jours.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Dans le contexte d'une consommation chronique d'alcool les troubles cognitifs sont fréquents et ont un impact sur la vie quotidienne des personnes concernées
- Les potentiels évoqués peuvent contribuer à une meilleure détection précoce des troubles cognitifs et ainsi aider à améliorer la prise en charge des patients
- L'utilisation des potentiels évoqués pourrait être tout à fait adaptée comme outil diagnostique de routine en addictologie

1 \*OMS (Organisation mondiale de la santé) (2014). Global status report on alcohol and health 2014. OMS, Genève.  
2 Huebner RB, Kantor LW. Advances in alcoholism treatment. *Alcohol Res Health* 2011;33:295-9.  
3 Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: a 3-year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:2036-45.  
4 Teixidor López L, Frías-Torres C, Moreno-España J, et al. Remediation therapy in patients with alcohol use disorders and neurocognitive disorders: a pilot study. *Adicciones* 2018;30:93-100.  
5 \*Fein G, Bachman L, Fisher S, et al. Cognitive impairments in abstinent

alcoholics. *West J Med* 1990;152:531-7.  
6 Bernardin F, Maheut-Bosser, Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry* 2014;5:78.  
7 Epstein J, Stern E, Silbersweig D. Neuropsychiatry at the millennium: the potential for mind/brain integration through emerging interdisciplinary research strategies. *Clin Neurosci Res* 2001;1:10-8.  
8 Campanella S. Why it is time to develop the use of cognitive event-related potentials in the treatment of psychiatric diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1835-45.  
9 \*Huang WJ, Chen WW, Zhang X. The neurophysiology of P 300--an integrated

review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:1480-8.  
10 Campanella S, Guerit JM. How clinical neurophysiology may contribute to the understanding of a psychiatric disease such as schizophrenia. *Neurophysiol Clin* 2009;39:31-9.  
11 Vuillier L, Whitebread D, Szucs D. ERP evidence of cognitive strategy change in motivational conditions with varying level of difficulty. *Neuropsychologia* 2015;70:126-33.  
12 \*Missonnier P, Deiber MP, Gold G, et al. Working memory load-related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment. *Neuroscience* 2007;150:346-56.

13 Rugg MD, Coles MGH. *Electrophysiology of mind. Event-related brain potentials and cognition*. Oxford: Oxford University Press, Oxford Psychology Series, 1995.  
14 Horat SK, Herrmann FR, Favre G, et al. Assessment of mental workload: a new electrophysiological method based on intra-block averaging of ERP amplitudes. *Neuropsychologia* 2016;82:11-7.  
15 Maugière F, Fischer C. Potentiels évoqués en neurologie: réponse normale. *EMC - Neurologie* 2015;12:1-29.

\* à lire  
\*\* à lire absolument