

Pr Christian Derouesné*

* Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), Ancien chef de service de neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Courriel : chderou@noos.fr

Reçu mars 2010, accepté juin 2010

Alcool et vieillissement cérébral

Résumé

Les données épidémiologiques suggèrent que le vieillissement est un élément important dans l'apparition des déficits cognitifs permanents liés à l'alcoolisme, dont la fréquence devrait ainsi s'accroître avec le vieillissement de la population. Si une consommation importante d'alcool est associée à une plus grande fréquence des déficits cognitifs, une corrélation a été observée entre une consommation modérée de vin et une diminution des démences et de la maladie d'Alzheimer. Les altérations cérébrales paraissent relever de l'association de la toxicité de l'alcool et de lésions de type carenciel, mais leur rapport avec le vieillissement reste mal précisé. Les données de l'imagerie cérébrale, de la neuropathologie, comme la sévérité des troubles de la mémoire et des fonctions exécutives sont en faveur d'une continuité de l'atteinte cérébrale en fonction de la sévérité de l'alcoolisme. Toutefois, l'analyse qualitative des troubles de la mémoire permet de séparer les amnésies de type carenciel des autres déficits mnésiques, et joue une place importante dans le diagnostic différentiel avec les pathologies dégénératives et vasculaires. Néanmoins, la réversibilité des troubles, ou leur absence d'aggravation après sevrage, reste l'élément déterminant. Le terme de déficit cognitif associé à l'alcool est mieux adapté que celui de démence alcoolique pour rendre compte de la diversité des tableaux cliniques et des mécanismes physiopathologiques.

Mots-clés

Déficit cognitif – Mémoire – Démence – Alcool – Vieillesse – Thiamine – Korsakoff.

Summary

Alcohol and cerebral ageing

Epidemiological data suggest that ageing is an important factor in the appearance of alcohol-related permanent cognitive deficits, the prevalence of which should therefore increase with ageing of the population. Although heavy alcohol consumption is associated with a higher incidence of cognitive deficits, a correlation has also been observed between moderate wine consumption and a decreased incidence of dementia and Alzheimer's disease. Cerebral changes appear to be related to the combined effects of the toxicity of alcohol and lesions due to vitamin deficiency, but their relationship with ageing remains poorly elucidated. Data derived from cerebral imaging and neuropathology, and the severity of memory disorders and executive functions are in favour of a continuum of cerebral lesions according to the severity of alcoholism. However, qualitative analysis of memory disorders allows thiamine deficiency-related amnesia to be distinguished from other memory deficits, and plays an important role in the differential diagnosis with degenerative and vascular diseases. Nevertheless, the reversibility of disorders, or their absence of deterioration after alcohol withdrawal remains the decisive element. The alcohol-related cognitive deficit is more appropriate than that of alcoholic dementia to describe the diversity of the clinical features and pathophysiological mechanisms.

Key words

Cognitive deficit – Memory – Dementia – Alcohol – Ageing – Thiamine – Korsakoff.

Du fait de l'élévation de l'espérance de vie et du vieillissement progressif de la population, il devient fréquent de rencontrer un alcoolisme chez les sujets âgés, qu'il s'agisse d'alcooliques vieillissants ou d'une alcoolisation tardive. De ce fait, il faut s'attendre à un nombre croissant de sujets âgés ayant des problèmes liés à l'alcool et, parmi ceux-ci, les troubles cognitifs occupent une place importante en raison de leur intrication possible avec les

modifications cognitives liées à l'âge, comme avec les affections cérébrales dégénératives ou vasculaires associées au vieillissement. Les rapports entre l'alcool et le vieillissement du cerveau ont, toutefois, peu fait l'objet de travaux spécifiques alors que les données épidémiologiques et cliniques soulignent l'influence de l'âge sur l'apparition des déficits cognitifs permanents liés à l'alcool, dont le cadre demeure mal défini (1-4). Cet article propose une

synthèse des données épidémiologiques, neuropathologiques et neuropsychologiques concernant l'association d'un alcoolisme chronique avec les déficits cognitifs chez les sujets âgés.

Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques concernant aussi bien la fréquence de l'alcoolisation chez les sujets âgés que celle des déficits cognitifs qui lui sont associés sont sujettes à de nombreux biais méthodologiques, tenant tant à la diversité des populations étudiées (âge, milieu social, culturel) qu'à la définition même de l'alcoolisme. Il s'y ajoute la sous-estimation habituelle de la dépendance à l'alcool chez les sujets âgés.

Consommation d'alcool et alcoolisme chez les sujets âgés

Les évaluations de la consommation d'alcool chez les sujets de plus de 65 ans varient de 2 à 16 % en population générale, atteignent 29 % en maison de retraite et vont de 14 à 53 % en milieu hospitalier (5, 6). Le risque de dépendance à l'alcool, pour une même consommation, est plus élevé chez les sujets âgés. La fréquence de l'abus d'alcool variait de 2 à 10 % dans l'étude PAQUID ; elle a été évaluée à 1,2 % chez les hommes et 0,3 % chez les femmes aux États-Unis, à 17,7 et 4,2 % respectivement en Allemagne, et à 16 et 2 % en Corée. Certaines études rapportent que 50 % des sujets âgés admis à l'hôpital pour un problème médical ou psychiatrique avaient une consommation d'alcool abusive.

Fréquence des troubles cognitifs associés à l'alcool

Ici encore, les problèmes méthodologiques compliquent l'interprétation des données. Les études ne précisent pas toujours si les troubles cognitifs étaient observés après sevrage ou non, s'ils étaient transitoires ou permanents, et les méthodes d'évaluation des déficits varient selon les études, ainsi que les définitions opératoires concernant les déficits considérés comme démentiels ou non.

Chez les personnes buvant plus d'un litre de vin par jour pour les hommes et plus d'un demi-litre pour les femmes, Zuccalà et al. (7) ont observé 19 % de troubles cognitifs, mais cette fréquence est beaucoup plus élevée selon Bates et al. (8) : elle atteindrait 50 à 80 %. Dans une popu-

lation de sujets âgés institutionnalisés, Carlen et al. (9) ont constaté 24 % de démence alcoolique (DA), contre 35 % de maladie d'Alzheimer (MA), 19 % de démence vasculaire (DV) et 22 % d'autres causes. Parmi les 158 résidents de *nursing home* atteints de démence étudiés par Oslin et Cary (10), l'étiologie alcoolique a été retenue dans 10 % des cas ; 16,5 % des sujets présentaient une MA, 29,1 % une DV et 44 % une démence mixte ou d'origine indéterminée. Ces statistiques soulignant la fréquence des démences alcooliques sont néanmoins à prendre avec prudence étant donné le faible pourcentage de MA qu'elles rapportent, alors qu'il est habituel de considérer la MA comme la cause de 70 à 80 % des démences. Une étude effectuée en Écosse montre néanmoins une augmentation du nombre de cas de DA diagnostiqués chez les sujets de plus de 65 ans, nombre qui est passé de 99 en 1996-1997 à 185 en 2004-2005 (11). Par ailleurs, chez ces sujets, le risque de DA serait plus grand chez les hommes et les porteurs de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E (12).

Alcoolisation chronique sévère et maladies démentielles

Chez les sujets âgés, l'alcoolisation a été considérée comme un facteur contributif dans 21 à 24 % des cas de démence (5). Elle serait un facteur associé à une évolution plus rapide dans la MA (13) et agirait soit en favorisant les lésions spécifiques de type Alzheimer, soit en contribuant à diminuer les réserves cérébrales, directement par la présence de lésions liées à l'alcool ou indirectement par l'intermédiaire de lésions vasculaires associées. L'importance et la durée de l'intoxication sont, en effet, considérées comme des facteurs de risque pour la survenue de lésions cérébro-vasculaires (14). La diminution des réserves cognitives paraît, en fait, le mécanisme le plus vraisemblable, car l'action favorisante de l'alcool sur les lésions spécifiques de la MA n'a pas été confirmée dans l'étude épidémiologique de Anstey et al. (15), ni au plan neuropathologique (16, 17).

Une alcoolisation tardive peut, par ailleurs, être une conséquence de la démence, mais il n'existe pas de données épidémiologiques sur l'apparition d'une alcoolisation chez les sujets présentant une affection démentielle.

Alcoolisation modérée et déficits cognitifs

En 1997, Orgogozo et al. (18), les premiers, ont mis en évidence dans l'étude Paquid une diminution de la fréquence des démences chez les sujets ayant une consom-

mation modérée de vin de Bordeaux (un à quatre verres par jour) par rapport à ceux qui avaient une consommation importante, mais également, de façon surprenante, par rapport aux non-buveurs. Cette corrélation entre consommation modérée d'alcool et diminution des déficits cognitifs a été retrouvée dans plusieurs études, notamment chez des sujets âgés pour lesquels cette consommation était associée à une réduction des déficits cognitifs de 22 à 40 % (19) et à une diminution de 85 % de la progression vers la démence dans le cas de sujets présentant un *mild cognitive impairment* (20). Une méta-analyse de 15 études prospectives, portant sur 14 646 participants suivis pendant deux à huit ans, a confirmé cette corrélation, évoquant un effet protecteur de faibles consommations d'alcool (15). Par rapport aux non-buveurs, les sujets qui consommaient de l'alcool en quantité modérée présentaient un risque relatif de 0,66 (95 % CI : 0,47-0,94) pour la MA et de 0,53 (95 % CI : 0,43-0,82) pour tous types de démence.

Dans certaines études, l'effet protecteur d'une consommation modérée vis-à-vis des démences a été rapporté avec l'absorption d'alcool sous diverses formes, alors que d'autres études ne l'ont observé que chez les buveurs de vin. Ainsi, Mehlig et al. (21) ont constaté une diminution de la fréquence des démences chez les personnes ayant une consommation modérée de vin (OR = 0,6 ; 95 % CI : 0,4-0,8), mais une augmentation en cas de consommation équivalente de spiritueux (OR = 1,5 ; 95 % CI : 1,0-2, 2). L'explication de ce caractère protecteur n'est pas claire : on invoque la présence d'antioxydants dans les tanins du vin, la réduction des lésions cérébro-vasculaires ou un effet psychosocial (22). Nous ne savons pas non plus si cet effet protecteur est lié à la consommation d'alcool pendant la vie adulte ou à un effet spécifique chez les sujets âgés.

Alcool et lésions cérébrales

Les lésions cérébrales associées à l'alcoolisation sont diverses et leur physiopathologie variée. Certaines lésions sont dues à des carences vitaminiques, conséquences des troubles digestifs et de la malnutrition associés à l'alcoolisation, comme l'encéphalopathie de Wernicke et le syndrome de Korsakoff, en rapport avec une carence en vitamine B1, ou la pellagre due à une carence en vitamine PP. D'autres sont liés à des troubles électrolytiques, comme la myélinolyse centrale du pont. Certains syndromes ont une pathogénie mal élucidée, comme la réduction du volume du cerveau, l'atrophie cérébelleuse et la maladie de Marchiafava-Bignami (23). Enfin, la DA soulève la

question de la toxicité directe de l'alcool sur les neurones (24, 25). Pour apprécier le retentissement de l'alcool sur le cerveau, les données de l'examen post-mortem du cerveau sont aujourd'hui complétées par les techniques d'imagerie cérébrale qui en permettent l'appréciation du vivant du malade. Mais la synthèse de ces différentes études reste difficile, car beaucoup d'entre elles, qu'elles soient post-mortem ou en imagerie cérébrale, manquent de précisions sur la sévérité de l'intoxication, l'âge des patients, le caractère simple ou compliqué de l'alcoolisation et la durée éventuelle du sevrage.

Diminution de volume du cerveau

L'un des éléments les plus anciennement décrits est la diminution de volume du cerveau qui peut être mise en évidence post-mortem – diminution du poids du cerveau, élargissement des espaces liquidiens – (26), mais également en imagerie par résonance magnétique (IRM) – élargissement des sillons corticaux et des cavités ventriculaires, augmentation du rapport ventriculo-crânien (27). Cette réduction du volume cérébral est plus fréquente après 40 ans et est corrélée avec la durée et la sévérité de l'intoxication (28, 29) ; elle est également plus marquée chez les alcooliques carencés présentant un syndrome de Korsakoff (alcooliques WK) (30). Mais le terme d'atrophie qui est souvent appliqué à ces anomalies doit être évité, car elles sont tout ou partiellement réversibles après sevrage (31). Elles sont en rapport avec des modifications de la substance blanche, mais aussi avec une diminution de la taille des neurones dans certaines régions (26). Il est à noter qu'elles ne sont pas observées dans les intoxications modérées (32).

Altérations de la substance blanche

Elles portent sur sa microstructure et sont proches des modifications observées au cours du vieillissement (augmentation de la teneur en eau, diminution de la myéline et des fibres *myelin-like*). Elles ont été observées chez des alcooliques abstinents au niveau de l'hémisphère droit et des faisceaux unissant le cortex préfrontal aux formations limbiques (33). Une diminution de volume de la substance blanche orbitofrontale, du faisceau cingulaire et du cingulum a également été mise en évidence par l'IRM avec tenseur de diffusion (34).

Les anomalies macroscopiques sont particulièrement nettes au niveau du corps calleux dont le volume est diminué chez les alcooliques, notamment les alcooliques WK (35),

sans toutefois atteindre la sévérité des lésions observées dans la maladie de Marchiafava-Bignami (36, 37). Le degré d'atrophie du corps calleux serait parallèle à la sévérité des troubles (38).

Altérations corticales

Elles sont beaucoup plus discutées dans leur intensité et leur siège, notamment du fait des difficultés de comptage neuronal dues à la diminution du volume des neurones et de leur caractère potentiellement réversible. La toxicité de l'alcool éthylique ou de ses métabolites sur les neurones a surtout été mise en évidence au cours de l'intoxication aiguë, mais elle est également observée dans l'intoxication chronique chez l'animal : elle serait liée à une liaison de l'alcool ou de ses métabolites avec les protéines structurales des neurones ou à un stress oxydatif (39, 40). Le rôle des intoxications aiguës ainsi que des périodes de sevrage a été rapporté (41). Ces lésions sont plus marquées chez les sujets âgés et chez les alcooliques WK.

Elles siègent principalement dans le cortex cérébral pré-frontal (36, 42) et, à un moindre degré, au niveau du lobe temporal et de l'insula (43). L'atteinte des hippocampes, des corps mamillaires et des noyaux antérieurs du thalamus est surtout observée chez les alcooliques WK, y compris dans les formes mineures de WK (44), mais elle peut être présente chez des alcooliques sans lésions de type WK (45, 46). Une diminution des neurones au niveau de la substance innominée et du noyau basal de Meynert a été observée chez des alcooliques WK (47), mais non chez les alcooliques simples (26). L'atteinte de l'amygdale a été également rapportée en IRM (48). Une disparition des neurones de la troisième couche du cortex frontal avec prolifération astrocytaire (sclérose laminaire de Morel) est habituellement associée à une maladie de Marchiafava-Bignami (23). La perte neuronale corticale serait aggravée par une intoxication tabagique associée (49). Par ailleurs, l'alcool aggraverait les modifications cérébrales liées à l'âge (50). L'atrophie cérébelleuse est due à une disparition des cellules de Purkinje au niveau de la région antérieure et supérieure du vermis, mais aussi des hémisphères cérébelleux, surtout chez les alcooliques WK (51). Un certain degré d'atrophie du cervelet est fréquemment observé en IRM chez tous les alcooliques chroniques (52).

Alcool et fonctionnement des neurones

L'alcool franchit la membrane des neurones qui est liposoluble. Avec ses métabolites, il se lie aux protéines des

neurones et en altère le fonctionnement et la structure. Une intoxication chronique aboutit à une rigidification de la membrane qui diminue sa capacité de répondre aux neurotransmetteurs. L'alcool inhibe la transmission glutamatergique impliquée dans les phénomènes de potentialisation à long terme qui sous-tendent les processus d'apprentissage et de mémoire. Au cours des intoxications aiguës, il inhibe cette transmission, ce qui serait à l'origine de l'amnésie (53, 54). L'intoxication chronique provoque, chez l'animal, une augmentation secondaire des récepteurs glutamatergiques par régulation positive, qui serait l'un des éléments responsables de l'hyperexcitabilité observée au cours du sevrage. Toutefois, cette augmentation des récepteurs au glutamate n'a pas été observée chez l'homme. L'alcool provoque également une augmentation de la transmission GABAergique (inhibitrice, d'où son effet sédatif) avec, secondairement, une diminution des récepteurs par un mécanisme de régulation négative. Une diminution de la transmission cholinergique, notamment au niveau des récepteurs frontaux, est liée à l'atteinte du noyau basal de Meynert. Il existerait enfin un déséquilibre des récepteurs sérotoninergiques aux dépens des récepteurs 5-HT1.

Ces modifications de la neurotransmission pourraient expliquer les altérations réversibles du fonctionnement neuronal. Ces modifications, chez les patients âgés, s'ajoutent à celles qui sont liées au processus de vieillissement du cerveau. Mais les mécanismes de la mort cellulaire restent mal précisés. On invoque un mécanisme de stress oxydatif, un phénomène immunologique. Les altérations cérébrales liées à l'alcoolisation chronique paraissent ainsi relever d'une double vulnérabilité à deux facteurs : la toxicité de l'alcool et la carence en thiamine. Toutefois, ces altérations ne sont pas uniquement liées à la durée et à la sévérité de l'intoxication, mais font intervenir une sensibilité individuelle d'ordre génétique, notamment pour le syndrome de Korsakoff (55). La plus grande fréquence chez les sujets âgés peut relever soit d'une moindre résistance du cerveau des sujets âgés à la toxicité de l'alcool, soit de l'accélération des processus de vieillissement cérébral sous l'effet de l'alcool.

Au total, les études en imagerie cérébrale, comme les études neuropathologiques, plaident en faveur d'un continuum entre les altérations cérébrales observées chez les patients présentant une intoxication éthylique chronique non compliquée et celles qui sont décrites dans les syndromes majeurs associés à un éthyisme compliqué, en particulier par une carence en vitamine B1.

Données cliniques et neuropsychologiques

Dans l'ensemble, la majorité des alcooliques présentent des performances normales aux tests usuels, et la présence de troubles cognitifs n'est mise en évidence qu'au moyen d'un examen neuropsychologique spécialisé. Ces troubles portent sur les habiletés visuo-spatiales, les fonctions exécutives et la mémoire épisodique (rappel libre), alors que les capacités langagières sont conservées et que le déficit mnésique disparaît avec les procédures de facilitation du rappel (rappel indicé, reconnaissance) ; leur fréquence est augmentée avec l'âge (4).

Les déficits cognitifs permanents liés à l'alcoolisation chronique sont traditionnellement décrits sous deux tableaux :

- le syndrome de Korsakoff, bien caractérisé au plan clinique par un syndrome amnésique sévère, avec conservation des capacités intellectuelles globales, et par son apparition dans les suites d'un épisode confusionnel aigu (encéphalopathie de Gayet-Wernicke), non ou mal traité ;
- la DA définie par une atteinte globale des fonctions intellectuelles et une installation progressive. Cette démence, du fait de l'absence de caractères neuropathologiques spécifiques, est toutefois beaucoup moins bien individualisée au plan clinique, en dépit des tentatives de mieux en préciser les critères de diagnostic (56).

Plusieurs ordres de faits remettent en cause cette description. Il a été montré qu'un syndrome de Korsakoff pouvait survenir sans être précédé d'un épisode d'encéphalopathie aiguë (57) et que la fréquence des lésions cérébrales carentielles était beaucoup plus élevée que celle du syndrome de Korsakoff traditionnel : elles ont été observées chez des sujets n'ayant présenté que des déficits cognitifs mineurs ou même aucun symptôme clinique reconnu (58). D'autre part, la distinction entre syndrome de WK et DA s'avère difficile car des troubles de mémoire sévères peuvent être associés à un tableau de DA et des lésions de type WK sont fréquemment observées chez les patients classés comme DA (59). Ces faits ont conduit certains auteurs à nier le rôle toxique de l'alcool sur le cerveau à l'origine de la DA et à intégrer celle-ci dans le cadre des encéphalopathies carentielles (4, 60). Par ailleurs, plusieurs travaux ont mis en évidence des perturbations cognitives chez des alcooliques sevrés non carencés (61-64). Les troubles cognitifs touchent la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, la mémoire de travail ou la mémoire prospective, ce qui témoigne en faveur de perturbations frontales.

Ils ont été mis en évidence chez des alcooliques simples, non carencés, mais sont plus marqués chez les alcooliques WK (65, 66).

Ainsi, il semble bien exister un continuum de la sévérité des déficits cognitifs depuis la présence de troubles de la mémoire chez les *social drinkers*, puis de déficits modérés à sévères lorsque la consommation d'alcool est importante, et, enfin, de déficits sévères et de tableaux démentiels principalement chez les alcooliques WK (67, 68).

Les progrès effectués dans la compréhension et l'exploration de la mémoire grâce aux modèles cognitifs conduisent toutefois à nuancer cette théorie de la continuité. En effet, l'analyse des perturbations mnésiques des alcooliques montre qu'il existe deux types distincts d'amnésie :

. Le premier est essentiellement lié à un trouble de l'encodage et des mécanismes de rappel, comme le montre l'amélioration importante des résultats obtenus aux tests de mémoire épisodique lorsque l'on renforce l'encodage et que l'on utilise des procédures facilitant le rappel (rappel indicé, reconnaissance). Ce type d'amnésie serait en rapport avec la présence de lésions frontales, plus importantes chez les sujets âgés (61) et qui seraient également responsables de l'étendue de l'amnésie rétrograde chez les alcooliques WK (65). Ces lésions paraissent liées à la toxicité de l'alcool.

. Le second, caractéristique du syndrome de Korsakoff traditionnel, mais qui peut être observé dans des formes mineures de ce syndrome, est dû à l'atteinte des mécanismes d'enregistrement des informations nouvelles en mémoire épisodique. Les déficits, dans ce cas, ne sont pas améliorés par les procédures de facilitation du rappel. Ce second type d'amnésie est lié à l'atteinte des corps mamillaires, des noyaux antérieurs du thalamus et de l'hippocampe par le processus carentiel. Le récent travail de Pitel et al. (69) a clairement montré que s'il existe un recouvrement des résultats dans des tâches de mémoire épisodique et de mémoire de travail chez alcooliques simples et les alcooliques WK, ces deux groupes sont clairement différenciés par la tâche de mémoire épisodique après renforcement de l'encodage et utilisation des procédures de facilitation du rappel.

Un élément essentiel est que ces troubles cognitifs apparaissent, au moins partiellement, réversibles après sevrage. La récupération peut s'étendre sur deux ans (70). Elle est moins bonne chez les sujets âgés (71) et lorsqu'un tabagisme est associé (72). Même en l'absence de récupération, la stabilité des troubles permet de différencier les déficits cognitifs liés à l'alcool de ceux qui sont dus à des affections dégénératives cérébrales, comme la MA (73).

Diagnostic

La question du diagnostic se pose de deux façons :

- d'une part, dépister l'existence d'un déficit cognitif chez un alcoolique et en préciser le mécanisme ;
- d'autre part, évaluer la part éventuelle de la responsabilité d'une alcoolisation associée au tableau d'une affection cérébrale dégénérative ou vasculaire.

Dépister un déficit cognitif permanent chez un alcoolique

La question n'est pas toujours aisée du fait des modifications du comportement liées à l'alcoolisme et d'un manque de coopération, notamment pour l'obtention du sevrage. Le retentissement cognitif est d'autant plus à craindre qu'il existe des signes d'atteinte du système nerveux central (atrophie du cervelet ou du corps calleux). La seule façon de mettre en évidence un déficit permanent est d'obtenir un sevrage suffisamment long avant d'explorer les fonctions cognitives puisque beaucoup de troubles sont partiellement ou totalement régressifs après sevrage. C'est à l'examen neuropsychologique qu'il appartient de préciser la nature et la sévérité des déficits. Quant à la question de la caractérisation d'un tableau particulier de DA, elle apparaît comme une fausse question : l'important est de faire le bilan des déficits et d'évaluer leur retentissement sur la vie quotidienne, mais aussi d'apprécier l'intervention d'un processus carenciel en se basant sur les autres manifestations cliniques et biologiques liées à la carence. Toutefois, en dehors d'un antécédent d'encéphalopathie de Wernicke, l'évaluation du type des troubles de mémoire est le meilleur moyen d'affirmer la responsabilité du processus carenciel dans les troubles cognitifs.

Évaluer le rôle de l'alcoolisation dans la genèse d'un tableau démentiel

En pratique, le problème est moins de rattacher un syndrome démentiel à l'action isolée de l'alcool que d'évaluer le rôle d'une alcoolisation associée devant un tableau évoquant une démence dégénérative ou vasculaire. Plusieurs études ont été consacrées à la distinction entre sujets classés DA et MA (65, 74). Deux éléments, en fait, sont déterminants :

- la nature des déficits mnésiques : la distinction est franche lorsque ces déficits sont liés à une alcoolisation non compliquée puisque, dans ces cas, les troubles portent sur les mécanismes d'encodage et de rappel (ils sont donc

franchement améliorés par le contrôle de l'encodage et les procédures de facilitation du rappel). En revanche, chez les alcooliques WK, les troubles mnésiques sont de même nature que ceux de la MA et ne contribuent plus à la distinction ;

- la mise en évidence d'un trouble du langage, qui est alors le principal argument en faveur de la MA.

Bizarrement, il n'y a pas d'études comparant les sujets classés DA avec les sujets présentant une démence fronto-temporale (DFT). La distinction peut pourtant s'avérer difficile car les troubles du comportement et de la mémoire d'origine alcoolique (en l'absence de WK) sont analogues à ceux de la DFT, et une alcoolisation est fréquemment observée dans la DFT. Des problèmes analogues se posent pour la distinction entre DA et démence vasculaire sous-corticale (59). L'examen neuropsychologique ne permet pas de trancher, et la présence de lésions vasculaires à l'imagerie ne permet pas de conclure à l'origine vasculaire des déficits cognitifs.

La participation de l'alcoolisation devant un syndrome démentiel repose, en définitive, sur deux types d'arguments :

- cliniques : c'est la mise en évidence de l'intoxication alcoolique si elle est méconnue, et l'évaluation de sa sévérité, de son retentissement biologique, de l'existence d'un processus carenciel associé, comme de la présence d'une atteinte du cerveau (mise en évidence par l'IRM d'une atrophie cérébelleuse, d'un amincissement du corps calleux) ou du système nerveux périphérique (polynévrite) ;
- évolutifs : à court terme, c'est l'amélioration des symptômes et des déficits après sevrage, associé éventuellement à l'administration de vitamine B1 et de polyvitamines. À long terme, c'est l'absence de détérioration, contrairement à ce qui est observé dans les affections dégénératives (73).

Conclusion

L'influence de l'âge sur le développement des déficits cognitifs liés à l'alcool paraît bien établie, mais nous ne savons pas si l'alcool aggrave les processus de vieillissement ou si l'âge favorise la toxicité cérébrale de l'alcool. L'influence d'une alcoolisation chronique sur les pathologies cérébrales associées à l'âge est complexe. Une alcoolisation importante est associée à une plus grande fréquence des démences sans qu'un lien direct puisse être établi entre alcool et lésions cérébrales, en particulier pour les lésions de type Alzheimer. Elle pourrait ainsi favoriser l'appari-

tion de la démence au cours des affections dégénératives comme vasculaires en diminuant la réserve cognitive.

La corrélation entre consommation modérée d'alcool et baisse de l'apparition des démences est assez bien documentée, au moins pour le vin, mais les mécanismes n'en sont pas définis.

La séparation entre déficits cognitifs liés à l'alcool et DA apparaît artificielle. En revanche, la distinction entre déficits directement liés à l'alcoolisation chronique ou à des lésions carencielles est importante pour la prise en charge et peut aujourd'hui être établie par l'examen neuropsychologique. L'analyse qualitative des troubles mnésiques apparaît ainsi comme un élément essentiel à l'étape diagnostique.

Le terme de DA, malgré les tentatives pour améliorer sa définition, nous paraît devoir être abandonné au profit de celui de déficit cognitif associé à l'alcool (*alcohol-associated cognitive impairment*) qui a, sur les autres dénominations (*alcohol-related dementia*, *alcohol-related brain damage*, *alcohol-related cognitive impairment*), l'avantage de mieux recouvrir le caractère variable de ces déficits et de ne pas faire appel à un mécanisme physiopathologique précis. ■

C. Derouesné

Alcool et vieillissement cérébral

Alcoologie et Addictologie 2010 ; 32 (4) : 299-306

Références bibliographiques

- 1 - Lishman WA. Cerebral disorder in alcoholism, syndromes of impairment. *Brain* 1981 ; 104 (1) : 1-20.
- 2 - Victor M. Alcoholic dementia. *Can J Neurol Sci* 1994 ; 21 (2) : 88-99.
- 3 - Smith DM, Atkinson RM. Alcoholism and dementia. *Int J Addict* 1995 ; 30 (13-14) : 1843-1869.
- 4 - Pierucci-Lagha A, Derouesné C. Alcoolisme et vieillissement. 2.

Démence alcoolique ou déficit cognitif alcoolique ? *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003 ; 1 (4) : 237-249.

- 5 - Lagha A. Alcoolisme et vieillissement. 1. Épidémiologie, aspects cliniques et traitement. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003 ; 1 (3) : 197-205.
- 6 - Bergua V, Bouisson J. Addiction à l'alcool. In : Fernandez L. Les addictions du sujet âgé. Paris : In Press éditions, 2009 : 43-60.
- 7 - Zuccalà G, Onder G, Pedone C, Cesari M, Landi F, Bernabei A. Dose-related impact of alcoholic consumption on cognitive function in advanced age. *Alcohol Clin Exp Res* 2001 ; 25 (12) : 174-1748.
- 8 - Bates ME, Bowden SC, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Pharmacol* 2002 ; 10 (3) : 193-212.
- 9 - Carlen PL, McAndrews MP, Weiss RT, Dongier M, Hill JM, Menziano E, Farcnik K, Abarbanel J, Eastwood MR. Alcohol-related dementia in the institutionalized elderly. *Alcohol Clin Exp Res* 1994 ; 18 (6) : 1330-1334.
- 10 - Oslin DW, Cary MS. Alcohol-related dementia: validation of diagnostic criteria. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003 ; 11 (4) : 441-447.
- 11 - Jauhar S, Smith ID. Alcohol-related brain damage: not a silent epidemic. *Brit J Psychiatry* 2009 ; 194 (3) : 287-288.
- 12 - Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT, Mittelman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003 ; 289 (11) : 1405-1413.
- 13 - Teri L, Hughes JP, Larson EB. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: behavioral and health factors. *J Gerontol* 1990 ; 45 (2) : 58-63.
- 14 - Hvidtfeldt UA, Frederiksen ME, Thygesen LC, Kamper-Jorgensen M, Becker U, Gronbaek M. Incidence of cardiovascular and cerebrovascular disease in Danish men and women with a prolonged heavy alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 2008 ; 32 (11) : 1920-1914.
- 15 - Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009 ; 17 (7) : 542-555.
- 16 - Freund G, Ballinger WE. Alzheimer's disease and alcoholism: possible interactions. *Alcohol* 1992 ; 9 (3) : 233-240.
- 17 - Aho L, Karkola K, Juusela J, Alafuzoff I. Heavy alcohol consumption and neuropathological lesions: a post-mortem human study. *J Neurosci Res* 2009 ; 87 (12) : 2786-2792.
- 18 - Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, Renaud S, Breiteler M. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study. *Rev Neurol (Paris)* 1997 ; 153 (2) : 185-192.
- 19 - Galanis DJ, Joseph C, Masaki KH, Petrovitch H, Ross GW, White L. A longitudinal study of drinking and cognitive performance in elderly Japanese American men: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Public Health* 2000 ; 90 (8) : 1254-1259.
- 20 - Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Alcohol use, thiamine deficiency, and cognitive impairment. *JAMA* 2008 ; 299 (24) : 2853-2854.
- 21 - Mehlig K, Skoog I, Guo X, Schütze M, Gustafson D, Waern M, Ostling S, Björkelind G, Lissner L. Alcohol beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Göteborg. *Am J Epidemiol* 2008 ; 167 (6) : 684-691.
- 22 - Ikehara S, Iso H, Yamagishi K, Yamamoto S, Inoue M, Tsugane S. Alcohol consumption, social support, and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese men: the JPHC study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009 ; 33 (6) : 1025-1032.
- 23 - Schochet SS, Gray F. Acquired metabolic disorders. In : Gray F, De Girolami U, Poirier J, editors. Manual of basic neuropathology. 4th edition. Philadelphia : Butterworth-Heinemann, 2004 : 197-217.
- 24 - Butterworth RF. Pathophysiology of alcoholic brain damage: synergistic effects of ethanol, thiamine deficiency and alcohol liver disease. *Metab Brain Dis* 1995 ; 10 (1) : 1-8.
- 25 - Harper C. The neurotoxicity of alcohol. *Hum Exp Toxicol* 2007 ; 26 (3) : 251-257.
- 26 - Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol* 2009 ; 44 (2) : 136-140.
- 27 - Mochizuki H, Masaki T, Matsushita S, Ugawa Y, Kamakura K, Akai H, Motoyoshi K, Higuchi S. Cognitive impairment and diffuse white matter atrophy in alcoholics. *Clin Neurophysiol* 2005 ; 116 (1) : 223-228.
- 28 - Dano P, Le Guyader J. Cerebral atrophy and chronic alcoholism. *Rev Neurol (Paris)* 1988 ; 144 (3) : 202-208.

- 29 - Ding J, Eigenbrodt ML, Mosley TH, Hutchinson RG, Folsom AR, Harris TB, Nieto FJ. Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: the Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* 2004 ; 35 (1) : 16-21.
- 30 - Emsley R, Smith R, Roberts M, Kapnias S, Pieters H, Maritz S. Magnetic resonance imaging in alcoholic Korsakoff's syndrome: evidence for an association with alcoholic dementia. *Alcohol Alcohol* 1996 ; 31 (5) : 479-486.
- 31 - Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Temporal dynamics and determinants of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2005 ; 78 (3) : 263-273.
- 32 - De Bruin EA, Hulshoff Pol HE, Bijl S, Schnack HG, Fluitman S, Bökcker KB, Kenemans JL, Kahn RS, Verbaten MN. Association between alcohol intake and brain volume in male and female moderate drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2005 ; 29 (4) : 656-663.
- 33 - Harris GJ, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy D, Caviness VS, Markinkovic K, Papadimitriou GM, Makris N, Oscar-Berman M. Frontal white-matter and cingulum diffusion tensor imaging deficits in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2008 ; 32 (6) : 1001-1003.
- 34 - Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH. Frontal lobe volume loss observed by magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997 ; 21 (3) : 521-528.
- 35 - Lee ST, Jung YM, Na DL, Park SH, Kim M. Corpus callosum atrophy in Wernicke's encephalopathy. *J Neuroimaging* 2005 ; 15 (4) : 367-372.
- 36 - Chanraud S, Martelli C, Delan F, Kostogaini N, Douaud G, Aubin HJ, Reynaud M, Martinot JL. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology* 20 ; 32 (2) : 429-438.
- 37 - Tarnowska-Dziduszko E, Bertrand E, Szpak GM. Morphological changes in the corpus callosum in chronic alcoholism. *Folia Neuropathol* 1995 ; 33 (1) : 25-29.
- 38 - Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Dismorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: interaction of age and alcoholism. *Neurobiol Aging* 2008 ; 27 (7) : 994-1009.
- 39 - Crews FT, Collins MA, Dlugos C, Littelton J, Williams L, Neafsey EJ, Pentley R, Snell LD, Tabakoff B, Zou J, Noronha A. Alcohol induced neurodegeneration: when, where and why? *Alcohol Clin Exp Res* 2004 ; 28 (2) : 350-364.
- 40 - Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2009 ; 44 (2) : 115-127.
- 41 - Duka T, Gentry J, Malcolm R, Ripley TL, Borlikova G, Stephens DN, Veatch LM, Beker HC, Crews FT. Consequences of multiple withdrawals from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2004 ; 28 (2) : 233-246.
- 42 - Brun A, Andersson J. Frontal dysfunction and frontal cortical synapses loss in alcoholism-the main cause of alcohol dementia? *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001 ; 12 (4) : 289-294.
- 43 - Sullivan EV, Marsh L. Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neurology* 2003 ; 61 (12) : 1716-1719.
- 44 - Torvik A. Wernicke's encephalopathy - prevalence and clinical spectrum. *Alcohol Alcohol* 1991 ; 1 (Suppl.) : 381-384.
- 45 - Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol* 2009 ; 44 (2) : 155-165.
- 46 - Harding HA, Halliday G, Caine D, Kril J. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain* 2000 ; 123 (1) : 141-154.
- 47 - Akai J, Akai K. Neuropathological study of the nucleus basalis of Meynert in alcoholic dementia. *Arakuru Kenkyuto Yakubutsu Ison* 1989 ; 24 (2) : 80-88.
- 48 - Fein G, Landman B, Tran H, McGallaway S, Finn P, Barakos J, Moon K. Brain atrophy in long term abstinent alcoholics who demonstrate impairment in a simulated gambling task. *Neuroimage* 2006 ; 32 (3) : 1465-1471.
- 49 - Gazdzinski S, Durazzo TC, Studholme C, Song E, Banys P, Meyerhoff DJ. Quantitative brain MRI in alcohol dependency: preliminary evidence for effects of concurrent chronic cigarette smoking on regional brain volumes. *Alcohol Clin Exp Res* 2005 ; 29 (8) : 1484-1495.
- 50 - Wiggins RC, Gorman A, Rolstein C, Samorajski T, Ballinger WE, Freund G. Effects of aging and alcohol on the biochemical composition of histologically normal human brain. *Metab Brain Dis* 1988 ; 3 (1) : 67-80.
- 51 - Torvik A, Torp S. The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of autopsy material. *J Neurol Sci* 1986 ; 75 (1) : 43-51.
- 52 - Sullivan EV, Desmukh A, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A. Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff's syndrome: relation to ataxia. *Neuropsychology* 2000 ; 14 (3) : 341-352.
- 53 - Oscar-Berman M, Shagiri B, Evert DL, Epstein C. Impairments of brain and behavior: the neurological effects of alcohol. *Alcohol Health Res World* 1997 ; 21 (1) : 65-75.
- 54 - Thibiergehien F. Alcool et cognition. In : Duuyckaerts C, Pasquier F. Démences. Paris : Doin, 2002 :387-393.
- 55 - Guerrini I, Thomson AD, Gurling HM. Molecular genetics of alcohol-related damage. *Alcohol Alcohol* 2009 ; 44 (2) : 166-170.
- 56 - Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998 ; 13 : 203-212.
- 57 - Blansjaar BA, Van Dijk JG. Korsakoff minus Wernicke syndrome. *Alcohol Alcohol* 1992 ; 27 (4) : 436-437.
- 58 - Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective study of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986 ; 49 (4) : 341-345.
- 59 - Schmidt KS, Gallo JL, Ferri C, Giovanetti T, Sestito N, Libon DJ, Schmidt PS. The neuropsychological profile of alcohol-related dementia suggests cortical and subcortical atrophy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005 ; 20 (5) : 286-291.
- 60 - Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. Oxford : Blackwell, 1971.
- 61 - Adams KM, Gilman S, Koeppe RA, Klun KJ, Brunberg JA, Dede D, Berent S, Kroll PD. Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993 ; 17 (2) : 205-210.
- 62 - Heffernan TM. The impact of excessive alcohol use on prospective memory: a brief review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008 ; 1 (1) : 36-41.
- 63 - Uekermann J, Channon S, Winkel K, Schlebusch P, Daum I. Theory of mind, humour processing and executive functioning in alcoholism. *Addiction* 2007 ; 102 (2) : 232-240.
- 64 - Pitel AL, Beaumieux H, Wilkowski T, Vabrel F, Guillery-Girard B, Quinette P, Desgranges B, Eustache F. Genuine memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007 ; 31 (7) : 1169-1175.
- 65 - Kopelman MD. Frontal dysfunction and memory deficits in the alcoholic Korsakoff syndrome and Alzheimer-type dementia. *Brain* 1991 ; 114 (1A) : 117-137.
- 66 - Kopelman MD. The Korsakoff syndrome. *Brit J Psychiatry* 1995 ; 166 (2) : 154-173.
- 67 - Butters N, Cermak LS. Alcoholic Korsakoff's syndrome. New York : Academic Press, 1980.
- 68 - Parsons OA. Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: a continuum? *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22 (4) : 954-961.
- 69 - Pitel AL, Beaumieux H, Witkowski T, Vabrel F, de la Sayette V, Viader F, Desgranges B, Eustache F. Episodic and working memory deficits in alcoholic Korsakoff patients: the continuity model revisited. *Alcohol Clin Exp Res* 2008 ; 32 (7) : 1229-1241.
- 70 - Bartels C, Kunert HJ, Slawicki S, Kröner-Herwig B, Ehrenreich H, Krampe H. Recovery of hippocampus-related functions in chronic alcoholics during monitored long-term abstinence. *Alcohol Alcohol* 2007 ; 42 (2) : 92-102.
- 71 - Parsons OA, Nixon SJ. Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurol Clin* 1993 ; 11 (1) : 205-218.
- 72 - Durazzo TC, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ. The neurobiological and neurocognitive consequences of chronic cigarette smoking in alcohol use disorders. *Alcohol Alcohol* 2007 ; 42 (3) : 174-185.
- 73 - Fujiwara E, Brand M, Borsutzky S, Steingass HP, Markowitsch HJ. Cognitive performance of detoxified alcoholic Korsakoff syndrome patients remains stable over two years. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008 ; 30 (5) : 576-587.
- 74 - Saxton J, Munro CA, Butters MA, Schramke C, McNeil MA. Alcohol, dementia, and Alzheimer's disease: comparison of neuropsychological profiles. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000 ; 13 (3) : 141-149.