

CONSÉQUENCES NEUROLOGIQUES CENTRALES ET PÉRIPHÉRIQUES DE L'ALCOOLISME

FOURGE E (1), MAQUET P (2)

RÉSUMÉ : La consommation éthylique chronique provoque de multiples dysfonctions des tissus nerveux périphérique et central. Certaines sont dues à l'action directe de l'alcool ou de ses dérivés, d'autres sont induites par les carences vitaminiques qui accompagnent l'éthylisme, d'autres enfin sont liées à la défaillance d'autres organes vitaux, tels que le foie. Nous décrivons, dans cette courte revue, la neuropathie éthylique, le syndrome de Gayet-Wernicke, le syndrome de Korsakoff, la démence alcoolique, le syndrome de Marchiafava-Bignami, l'encéphalopathie hépatique, l'épilepsie alcoolique et les manifestations du sevrage éthylique.

MOTS-CLÉS : *Éthylisme - Neuropathie - Encéphalopathie hépatique - Syndrome de Gayet-Wernicke - Encéphalopathie de Marchiafava-Bignami - Sevrage - Delirium tremens*

NEUROLOGICAL CONSEQUENCES OF ALCOHOLISM

SUMMARY : Chronic alcohol consumption results in multiple peripheral and central nervous system dysfunctions. Some are due to the direct action of alcohol or its derivatives, others are induced by the vitamin deficiencies associated with alcoholism, others are eventually related to the failure of other vital organs, such as the liver. In this short review, we describe alcohol-induced neuropathy, Gayet-Wernicke syndrome, Korsakoff syndrome, alcoholic dementia, Marchiafava-Bignami syndrome, hepatic encephalopathy, alcoholic epilepsy and manifestations of alcohol withdrawal.

KEYWORDS : *Alcoholism - Neuropathy - Hepatic encephalopathy - Gayet-Wernicke syndrome - Marchiafava-Bignami syndrome - Alcohol withdrawal - Delirium tremens*

INTRODUCTION

L'alcool est toxique pour le système nerveux, tant central que périphérique, et sa consommation chronique et excessive expose le patient à de nombreux effets indésirables, parfois irrémédiables.

L'éthanol est une petite molécule polaire et soluble dans l'eau grâce à son pôle hydrophile. Néanmoins, il peut également passer les membranes cellulaires du corps humain, notamment la barrière hémato-encéphalique. Une fois absorbé dans l'intestin, l'alcool pénètre dans le cerveau et agit sur de multiples cibles moléculaires, notamment des canaux ioniques, des protéines de signalisation intracellulaires et des récepteurs membranaires. De ce fait, il a une toxicité directe sur le système nerveux. De nombreux neurotransmetteurs sont affectés par l'éthanol, principalement le glutamate et le GABA (Gamma-AminoButyric Acid) (1). Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux. Il est synthétisé par les astrocytes à partir de la glutamine par une réaction qui produit également une molécule d'ammoniac. Le principal neurotransmetteur inhibiteur, le GABA est lui-même produit par la décarboxylation du glutamate. A faibles doses, une intoxi-

cation éthylique aiguë produit de l'euphorie et une agitation psychomotrice, en raison de l'activation par l'éthanol des récepteurs au glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate). A plus hautes concentrations, l'éthanol stimule avant tout les récepteurs GABA (A et B). La distribution de ces récepteurs dans le cerveau explique ses effets délétères sur l'équilibre et la vigilance. La consommation prolongée d'éthanol s'accompagne d'une tolérance et d'une dépendance, que l'on pense être due à une diminution de la densité des récepteurs GABA et une augmentation de la production de glutamate cérébral et des récepteurs au NMDA.

Les effets délétères de l'alcool s'expliquent également par des mécanismes indirects via l'altération du fonctionnement de différents systèmes de l'organisme. La métabolisation de l'alcool par le foie produit de l'acétaldéhyde, qui a un effet toxique propre et promeut l'addiction à l'alcool (2).

Enfin, la consommation chronique d'alcool peut entraîner une carence en vitamines, notamment la thiamine (vitamine B1) et la vitamine B12 (l'alcoolique présente volontiers une gastrite atrophique). Les individus alcooliques ont une tendance à la malnutrition et l'alcool diminue l'absorption intestinale de la thiamine, son transport dans les tissus consommateurs, et son activation. Il augmente également les besoins en thiamine. La thiamine est le précurseur du cofacteur de la pyruvate déshydrogénase qui catalyse la décarboxylation du pyruvate, dernière étape de la glycolyse. Sans ce cofacteur, le pyruvate produit par la glycolyse

(1) Etudiante, 2^{ème} Master de Médecine, ULiège, Belgique.

(2) Professeur, ULiège, Chef de Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.

n'est pas métabolisé en acétyl-CoA (donneur de coenzyme A au citrate dans le cycle de Krebs). Cette enzyme est donc indispensable à l'utilisation du glucose par les tissus, en particulier le système nerveux. Dans cet article, nous n'aborderons ici que les conséquences, centrales ou périphériques, de la consommation chronique d'alcool ou de son sevrage.

LA NEUROPATHIE ÉTHYLIQUE

Avec une prévalence estimée à 10-30 % des patients alcooliques chroniques, la polyneuropathie éthylique est une des complications les plus fréquentes de l'éthylisme chronique et est la deuxième cause de polyneuropathie après le diabète (3). Elle s'explique par une action toxique sur le neurone, menant à une neuropathie avant tout axonale, longueur-dépendante, sensitive, motrice et autonome, provoquée par la toxicité directe de l'alcool et par une carence vitaminique, notamment en thiamine. S'y associent éventuellement les effets d'une insuffisance hépatique ou rénale.

La neuropathie éthylique se manifeste par l'apparition progressive d'une hypoesthésie en gants et en chaussettes, mais surtout par des dysesthésies, une allodynie ou une hyperpathie dans les mêmes territoires. Le tableau clinique classique comprend, également, une hyporéflexie myotatique distale, des parésies distales et une hypotension orthostatique.

Le traitement et la prévention requièrent l'abstinence alcoolique et la supplémentation vitaminique (en thiamine notamment), ce qui permet, au mieux, un arrêt de la progression de la maladie, rarement une récupération. Les symptômes douloureux peuvent être soulagés par des antiépileptiques (prégabaline, gabapentine) ou des antidépresseurs (duloxétine, voire des antidépresseurs tricycliques).

L'ENCÉPHALOPATHIE DE GAYET-WERNICKE

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est due à une carence en thiamine, dont le lien avec l'alcoolisme a été décrit plus haut (4). Les réserves du corps en thiamine étant faibles, les symptômes peuvent apparaître en quelques semaines. Ses symptômes cardinaux sont un état confusionnel, une aréflexie myotatique, une ataxie, des troubles oculomoteurs extrinsèques (nyctagmus, ophtalmoplégie) ou intrinsèques (modifications pupillaires). La carence en thia-

mine peut, éventuellement, être confirmée par une biologie sanguine. L'IRM cérébrale montre, classiquement, une hyperintensité péri-aqueducule des corps mamillaires et de la portion médiale des *thalami* en séquence FLAIR.

Les symptômes sont réversibles si le patient est traité rapidement par de hautes doses de thiamine (250 mg 3x/jour pendant trois jours, par voie intraveineuse). À l'inverse, l'administration de glucosé est contre-indiquée. En l'absence de traitement suppléatif suffisant, la maladie peut évoluer rapidement vers un syndrome de Korsakoff, un coma, voire le décès du patient.

SYNDROME DE KORSAKOFF ET DÉMENCE ALCOOLIQUE

Le syndrome de Korsakoff est un trouble amnésique résultant d'un déficit en thiamine (5). Il peut se développer sur le lit d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke insuffisamment traitée. Le symptôme central du syndrome de Korsakoff consiste en une amnésie, à la fois antérograde et rétrograde, portant sur plusieurs années avant l'apparition de la maladie. Un élément caractéristique de ce syndrome est la présence quasi systématique de confabulations, c'est-à-dire, affabulations délirantes souvent suffisamment fantasques pour être facilement identifiées par le clinicien. Ces patients sont, évidemment, désorientés dans le temps et l'espace.

Il n'est pas rare que la détérioration cognitive dépasse le cadre d'un simple trouble amnésique. Des signes frontaux (apathie, indifférence, anosognosie, troubles exécutifs) complètent le tableau clinique et l'on parle alors de démence alcoolique (6). La démence alcoolique primaire serait associée à une atrophie corticale des lobes frontaux, des corps mamillaires, des noyaux gris de la base, du cervelet et de l'hippocampe. Les mécanismes envisagés sont tant une toxicité directe de l'alcool qu'un déficit en thiamine. Son existence en tant qu'entité pathologique distincte est discutée. Cependant, on note bien, chez les gros consommateurs d'alcool, une détérioration plus précoce des capacités cognitives que dans la population générale, en l'absence d'autres syndromes neurologiques dus à l'alcool.

Si l'abstinence peut arrêter la progression des symptômes, ni le syndrome de Korsakoff, ni la démence alcoolique ne sont réversibles. On comprend l'importance de la prévention de leur survenue par l'administration systématique de vitamine B1 chez le patient alcoolique.

L'ENCÉPHALOPATHIE DE MARCHIAFAVA-BIGNAMI

Il s'agit d'une affection rare, parfois mortelle, mais potentiellement traitable (7). Elle résulte aussi d'une carence en thiamine et autres nutriments, bien que le détail de sa physiopathologie ne soit pas formellement connu. Le syndrome de Marchiafava-Bignami se caractérise par une démyélinisation, voire une nécrose du corps calleux, auxquelles sont associées, de façon variable, des lésions de la substance blanche hémisphérique, de la commissure blanche antérieure, des radiations optiques, ou des pédoncules cérébelleux moyens. Les manifestations cliniques sont très diverses : confusion, délire, dépression, perte de conscience, coma, troubles de la mémoire, astasie-abasie, ataxie, dysarthrie, hypertonie et signes pyramidaux. Ces symptômes sont aspécifiques, ce qui rend le diagnostic difficile. On distingue classiquement deux formes à ce syndrome. Une forme aiguë qui se caractérise par une confusion mentale, des crises d'épilepsie, une ataxie locomotrice, voire un coma, et qui s'accompagne souvent d'une nécrose du corps calleux. Une forme subaiguë, ou chronique, davantage associée aux lésions purement démyélinisantes, dont le tableau clinique est celui d'une démence progressive évoluant sur des années avec des épisodes d'aggravation ou des poussées régressives. Un examen neuropsychologique attentif relève des signes de déconnection calleuse tels qu'une apraxie de la main gauche ou une anomie de la main gauche. Dans tous les cas, l'IRM cérébrale est l'examen de choix car elle détecte la démyélinisation ou la nécrose calleuse.

ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

L'insuffisance hépato-cellulaire, aggravée par le shunt porto-systémique, est une autre conséquence de la consommation éthylique chronique (8, 9). La physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique n'est pas complètement connue. Il est, en général, admis que la digestion des protéines par les enzymes digestives et les bactéries coliques libère de l'ammoniac dans l'intestin. Ces processus sont particulièrement abondants lors d'une consommation élevée de protéines ou d'une hémorragie gastro-intestinale, surtout en cas d'insuffisance rénale associée. Résorbé par la circulation portale, l'ammoniac est normalement converti en urée par les hépatocytes. En cas d'insuffisance hépatique, l'ammoniac s'accumule et rejoint la circulation générale via les

divers shunts présents chez les patients cirrhotiques. L'ammoniac traverse la barrière hémato-encéphalique et les astrocytes l'utilisent pour convertir le glutamate en glutamine. L'ammoniac, davantage disponible, entraîne un excès de production de glutamine, ce qui augmente la pression osmotique des astrocytes et provoque un œdème intracellulaire. L'ammoniac n'est pas la seule substance neurotoxique responsable de l'encéphalopathie hépatique : le manganèse, des neurostéroïdes, amines cérébrales et cytokines inflammatoires participent également aux mécanismes de cette encéphalopathie (9).

La présentation clinique de l'encéphalopathie hépatique dépend de la sévérité du dysfonctionnement cérébral. Les premiers signes sont peu alarmants : distraction, diminution de l'empan, difficultés au calcul mental. La présentation typique associe une apathie, une désorientation spatio-temporelle, des difficultés attentionnelles grandissantes. Dans les cas plus graves, on observe une altération sévère de la conscience, allant de la confusion mentale au coma, en passant par toutes les gradations de l'obnubilation et de la stupeur. Cette évolution clinique est résumée dans l'échelle de West Haven (10). Un signe caractéristique de l'encéphalopathie hépatique consiste en des myoclonies négatives itératives lors de l'épreuve du serment. Cette instabilité posturale prend l'aspect d'un battement d'aile et est appelée «flapping tremor» ou *asterixis*. L'électroencéphalogramme montre un ralentissement global de l'électrogenèse et l'apparition d'ondes triphasiques bifrontales, assez caractéristiques de l'affection. L'IRM n'est guère spécifique, en dehors d'anomalies des noyaux gris en pondération T2 et de signes d'œdème cérébral en séquence de diffusion. La prise en charge thérapeutique vise essentiellement à améliorer la fonction hépatique et à éviter la production d'ammoniac intestinal.

EPILEPSIE ALCOOLIQUE

Les crises d'épilepsie sont régulières chez le patient alcoolique chronique car l'intoxication aiguë comme le sevrage éthylique constituent des facteurs favorisant les crises. Dans ce dernier cas, les crises surviennent en général dans les 48 heures après la dernière prise d'alcool (voir la section sur le sevrage éthylique). Cependant, on constate également des crises comitiales non provoquées chez le patient sévèrement alcoolique : on parle alors d'épilepsie alcoolique, bien que les mécanismes sous-jacents restent mal compris (11). Elles se manifestent, en général,

par des crises généralisées tonico-cloniques dont la fréquence est assez basse (1 à 2 crise(s) annuelle(s)) et tendent à disparaître si le patient devient abstinent. L'électroencéphalogramme intercritique et l'imagerie cérébrale par CT scan ou IRM sont typiquement banals. En revanche, des crises partielles doivent faire suspecter l'intervention d'une lésion cérébrale focale (antécédents de traumatisme crânien ou d'accident vasculaire cérébral).

LE SEVRAGE ALCOOLIQUE

Comme expliqué plus haut, la consommation chronique d'alcool entraîne une augmentation de la transmission glutamatergique et une diminution de l'inhibition GABAergique. Le sevrage en éthanol provoque donc une hyperexcitabilité globale, dont la conséquence est le syndrome de sevrage alcoolique (1, 12).

Les premiers symptômes d'un sevrage éthylique traduisent à la fois une hyperactivité du système nerveux autonome (tachycardie, hypertension artérielle, sudations), des structures de l'éveil (tremblements, insomnies) et des structures limbiques (anxiété). En l'absence de prise d'alcool (ou de traitement du sevrage), ces symptômes se compliquent d'une confusion mentale, voire de crises convulsives. Le tableau classique du sevrage alcoolique sévère est celui du *delirium tremens* qui n'est autre qu'un état confusionnel agité, avec hallucinations visuelles complexes (typiquement des zoopsies), hyperactivité orthosympathique (sueurs, tachycardie, hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque), voire des crises généralisées tonico-cloniques. Le *delirium tremens* est une urgence médicale et peut entraîner la mort du patient. La prise en charge médicale associe une réhydratation, l'administration de benzodiazépines, un traitement supplétoire de vitamine B1. L'état de certains patients requiert l'administration d'antagonistes alpha-2 (clonidine, dexmédétomidine) et de neuroleptiques.

CONCLUSION

Compte tenu de la prévalence de la consommation éthylique excessive chronique dans nos populations, la prévention des complications neurologiques apparaît indispensable. Celle-ci requiert : (a) l'identification des patients éthyliques; (b) la prescription d'office d'une supplémentation vitaminique, notamment B (B1); (c) la recherche et le traitement diligent des compli-

cations périphériques et centrales; (d) une stratégie au long cours pour obtenir du patient une abstinence totale d'alcool.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hughes JR.— Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav*, 2009, **15**, 92-97.
2. Deng X, Deitrich R.— Putative Role of Brain Acetaldehyde in Ethanol Addiction. *Curr Drug Abuse Rev*, 2010, **1**, 3-8.
3. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P.— Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, 2018, Nov 22. doi: 10.1007/s00415-018-9123-1. [Epub ahead of print].
4. Sechi G, Serra A.— Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent. *Lancet Neurol*, 2007, **6**, 442-455.
5. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ.— The korsakoff syndrome: Clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol*, 2009, **44**, 148-154.
6. Ridley NJ, Draper B, Withall A.— Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther*, 2013, **5**, 3.
7. Hillbom M, Saloheimo P, Fujioka S, et al.— Diagnosis and management of Marchiafava-Bignami disease: a review of CT/MRI confirmed cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, **85**, 168-173.
8. Wijds E.— Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 1660-1670.
9. Butterworth RF.— Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis, 1st edn. Elsevier B.V., 2014 DOI:10.1016/B978-0-444-62619-6.00034-3.
10. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al.— Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy - an international society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, **33**, 739-747.
11. Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J.— Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2010, **51**, 1177-1184.
12. Bråthen G, Keindl M, Brodtkorb E, et al.— Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand*, 2016, **135**, 4-16.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Maquet, Service de Neurologie, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : pmaquet@uliege.be