



Alcool et vieillissement cérébral

Christian Derouesné

Université Paris VI
CHU Pitié-Salpêtrière

Alcoolisme et sujets âgés

Du fait du vieillissement de la population
fréquence croissante des complications liées à l'alcoolisme
alcooliques vieillissants ou alcoolisme tardif

Difficultés méthodologiques

- petit nombre d'études spécifiques
- la diversité des populations étudiées
(âge, milieu social, culture)
- imprécisions sur le caractère transitoire ou permanent
 - alcooliques sevrés ou non
 - évaluation de la sévérité de l'alcoolisme

Sous-estimation de l'alcoolisme chez les sujets âgés

Risque plus élevé de dépendance sujets > 65 ans

Données épidémiologiques (1)

Consommation

2 à 16% en population

29% en maison de retraite

14 à 53% dans les populations hospitalières

Abus d'alcool

PAQUID 2 à 10%

USA 1,2 H et 0,3 % F

Allemagne 17,7% H et 4,2% F

Corée 16% H et 2% F

Données épidémiologiques (2)

I. Déficits cognitifs liés à l'alcool et vieillissement

- *Tous déficits cognitifs*

19% Zuccalà et al 2001

50-80% Bates et al 2002

Plus fréquents > 40 ans

- *Démence alcoolique chez les sujets âgés*

Carlen et al 1994

DA= 24%; MA = 35%; DV=19%; Divers = 22%

Oslin et Cary 2003 n = 158

DA= 10%; MA = 16,5%; DV= 29,1%; Indéterminé= 44%

Jauhar et Smith (2009) sujets > 65ans

N = 99 cas en 1996-97 à N =188 en 2004-05

Facteurs de risque de DA: hommes, allèle e4 Apolipoprotéine E

II. Alcoolisme sévère et maladies démentielles

21 à 24% Smith et al 1995

Maladie d'Alzheimer
évolution plus rapide Teri et al, 1990

Mécanisme direct: aggravation des lésions par l'alcool?

mais pas d'influence particulière sur
l'incidence Anstey et al, 2009

les lésions cérébrales spécifiques Aho et al, 2009

Diminution des réserves cognitives

lésions liées à l'alcoolisme
lésions vasculaires favorisées par l'alcool

III. Alcoolisme modéré et affections démentielles

- *Effet protecteur % non buveurs* Orgogozo et al 1997
- *Réduction des déficits cognitifs chez sujets âgés 22 à 40 %*
Galani et al 2000
- *Réduction de 80 % de l'évolution vers la démence chez MCI*
Panza et al 2008
- Méta-analyse prospective 14.646 sujets suivis 2-8 ans Anstey et al 2009
Maladie d'Alzheimer: RR = 0,66 [95% CI= 0,47-0,94]
Démences: RR = 0,53 [95% CI= 0,43-0,82]

Vin ou alcool? Mehlig et al 2008
vin OR = 0,6 [95% CI= 0,4-0,8]
spiritueux OR = 1,5 [95% CI= 1,02-2,2]

Alcool et lésions cérébrales

Données neuropathologiques

Carentiels: encéphalopathie de Wernicke, syndrome de Korsakoff
pellagre alcoolique

Troubles électrolytiques: myélinolyse centrale du pont

Toxicité de l'alcool ou de ses métabolites: démence alcoolique

Physiopathologie incertaine:

Atrophie cérébrale

Atrophie cérébelleuse

Maladie de Marchiafava-Bignami

Données de l'imagerie cérébrale

I. La diminution de volume du cerveau

Diminution du poids du cerveau
Augmentation des espaces liquidiens

IRM: élargissement des sillons, notamment régions frontales
augmentation de la taille des ventricules
ou du rapport ventriculo-crânien

Modifications corrélées avec durée et sévérité de l'alcoolisme
Plus marquées chez les sujets âgés
et les alcooliques WK

Le terme d'atrophie est impropre car
elles sont potentiellement réversibles après sevrage

II. Altérations de la substance blanche

Altérations de la microstructure:
augmentation de la teneur en eau, démyélinisation
= modifications proches de celles du vieillissement

1. Lobe orbito-frontal, cingulum, faisceaux frontolimbiques
hémisphère droit
2. Corps calleux: diminution de volume // sévérité des troubles

III. Altérations neuronales

Type

Diminution de volume des neurones
Modifications des dendrites et pertes synaptiques

Siège

1. *cortex préfrontal*
mais aussi lobe temporal et insula
noyau basal de Meynert
2. chez WK++: *corps mamillaires, thalamus, hippocampe*
3. *cervelet*

Perte de cellules de Purkinje
vermis antérieur et supérieur + hémisphères

IRM: atrophie cérébelleuse fréquente (Sullivan et al, 2000)

Plus marquée chez WK

Mécanismes des altérations neuronales

1. Action de l'alcool sur les membranes

Dissolution du fait de leur liposolubilité

Rigidification et diminution de la capacité de réponse aux neurotransmetteurs

2. Altérations de la neurotransmission

- inhibition de la transmission glutamatergique
chronique *up-regulation* (animal, non retrouvée chez l'homme)
- augmentation de la transmission GABAergique
et *down-regulation*
- diminution de la transmission cholinergique
par atteinte du nucleus basalis
- déséquilibre des récepteurs sérotoninergiques
aux dépens des récepteurs 5-HT1

3. Mécanismes de la mort cellulaire

Composés formés par l'alcool ou métabolites et protéines du neurone

Mécanisme immunologique

Stress oxydatif

Données anatomiques: conclusions

I. Altérations cérébrales fréquentes
y compris chez alcooliques simples

Corrélées avec sévérité et durée de l'intoxication

Double vulnérabilité

Toxicité de l'alcool

Carence en thiamine

II. Plus grande fréquence chez sujets âgés

Toxicité plus grande de l'alcool sur le cerveau âgé

Aggravation des processus de vieillissement cérébral par l'alcool

Données cliniques (1)

La majorité des alcooliques chroniques ne présentent pas de diminution des performances aux tests usuels

En revanche l'examen neuropsychologique peut mettre en évidence des perturbations

- des habiletés visuo-spatiales
- des fonctions exécutives
- de la mémoire épisodique (rappel libre)

Mais les capacités langagières sont conservées et les déficits mnésiques disparaissent ou sont améliorés en reconnaissance

Données cliniques (2)

Les déficits permanents sont traditionnellement décrits en deux tableaux

- **Syndrome de Korsakoff** bien caractérisé par
 - son apparition dans les suites d'une encéphalopathie de Wernicke
 - un syndrome amnésique majeur
 - avec préservation des capacités intellectuelles globales
 - ses lésions neuropathologiques et son origine carencielle
- **Démence alcoolique** moins bien caractérisée par
 - atteinte globale et progressive des fonctions intellectuelles
 - des troubles de mémoire au second plan
 - absence de lésions neuropathologiques précises
 - son origine liée à la toxicité de l'alcool

Cette opposition a été remise en cause

1. ~~Le syndrome de Korsakoff~~ peut apparaître de façon isolée

(Blansjaar et Van Dijk, 1992)

et des lésions de type carentiel ont été observées chez des patients avec troubles de mémoire mineurs

(Harper et al, 1986)

2. *La démence alcoolique*

Peut s'accompagner de troubles de mémoire importants

(Schmidt et al, 2005)

3. Des *perturbations cognitives d'intensité variable* sont observées chez des alcooliques simples bien que plus marqués chez les WK

- perturbations de type frontal: fonctions exécutives

troubles de la mémoire de travail, de la mémoire prospective

- mémoire épisodique

(Kopelman, 1991,1995)

La théorie de la continuité

Troubles mnésiques mineurs chez les *social drinkers*

Troubles cognitifs modérés à sévères si alcoolisme sévère

Troubles sévères et démence chez les alcooliques WK

La recherche d'une meilleure définition
de la **démence alcoolique** (Oslin et al 1998)

et la proposition de remplacer le terme de démence alcoolique
par d'autres termes:

alcohol-related brain damage,

alcohol-related cognitive impairment

Déficit cognitif associé à l'alcool

alcohol-associated cognitive impairment

LES TROIS TEMPS DE LA MEMOIRE

Troubles de l'attention

I. Troubles de l'enregistrement

II. Troubles du rappel

→ **Encodage**

→

Stockage

→

Restitution

Consolidation

Rappel libre
versus
Rappel indicé
Reconnaissance

Continuité et discontinuité des troubles mnésiques

Deux types de déficits mnésiques

I. L'un lié à des perturbations de l'encodage et des mécanismes de rappel

(perturbations frontales)

Passé immédiat (encodage)

Passé ancien comme récent (rappel)

II. L'autre à la perturbation de l'enregistrement

(atteinte hippocampes-corps mamillaires)

Passé récent (consolidation)

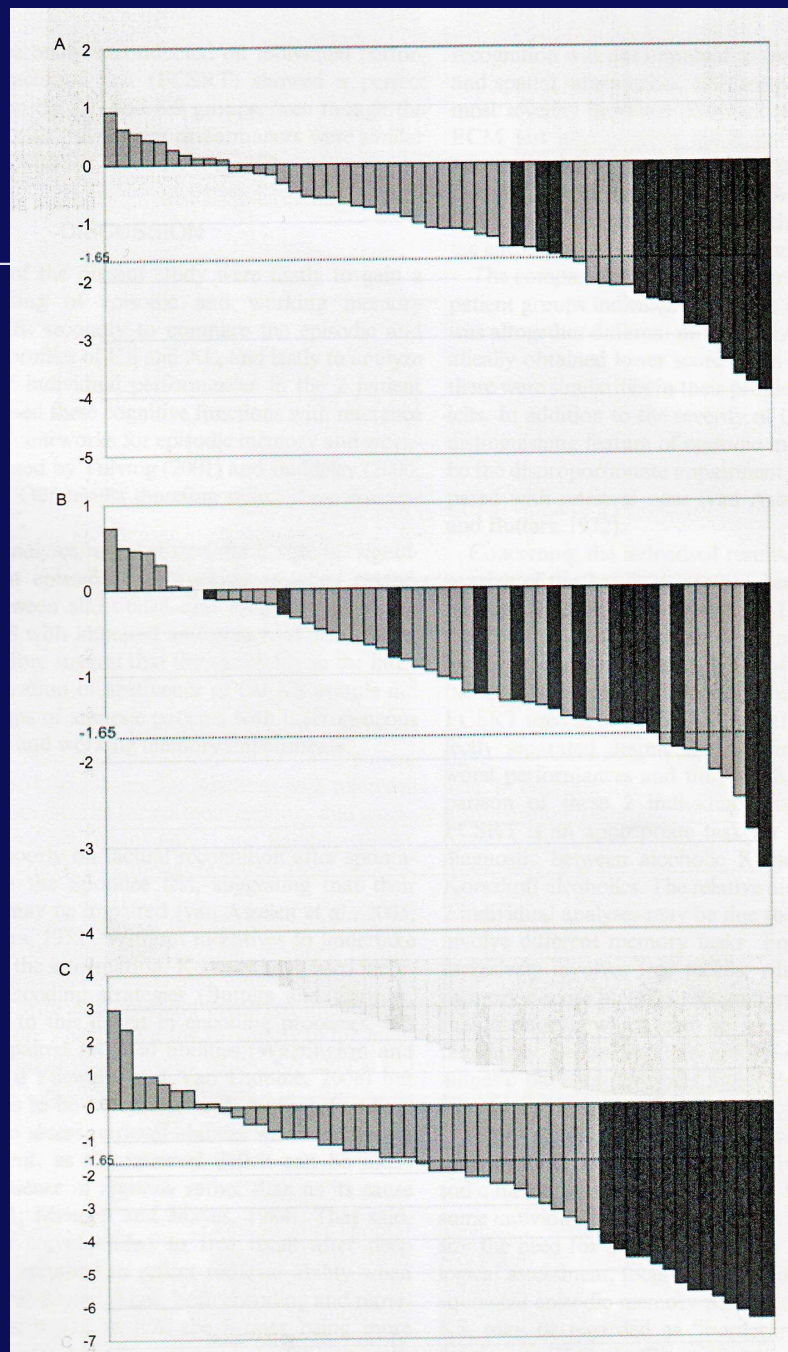
Examen neuropsychologique

Apprentissage d'une liste de mots

Vérification de l'encodage

Comparaison rappel libre et rappel indicé, reconnaissance

Pitel et al
2008



Questions diagnostiques

Elles se posent de deux façons

- I. Mise en évidence d'un déficit cognitif permanent chez un alcoolique

- II. Apprécier le rôle de l'alcool devant un tableau démentiel

I. Mise en évidence un déficit cognitif permanent chez un alcoolique

- Les signes radiologiques d'atteinte du cerveau
 - Moins l'augmentation des espaces liquidiens que
 - L'atrophie cérébelleuse
 - L'amincissement du corps calleux
 - La présence de lésions de type carenciel
- L'examen neuropsychologique après sevrage précise la sévérité et la qualité des troubles
- La question de l'individualisation d'une démence alcoolique
 - Retentissement sur la vie quotidienne
 - Participation carencielle

II. Evaluation de la responsabilité de l'alcool devant un tableau démentiel

1. Amnésie de type hippocampique

Maladie d'Alzheimer

Examen neuropsychologique: troubles du langage
Des praxies, des gnosies

2. Amnésie non hippocampique

- Démence frontotemporale ++
- Démence sous-corticale: vasculaire

Les éléments pour le rôle actif de l'alcool

Cliniques

- mise en évidence de l'intoxication si méconnue
 - retentissement sur le SNC (corps calleux, cervelet)

Evolutifs

- *régression partielle ou totale après sevrage*
mais plus lente chez les sujets âgés et tabagisme associé
- *absence de détérioration progressive si alcool seul*

CONCLUSIONS (1)

L'influence de l'âge sur les déficits cognitifs liés à l'alcoolisme est bien établie

Mais on ne sait si l'âge augmente la toxicité de l'alcool ou si l'alcool accélère le processus de vieillissement

En revanche, l'influence de l'alcool sur les pathologies cérébrales liées à l'âge est complexe:
Une consommation élevée augmente le risque
Une consommation modérée le diminue

CONCLUSION (2)

La séparation traditionnelle des déficits cognitifs liés à l'alcoolisme
notamment la question de l'isolement
d'une démence alcoolique
est discutable

= Déficit cognitif associé à l'alcool

- *Rôle essentiel de l'analyse qualitative des troubles mnésiques
dans l'appréciation des mécanismes
et le diagnostic différentiel*