

AMID 208 30 53

Division de neuropathologie (chef de service: Prof. J. Costa)  
 Institut universitaire de pathologie — Lausanne

# EFFETS NEUROPATHOLOGIQUES DE L'ALCOOLISME

PAR ROBERT-CHARLES JANZER

## ÉPIDÉMIOLOGIE

L'importance d'une atteinte neurologique et/ou psychiatrique dans le cadre de l'alcoolisme est bien illustrée par des études démographiques récentes (1, 2) qui, dans un collectif de 216 patients alcooliques âgés de 65 ans ou plus, arrivent à la conclusion qu'une atteinte clinique du système nerveux peut être mise en évidence chez 66% des patients. La fréquence des syndromes neurologiques et/ou psychiatriques les plus importants dans ce groupe est la suivante: 25% «syndrome psycho-organique», 12% maladies affectives, 11% dégénérescence cérébelleuse, et 10% polyneuropathie périphérique. Si, en plus, on prend en considération la myopathie alcoolique se manifestant par un syndrome de faiblesse musculaire proximale et des signes myopathologiques dans les biopsies musculaires, qui atteint presque la moitié des patients alcooliques chroniques (3), on arrive même à des chiffres encore plus impressionnants.

## MÉCANISMES PATHOGÉNÉTIQUES

On peut distinguer trois mécanismes pathogéniques principaux: 1) Lésions cérébrales associées à l'alcoolisme. 2) Lésions cérébrales dues à des effets indirects de l'alcool. 3) Lésions cérébrales dues à des effets neurotoxiques directs de l'alcool.

### Lésions cérébrales associées à l'alcoolisme

Quelques lésions du système nerveux central (SNC) dans le cadre de l'alcoolisme ne sont pas dues à, mais potentialisées par l'alcoolisme, comme par exemple les traumatismes cérébraux, particulièrement l'hématome sous-dural chronique. Non seulement la fréquence des traumatismes cérébraux est augmentée, mais le pronostic après traumatisme est moins favorable chez l'alcoolique chronique (4). Un autre exemple de lésions plus fréquemment trouvées dans le cadre de l'alcoolisme est la pathologie infectieuse du SNC. En ce qui concerne

les maladies cérébrovasculaires, le risque d'une apoplexie due à une hémorragie intracérébrale, ainsi qu'à des infarctus cérébraux ischémiques ou hémorragiques, est légèrement augmenté chez le patient alcoolique chronique. Parmi les facteurs pathogéniques discutés, les suivants sont raisonnablement bien documentés: troubles de facteurs de la coagulation, de lipoprotéines plasmatiques, de l'agrégation des plaquettes, de la formation de la thromboxane, de la production de prostacycline, de la fibrinolyse, et une haute pression artérielle.

### Lésions cérébrales dues à des effets indirects de l'alcool

Le pathomécanisme des lésions cérébrales les plus importantes dans le cadre de l'alcoolisme est lié aux effets toxiques viscéraux de l'alcool et aux effets indirects de l'alcoolisme.

L'insuffisance hépatique, comme on la rencontre souvent dans le cadre de la cirrhose alcoolique, par la capacité diminuée du foie de détoxifier des substances neurotoxiques, telle l'ammoniaque, mène à l'encéphalopathie hépatique. La détoxification de l'ammoniaque dans le cerveau est effectuée par la formation de glutamine à partir de glutamate et de  $\text{NH}_3$ . L'enzyme impliqué dans cette formation, la glutamine-synthétase, ne se trouve que dans les astrocytes, qui sont donc les cellules primaires atteintes dans l'encéphalopathie hépatique. Morphologiquement, les lésions consistent en des altérations astrocytaires diffuses, caractérisées par une gliose d'Alzheimer type II avec prolifération astrocytaire et lésions typiques des noyaux.

La combinaison des diverses lésions gastro-intestinales et hépatiques et de la malnutrition mènent à des lésions cérébrales de nature carencielle. Pratiquement, la carence la plus importante est la déficience en thiamine (vitamine B1), qui entraîne la maladie de Wernicke-Korsakoff. Les autres vitamines du groupe B impliquées dont le déficit conduit à des lésions neuropathologiques

sont l'acide nicotinique, la riboflavine et l'acide pantothénique (groupe B2), la pyridoxine (B6) et la vitamine B12. D'autres maladies de nature carencielle sont extrêmement rares.

### Lésions cérébrales dues à des effets directs de l'alcool

Les effets neurotoxiques directs de l'alcool sont évidents au niveau fonctionnel quand il s'agit d'une intoxication aiguë avec de larges quantités d'alcool. Généralement, une concentration de 450-500 mg/ml dans le sang est considérée comme létale et mène à la mort par une paralysie cardiorespiratoire d'origine centrale. Morphologiquement, l'examen du cerveau après une mort due à une intoxication aiguë ne montre qu'un œdème cérébral diffus.

Il existe une longue controverse concernant la question de savoir si, chez les patients alcooliques chroniques, un effet neurotoxique chronique direct de l'alcool peut être mis en évidence indépendamment des autres séquelles bien connues de l'alcoolisme chronique, des effets indirects étant pratiquement toujours superposés à un éventuel effet direct. L'évidence la plus parlante pour l'existence d'une dégénération alcoolique directe ou la démence alcoolique «pure» provient des données radiologiques. La dilatation des ventricules latéraux et du III<sup>e</sup> ventricule ainsi que l'élargissement des sillons et des scissures peuvent être observés chez 30 - 95% des patients alcooliques chroniques. Cette notion déjà introduite par des études pneumencéphalographiques (5) a été largement confirmée par des études de CAT-scan (6) et de résonance magnétique (7). Cette atrophie cérébrale due à l'alcool est dans un certain nombre de cas réversible, si les patients s'abstiennent d'alcool (7, 8). Néanmoins, la signification clinique de cette atrophie documentée par les examens neuroradiologiques reste contestée. Plusieurs groupes ont démontré que des patients alcooliques chroniques avec dilatation ventriculaire ne montrent pas toujours de dysfonctions mentales (9, 10) et que la corrélation entre atrophie cérébrale et degré de dysfonctionnement neuropsychologique n'est pas significative (11, 12, 13). Dans une de ces études, 44,4% des patients avec des symptômes neuropsychologiques ne montraient pas de signes radiologiques d'atrophie cérébrale.

Quelles sont les contributions neuropathologiques récentes à cette controverse? Une analyse morphométrique de différentes régions cérébrales chez 11 patients alcooliques chroniques met en évidence une réduction de l'épaisseur néocorticale de 3%, de l'épaisseur de la substance blanche de 12% et une augmentation du volume du système ventriculaire de 50%, comparé à

des valeurs obtenues chez des patients avec des maladies hépatiques non alcooliques (14). Cette étude conclut que l'atteinte de la substance blanche est plus importante que celle de la substance grise, ce qui parle en faveur de l'hypothèse que l'atrophie alcoolique est due à une dégénérescence axonale. Ces résultats nécessitent néanmoins une confirmation sur un plus grand nombre de cas et surtout une meilleure évaluation de la corrélation entre ces lésions morphologiques et le degré de démence.

D'autres études parlent plutôt en faveur d'une atteinte neuronale et particulièrement une atteinte de certaines sous-populations neuronales. Les larges neurones du cortex préfrontal sont diminués de 50% (15) et la densité des récepteurs synaptiques muscariniques montre une diminution de 40% dans le cortex temporal (16). Puisque ce sont les mêmes sous-populations qui sont atteintes de façon préférentielle dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, il ne serait pas surprenant que l'alcoolisme chronique contribue à l'expression précoce d'autres maladies démentielles. Une autre hypothèse attrayante peut être formulée depuis que certaines substances avec des effets antagonistes sur l'effet aigu d'une intoxication alcoolique sont connues. La substance la mieux investiguée est le Ro15-4513, représentant un agoniste inverse de la benzodiazépine. Le Ro15-4513 montre une affinité spécifique pour la sous-unité alpha du récepteur de GABA (17). Chez le rat après intoxication alcoolique chronique avec dépendance, le nombre de ces récepteurs est augmenté (18). En parallèle, des études morphologiques par la méthode de Golgi ont mis en évidence une augmentation de l'arborisation dendritique dans les dendrites des neurones néocorticaux de la couche V (19), de l'hippocampe (20) et du cervelet (21). Une telle régulation du nombre de dendrites est observée d'une façon régulière dans le SNC dans les maladies neurodégénératives quand une perte d'une sous-population neuronale mène à une désafférentation des sous-populations connectées. L'hypothèse qui peut être formulée est que la sous-population neuronale dégénérée, qui par sa perte mènerait à une distribution de désafférentation, comme on l'observe dans le cadre de l'alcoolisme, serait le système des interneurons GABAergiques.

En conclusion, on peut dire que le ou les mécanismes cellulaires de l'action toxique de l'alcool sur le SNC ne sont pas encore entièrement connus.

### SYNDROMES NEUROLOGIQUES LIÉS À L'ALCOOLISME

Les syndromes les plus importants sont énumérés dans le tableau I. Cette revue est centrée sur la maladie la

Tableau I. — Syndromes neurologiques associés à l'alcoolisme.

- Encéphalopathie de Wernicke
- Myélinolyse centrale du pons
- Syndrome de Marchiafava-Bignami
- Sclérose corticale laminaire (Morel)
- Amblyopie de déficience
- Syndrome spastique spinal
- Intoxication aiguë
- Démence alcoolique «pure»
- Polyneuropathie
- Myopathie
- Encéphalopathie pellagreuse
- Encéphalopathie hépatique

plus importante du point de vue pratique, le syndrome de Wernicke-Korsakoff et les lésions associées. Pour une revue plus exhaustive, voir l'excellente monographie de Victor et al. (1989) (22). Pour clarifier quelques termes, il est indispensable de se rappeler les publications originales de Wernicke et Korsakoff. Wernicke en 1881 (23) a décrit trois patients avec des signes cliniques et une évolution typiquement rapide. La maladie se présente avec des signes oculaires, une ataxie et un état confusionnel. Rapidement un delirium tremens se développe et est suivi d'un coma et de la mort. Wernicke a aussi décrit les lésions neuropathologiques de l'examen post-mortem: multiples microhémorragies agencées de façon symétrique autour des III<sup>e</sup>, IV<sup>e</sup> ventricules et de l'aqueduc. Il utilisait le terme «polio-encephalitis hemorrhagica superior». Il a donc décrit l'image clinique aiguë et la neuropathologie de l'entité qui aujourd'hui porte son nom, l'encéphalopathie de Wernicke. Certains auteurs francophones (24), se référant à un cas décrit en 1875 par Gayet (25), préfèrent utiliser le nom d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Dans une série d'articles publiés entre 1887 et 1891, Korsakoff attirait l'attention sur l'association de la «névrite alcoolique» avec des perturbations psychiques, particulièrement avec troubles de la mémoire et confabulation. Le terme qu'il introduisit était: «psychosis polyneuritica». Il a donc décrit la psychose amnésique qui aujourd'hui porte le nom de syndrome de Korsakoff. La base neuropathologique est la même que celle qui a été décrite par Wernicke. Cliniquement, le syndrome de Wernicke-Korsakoff est caractérisé par des parésies des muscles oculaires, un nystagmus, une ataxie, des troubles de la vigilance, une éventuelle polyneuropathie périphérique et soit un delirium tremens avec état confusionnel géné-

ralisé et apathie, soit une psychose de Korsakoff avec, dans le stade aigu, un syndrome amnésique avec confabulation et dans le stade chronique une démence. Cette maladie est due à une carence en thiamine issue de la malnutrition et d'une résorption diminuée par la présence d'une gastrite alcoolique chronique. Les lésions neuropathologiques consistent en une perte de fibres myélinisées, une perte neuronale et des microhémorragies périvasculaires. Ces processus mènent à une activation de cellules microgliales et de macrophages, à une astroglie réactive et à une prolifération des capillaires. On peut distinguer trois stades (aigu, subaigu, chronique) et trois grades de sévérité (discret, modéré, sévère). La topographie des lésions est responsable de la symptomatologie clinique. On trouve une atteinte symétrique des structures périventriculaires autour des III<sup>e</sup> et IV<sup>e</sup> ventricules et de l'aqueduc, ce qui inclut entre autres le thalamus (nucleus dorso-medialis, nucleus anterior, pulvinar), les corps mammillaires, l'hypothalamus, les noyaux des III<sup>e</sup> et VI<sup>e</sup> nerfs crâniens, les noyaux vestibulaires et le vermis antéro-supérieur dans le cervelet. Certains auteurs séparent l'atteinte du cervelet en tant que syndrome autonome («dégénération cérébelleuse alcoolique») de l'encéphalopathie de Wernicke, mais même dans les cas où les lésions cérébelleuses prédominent on peut toujours trouver des signes d'une atteinte, quelquefois discrète, de l'encéphalopathie de Wernicke. Un cas d'encéphalopathie de Wernicke dans sa phase aiguë représente une urgence qui doit immédiatement être traitée par l'administration de thiamine. Ce traitement peut amender les manifestations cliniques qui sont liées à des troubles fonctionnels, mais ne peut plus être effectif quand les lésions ont déjà conduit à des pertes neuronales et des lésions irréversibles.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hurt R.D., Finlayson R.E., Morse R.M., Davis L.J.: *Alcoholism in elderly persons: medical aspects and prognosis in 216 in-patients*. Mayo Clinic Proc., 63: 753-760, 1988.
2. Finlayson R.E., Hurt R.D., Davis L.J., Morse R.M.: *Alcoholism in elderly persons: a study of the psychiatric and psychological features of 216 in-patients*. Mayo Clinic Proc., 63: 761-768, 1988.
3. Urbano-Marquez A., Estruch R., Navarro-Lopez A., Grau J.M., Mont L., Emanuel R.: *The effects of alcoholism on skeletal and heart muscle*. N. Engl. J. Med., 320: 409-414, 1989.
4. Brooks N., Symington C., Beattie A., Campsie L., Brydens J., McKinlay W.: *Alcohol and other predictors of cognitive recovery after severe head injury*. Brain Inj., 3: 235-246, 1989.
5. Tumarkin B., Wilson J.D., Snyder G.: *Cerebral atrophy due to alcoholism in young adults*. US Armed Forces Med. J., 6: 67-74, 1955.

6. Wilkinson D.A.: *Examination of alcoholics by computed tomographic (CT) scans: A critical review.* Alcohol. Clin. Exp. Res., 6: 31-45, 1982.
7. Schroth G., Naegele T., Klose U., Mann K., Petersen D.: *Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics measured by MRI.* Neuroradiology 30: 385-389, 1988.
8. Ron M.A., Acker W., Shaw G.K., Lishman W.A.: *Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism. A survey and follow-up study.* Brain 105: 497-514, 1982.
9. Epstein P.S., Pisani V.D., Fawcett J.A.: *Alcoholism and cerebral atrophy.* Alcohol. Clin. Exp. Res., 1: 61-65, 1977.
10. Fox J.H., Ramsey R.G., Huckman M.S., Proske A.E.: *Cerebral ventricular enlargement. Chronic alcoholics examined by computed tomography.* JAMA 236: 365-368, 1976.
11. Acker C., Jacobson R.R., Lishman W.A.: *Memory and ventricular size in alcoholics.* Psychological Med., 17: 343-348, 1987.
12. Lee K., Moller L., Hardt F.F. et al.: *Alcohol-induced brain damage and liver damage in young males.* Lancet 2: 759-762, 1979.
13. Pfefferbaum A., Rosenbloom M., Crusan K., Jernigan T.L.: *Brain CT changes in alcoholics: effects of age and alcohol consumption.* Alcohol. Clin. Exp. Res., 12: 81-87, 1988.
14. DeLaMonte S.M.: *Disproportionate atrophy of cerebral white matter in chronic alcoholics.* Arch. Neurol., 45: 990-993, 1988.
15. Harper C., Kril J.: *Patterns of neuronal loss in the cerebral cortex in chronic alcoholic patients.* J. Neurol. Sci., 92: 81-89, 1989.
16. Freund G., Ballinger W.E.: *Loss of muscarinic cholinergic receptors from the temporal cortex of alcohol abusers.* Metab. Brain Dis., 4: 121-141, 1989.
17. Lüddens K., Pritchett D.B., Köhler M., Killisch I., Keinänen K., Monyer H., Sprengel R., Seeburg P.: *Cerebellar GABA<sub>A</sub> receptor selective for a behavioural alcohol antagonist.* Nature 346: 648-651, 1990.
18. Mhatra M., Mehta A.K., Ticku M.K.: *Chronic ethanol administration increases the binding of the benzodiazepine inverse agonist and alcohol antagonist Ro15-4513 in rat brain.* Eur. J. Pharmacol., 15: 211-217, 1988.
19. Ferrer I., Galofre E., Fabregues I., Lopez-Teijero D.: *Effects of chronic ethanol consumption beginning ad adolescence: increased numbers of dendritic spines on cortical pyramidal cells in the adulthood.* Acta Neuropathol., 78: 528-532, 1989.
20. Cadete-Leite A., Tavares M.A., Uylings H.B.M., Paula-Barbosa M.: *Granule cell loss and dendritic regrowth in the hippocampal dentate gyrus of the rat after chronic alcohol consumption.* Brain Res., 473: 1-14, 1988.
21. Scheetz A.J., Markham J.A., Fifkava E.: *Astrocyte proliferation precedes a decrease in basket cells in the dentate fascia following chronic ethanol treatment in mice.* Brain Res., 460: 246-252, 1988.
22. Victor M., Adams R.D., Collins G.H.: *The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition.* 2nd edition. F.A. Davis Company (Philadelphia) 1989.
23. Wernicke C.: *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende*, pp. 229-242. Vol. 2; Theodor Fischer (Kassel) 1881.
24. Girard P.F., Garde A., Devic M.: *Considérations terminologiques, étiologiques, anatomiques et cliniques concernant l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.* Rev. Neurol., 88: 236-248, 1953.
25. Gayet M.: *Affection encéphalique (encéphalite probable).* Arch. Int. Physiol., 7: 341-351, 1875.

Adresse:

Dr R.-Ch. Janzer, prof. associé, Division de neuropathologie, rue du Bugnon 25, 1011 Lausanne.