

Le syndrome de Wernicke-Korsakoff

Résumé

Le syndrome de Wernicke-Korsakoff est une complication de la carence en thiamine (vitamine B1), fréquente chez les patients souffrant de troubles de la consommation d'alcool. Jusqu'à 80 % des patients atteints de l'encéphalopathie de Wernicke ne sont pas diagnostiqués et restent donc sans traitement. Ce syndrome est classiquement décrit comme une triade clinique composée de confusion, de dysfonctionnement oculaire (notamment nystagmus et ophtalmoparésie) et d'ataxie. Toutefois, une minorité de patients (16 %) atteints d'encéphalopathie de Wernicke présentent la triade complète. Selon la Fédération européenne des sociétés de neurologie, le diagnostic clinique de l'encéphalopathie de Wernicke chez les patients présentant un trouble de l'usage de l'alcool requiert deux des signes suivants : 1) des carences alimentaires, 2) des symptômes oculaires, 3) un dysfonctionnement cérébelleux et 4) soit une altération de l'état mental, soit des troubles légers de la mémoire. L'encéphalopathie de Wernicke est facilement réversible si elle est traitée par des doses adéquates de thiamine parentérale, de préférence dans les 48 à 72 heures suivant l'apparition des symptômes. La sécurité générale de la thiamine intraveineuse est très bonne.

En l'absence de traitement, l'encéphalopathie de Wernicke peut conduire au coma ou au décès, ou évoluer vers le syndrome de Korsakoff. Le syndrome de Korsakoff est chronique et peut être irréversible. Il se caractérise par des symptômes cognitifs et comportementaux, notamment des troubles de la mémoire antérograde et rétrograde, un dysfonctionnement exécutif, une confabulation, une apathie, des troubles affectifs et socio-cognitifs. La réhabilitation cognitive, y compris les techniques de compensation de la mémoire, ainsi que la supplémentation en thiamine à long terme, sont actuellement reconnues dans le traitement du syndrome de Korsakoff.

LE SYNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF

Le syndrome de Wernicke-Korsakoff comprend deux syndromes différents, l'encéphalopathie de Wernicke et le syndrome de Korsakoff. Décrit pour la première fois par Wernicke en 1881, il se caractérise par une triade de troubles des mouvements oculaires, une ataxie et une confusion mentale (Arts et al. 2017). L'encéphalopathie de Wernicke est aiguë et souvent réversible alors que le syndrome de Korsakoff est chronique et potentiellement irréversible (Dingwall 2022). Des analyses histologiques post-mortem ont fourni des preuves que l'encéphalopathie de Wernicke survient chez environ 1 % de la population générale (entre 0,4 % et 2,8 %) et chez 12,5 à 35,0 % des patients souffrant de troubles liés à l'alcool (Arts et al. 2017, Guirguis et al. 2017, Kohnke et Meek 2021).

Carence en thiamine (vitamine B1)

L'encéphalopathie de Wernicke et le syndrome de Korsakoff sont causés par une carence en thiamine résultant d'une malnutrition. Plus de 90 % des cas d'encéphalopathie de Wernicke sont signalés chez des patients souffrant de troubles liés à l'alcool. L'encéphalopathie de Wernicke peut également survenir chez des patients présentant des carences nutritionnelles résultant d'une hyperemesis gravidarum, d'une occlusion intestinale, d'une chirurgie bariatrique, d'une chimiothérapie anticancéreuse, d'une hémodialyse ou de tumeurs malignes (Arts et al. 2017, Sinha et al. 2019).

La thiamine est l'une des 12 vitamines hydrosolubles. Elle joue un rôle important dans le fonctionnement du système nerveux (Smith et al. 2021). Le pyrophosphate de thiamine, la forme biologiquement active de la thiamine, joue un rôle clé dans le métabolisme du glucose et la production d'énergie (Chandrakumar et al. 2018). La thiamine pyrophosphokinase est responsable de la phosphorylation de la thiamine en sa forme coenzyme active. Cette étape nécessite du magnésium comme cofacteur, qui peut souvent être appauvri chez les patients alcooliques (Nutt et al. 2021).

Le corps humain est incapable de synthétiser la thiamine et, par conséquent, la vitamine doit être fournie par l'apport alimentaire (Nutt et al. 2021). Une personne en bonne santé a besoin de 1 à 2 mg de thiamine alimentaire par jour (Kohnke et Meek 2021). Les réserves humaines de thiamine sont limitées à 30-50 mg (Guirguis et al. 2017). Un apport insuffisant, une activation inadéquate et/ou une diminution de l'absorption peuvent entraîner une déplétion en thiamine en 2,5 à 6 semaines (Guirguis et al. 2017, Kohnke et Meek 2021). Les symptômes de l'encéphalopathie de Wernicke commencent à apparaître lorsque les niveaux de thiamine tombent en dessous de 20 % des niveaux optimaux (Guirguis et al. 2017).

La consommation d'alcool diminue l'apport en thiamine, son absorption gastro-intestinale et son stockage hépatique alors qu'elle augmente son utilisation cellulaire (Pruckner et al. 2019, Kohnke et Meek 2021). L'alcool endommage la muqueuse de l'intestin, réduisant ainsi l'absorption intestinale de la thiamine. L'absorption de la thiamine peut encore être réduite par la diarrhée ou les vomissements, qui sont fréquents chez les patients souffrant de troubles liés à l'alcool (Nutt et al. 2021). Cumulativement, la dépendance à l'alcool entraîne une carence en thiamine par la réduction de l'apport et de l'absorption, ainsi que par l'augmentation de l'utilisation (Nutt et al. 2021).

En raison de ses besoins énergétiques comparativement plus élevés, le cerveau représente le principal site qui est endommagé par une carence en thiamine (Kohnke et Meek 2021). Cependant, avec le temps, la carence peut provoquer des lésions nerveuses, entraînant une neuropathie alcoolique, ainsi qu'un dysfonctionnement immunitaire (connu sous le nom de béribéri humide). La carence en thiamine peut également affecter les systèmes cardiovasculaires, entraînant une insuffisance cardiaque à haut débit, connue sous le nom de béribéri humide.

Encéphalopathie de Wernicke

Caractéristiques cliniques

L'encéphalopathie de Wernicke est une urgence médicale, le plus souvent observée chez les patients souffrant de troubles de la consommation d'alcool. Le diagnostic de l'encéphalopathie de Wernicke est principalement clinique mais aussi histopathologique (Arts et al. 2021).

La triade classique des manifestations cliniques de l'encéphalopathie de Wernicke comprend le délirium, l'ophtalmoplégie (nystagmus et ophtalmoparésie) et l'ataxie (Smith et al. 2021). En réalité, la triade complète n'est présente que dans 8 à 17 % des cas (Galvin et al. 2010, Chandrakumar et al. 2018, Sinha et al. 2019, Dingwall et al. 2022). L'absence de la présentation stéréotypée renforce l'idée fautive selon laquelle l'encéphalopathie de Wernicke est rare (Sinha et al. 2019). La plupart des patients ne présentent qu'un délirium. Les symptômes cérébelleux sont les plus fréquents, suivis par un dysfonctionnement oculomoteur. (Chandrakumar et al. 2018). En l'absence de grandes données prospectives, la prévalence précise des symptômes/signes de l'encéphalopathie de Wernicke ne peut être déterminée (Sinha et al. 2019). En l'absence de traitement, l'encéphalopathie de Wernicke évolue vers le coma, voire le décès, ou progresse vers le syndrome de Korsakoff chez environ 80 % des patients (Sinha et al. 2019).

- Le délirium

L'encéphalopathie de Wernicke se caractérise systématiquement par une altération de l'état mental consistant en un état confusionnel aigu avec des caractéristiques cliniques souvent réversibles (Sinha et al. 2019). Les changements cognitifs vont de l'apathie et des symptômes neurocognitifs légers à des symptômes sévères, désorientation, indifférence, inattention, perte de conscience accrue, qui peuvent rarement évoluer vers un état comateux (Sinha et al. 2019).

- Ataxie

L'ataxie comprend une gamme de symptômes allant d'anomalies légères de la démarche à une incapacité totale à se tenir debout (Sinha et al. 2019). Dans l'étude de Dingwall et al. (2022), l'ataxie a été diagnostiquée sur la base de la présence d'un ou plusieurs des symptômes suivants : démarche anormale, dysmétrie des membres supérieurs ou inférieurs ou test de Romberg anormal. Les lésions du vermis antérieur et supérieur du cervelet sont une cause primaire d'ataxie et de dysarthrie des membres. Cependant, Chandrakumar et al. (2018) ont souligné que la paralysie vestibulaire et la polyneuropathie contribuent également à une démarche ataxique.

- Dysfonctionnement oculaire

Le nystagmus horizontal est le symptôme oculomoteur le plus fréquent dans le syndrome de Wernicke. Bien que l'ophtalmoplégie complète soit rarement observée, elle constitue un symptôme pathognomonique (Kopelman 2022). Ainsi, il a été suggéré que le terme " oculaire " remplace l'ophtalmoplégie dans la triade clinique (Sinha et al. 2019). Les autres constatations oculaires sont les suivantes : paralysie du sixième nerf, paralysie du muscle droit latéral, paralysie du regard latéral, paralysie du regard conjugué, ophtalmoplégie internucléaire, réactions léthargiques à la lumière, ptosis, hémorragie rétinienne, œdème papillaire, anisocorie ou myosis. Dingwall et al. (2022) ont diagnostiqué la présence d'anomalies oculomotrices lorsqu'un ou plusieurs des éléments suivants étaient présents : nystagmus, amplitude anormale des mouvements oculaires ou diplopie. Les troubles visuels bilatéraux se produisent fréquemment ensemble plutôt que seuls (Chandrakumar et al. 2018).

Neuropathologie

Chandrakumar et al. (2019) ont souligné que les symptômes des patients atteints d'encéphalopathie de Wernicke sont le résultat direct des lésions neuropathologiques dans des zones spécifiques du cerveau. Ces lésions suivent une distribution symétrique parmi les structures qui entourent les troisième et quatrième ventricules et l'aqueduc (Sinha et al. 2019). Les structures les plus fréquemment touchées sont les corps mammillaires, dans jusqu'à 80 % des cas. La plupart des patients présentent des lésions histopathologiques bilatérales dans le thalamus dorsomédian, qui ont été associées aux pertes de mémoire signalées dans l'encéphalopathie de Wernicke.

Les déficits oculaires sont dus à des lésions du tronc cérébral touchant le pons et le mésencéphale. Cependant, avec l'administration de thiamine, l'état s'améliore, car il n'y a pas de dommages significatifs aux cellules nerveuses. Chandrakumar et al. 2019). La démarche ataxique est due aux lésions du vermis supérieur du cervelet (Chandrakumar et al. 2019). Les lésions de l'appareil vestibulaire chez ces patients aggravent encore les anomalies de la démarche et de la station debout (Chandrakumar et al. 2019). Les signes vitaux anormaux, caractérisés par une détresse respiratoire, une hypothermie et une hypotension, sont dus aux lésions du tronc cérébral (noyau vestibulaire et olivaire inférieur) (Chandrakumar et al. 2019).

Comorbidités de l'encéphalopathie de Wernicke

- Comorbidités des maladies du foie

Caine et al. (1997) ont constaté un chevauchement significatif des signes cliniques entre l'encéphalopathie hépatique et l'encéphalopathie de Wernicke chez des patients atteints d'une maladie hépatique grave et de troubles liés à l'alcool. Dans une étude multicentrique espagnole, Novo-Veleiro et al. (2022) ont constaté que 37% des patients diagnostiqués avec une encéphalopathie de Wernicke et des troubles liés à l'alcool (n=434) présentaient également une maladie hépatique liée à l'alcool (ALD). Chez les patients atteints d'ALD (n=272) par rapport à ceux qui n'en étaient pas atteints, une relation a été trouvée entre la mortalité et la présence d'une anémie, d'un faible niveau de conscience et d'un diagnostic antérieur de cancer. La présence d'une maladie du foie était également associée à une moindre chance de guérison complète : 27 patients avec (17,8%) contre 71 (27,8%) sans ALD (p=0,03) (Novo-Veleiro et al. 2022).

- Comorbidités neurologiques

La maladie de Marchiafava-Bignami, la myélinolyse pontine ou extrapontine, l'encéphalopathie aiguë de la pellagre (déplétion en B3), les lésions cérébrales traumatiques ainsi que les traumatismes crâniens doivent être diagnostiqués avant de simplement attribuer les dysfonctionnements cognitifs à la neurotoxicité de l'éthanol (Arts et al. 2017).

- Comorbidités psychiatriques

Guirguis et al. (2020) ont constaté que 1,85 % des patients hospitalisés en psychiatrie (n=486) présentaient des signes cliniques d'encéphalopathie de Wernicke et que 7 % présentaient un risque élevé de développer ce trouble. Cependant, Lin et al. (2020) ont constaté que la fréquence du syndrome de Wernicke-Korsakoff Caine-positif était de 12 % chez les patients hospitalisés en psychiatrie, mais que seulement la moitié d'entre eux consommaient de l'alcool. Les patients traités avec de fortes doses de thiamine ont montré une amélioration neurocognitive cliniquement significative. Peu de cas d'encéphalopathie de Wernicke liés à la schizophrénie ont été publiés dans la littérature (Oudman et al. 2021a). La dépression représente un facteur de risque supplémentaire de malnutrition (Oudman 2020).

Les critères de Caine

Caine et al. (1997) ont proposé des critères opérationnels pour le diagnostic de l'encéphalopathie de Wernicke. Ces critères requièrent deux des quatre signes suivants : (1) carences alimentaires, (2) anomalies oculomotrices, (3) dysfonctionnement cérébelleux, et (4) soit un état mental altéré, soit des troubles légers de la mémoire (Caine et al. 1997).

- 1) Les carences alimentaires comprennent la dénutrition (indice de masse corporelle <2 DS en dessous de la normale), des antécédents d'apports alimentaires très altérés ou un statut anormal en thiamine (Arts et al. 2017).

- 2) Les anomalies oculomotrices comprennent l'ophtalmoplégie, le nystagmus ou la paralysie du regard (Arts et al. 2017).
- 3) Le dysfonctionnement cérébelleux comprend l'instabilité ou l'ataxie, le pointage anormal du passé ou la dysdiadokocinésie (Arts et al. 2017).
- 4) L'altération de l'état mental comprend la désorientation dans deux des trois domaines suivants: confusion, coma ou mémorisation anormale de l'empan numérique. Les troubles légers de la mémoire comprennent l'incapacité à se souvenir de deux mots ou plus dans le test de mémoire à quatre items ou une déficience dans les tests neuropsychologiques plus élaborés de la fonction de mémoire (Arts et al. 2017).

Ces critères ont été conçus pour différencier l'encéphalopathie de Wernicke des autres troubles cognitifs, y compris l'encéphalopathie hépatique, chez les patients souffrant de troubles liés à l'alcool (Caine et al. 1997). En utilisant les critères proposés, la sensibilité pour le diagnostic de l'encéphalopathie de Wernicke a été améliorée à 100% contre 31% avec la triade classique (Caine et al. 1997). Le diagnostic différentiel de l'encéphalopathie de Wernicke seule ou avec amnésie (syndrome de Wernicke-Korsakoff) ou de l'encéphalopathie hépatique s'est amélioré de 22% à 85% en utilisant ces critères (Caine et al. 1997). Les patients qui répondaient à un critère en présence de troubles de l'alcoolisation, de morbidité médicale ou de troubles psychiatriques étaient considérés comme présentant un risque élevé d'encéphalopathie de Wernicke (Guirguis et al. 2017). Les signes et symptômes non spécifiques de la malnutrition peuvent inclure, sans s'y limiter, l'un des éléments suivants : perte d'appétit signalée, vivre seul ou sans domicile fixe, perte de poids, nausées et/ou vomissements (Arts et al. 2017, Guirguis et al. 2017).

Les critères diagnostiques de Caine et al. ont montré une sensibilité (94%) et une spécificité (99%) élevées, ainsi plusieurs auteurs (par exemple Arts et al. 2017, Guirguis et al. 2017), ainsi que la Fédération européenne des sociétés de neurologie (EFNS) (Galvin et al. 2010) recommandent fortement de les utiliser pour diagnostiquer l'encéphalopathie de Wernicke chez les patients alcooliques et non alcooliques. Ritz et al. (2021) ont constaté que 16 % des patients souffrant de troubles de l'alcoolisation "sans complications", présentaient deux critères de Caine et que la moitié d'entre eux présentaient un seul critère.

Il convient de noter que la présentation clinique peut être très différente chez les personnes atteintes d'encéphalopathie de Wernicke (Kohnke et Meek 2021). Il s'agit avant tout d'un diagnostic clinique. Les tests diagnostiques (qu'il s'agisse d'imagerie ou de laboratoire) ne doivent pas retarder l'administration de thiamine chez les personnes suspectées d'être atteintes d'encéphalopathie de Wernicke (Sinha et al. 2019, Kohnke et Meek 2021). Le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke est fréquemment administré avant la confirmation du diagnostic (Kohnke et Meek 2021). De nombreux auteurs considèrent que l'inversion des signes cliniques lors du traitement par la thiamine est le meilleur argument en faveur d'un diagnostic antemortem d'encéphalopathie de Wernicke. Chandrakumar et al. (2018) ont suggéré que l'amélioration du patient après un traitement à la thiamine était considérée comme une bonne stratégie diagnostique.

Caractéristiques de la neuro-imagerie

De nombreuses études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont généralement montré des altérations symétriques de l'intensité du signal dans les corps mammillaires, le thalamus, le fornix, le mésencéphale et la zone de substance grise périaqueducule-periventriculaire (Galvin et al., 2010 ; Sullivan et Pfefferbaum 2009, Nishimoto et al. 2017, Novo-Veleiro et al. 2021). La découverte de ces altérations à l'IRM appuie fortement le diagnostic clinique de l'encéphalopathie de Wernicke (Guirguis et al. 2017). Ces modifications du signal sont rarement observées dans les stades chroniques du syndrome de Korsakoff. Bien que l'imagerie IRM ne soit pas recommandée dans le diagnostic de

l'encéphalopathie de Wernicke, elle pourrait être utilisée pour écarter d'autres diagnostics alternatifs (Chandrakumar et al. 2019). Par exemple, des lésions du corps calleux à l'IRM doivent faire suspecter la maladie de Marchiafava-Bignami (Sinha et al. 2019).

Environ 60 % des patients présentent des lésions typiques à l'IRM (Sinha et al. 2019, Kohnke et Meek 2021). L'IRM a une sensibilité de 53 % et une spécificité de 93 % pour détecter l'encéphalopathie de Wernicke (Kohnke et Meek 2021). L'encéphalopathie de Wernicke est de loin la cause la plus fréquente de lésions des corps mammillaires chez l'homme (Arts et al. 2021). Une atrophie des corps mammillaires est fréquemment observée en IRM dans la semaine qui suit l'apparition de l'encéphalopathie (Chandrakumar et al. 2019). De même que les signes cliniques, les dommages aux zones cérébrales observés sur ces scanners varient considérablement d'une personne à l'autre (Kohnke et Meek 2021). La tomographie par densité n'est pas un test fiable pour l'encéphalopathie de Wernicke (Sinha et al. 2019). L'imagerie diagnostique ne doit pas retarder l'administration de thiamine chez les personnes suspectées d'avoir une encéphalopathie de Wernicke (Sinha et al. 2019, Kohnke et Meek 2021).

Dosage sanguin de la thiamine

Les niveaux de thiamine peuvent être mesurés à l'aide de la chromatographie liquide à haute performance (Sinha et al. 2019). Cependant, l'encéphalopathie de Wernicke ne peut pas être diagnostiquée uniquement sur la base de la concentration en thiamine, car il n'existe pas de seuil spécifique en dessous duquel tous les individus développent la maladie (Chandrakumar et al. 2019). Le dosage sanguin n'est ni sensible ni spécifique pour diagnostiquer la maladie active (Sinha et al. 2019). La majorité de la thiamine du sang étant contenue dans les globules rouges, une méthode moins courante mais plus précise consiste à détecter la thiamine monophosphorylée et déphosphorylée dans ces cellules (Sinha et al. 2019). La mesure directe du pyrophosphate de thiamine ou de la thiamine par chromatographie liquide à haute performance s'est avérée plus précise et plus robuste (Kohnke et Meek 2021). Cependant, ces tests ne sont pas disponibles dans la plupart des laboratoires cliniques et le traitement ne doit pas être retardé pour obtenir ces résultats (Kohnke et Meek 2021).

Encéphalopathie de Wernicke : défis et pièges

Jusqu'à 80 % des cas d'encéphalopathie de Wernicke ne sont pas diagnostiqués et ne sont donc pas traités (Galvin et al. 2010, Sinha et al. 2019, Chandrakumar et al. 2019, Dingwall et al. 2022). Cela est dû à des présentations cliniques variables, au chevauchement des symptômes avec d'autres troubles neurologiques, au manque de tests de laboratoire sensibles et à la faible incidence des symptômes oculomoteurs (Caine et al. 1997, Galvin et al. 2010, Dingwall et al. 2022). L'altération de l'état mental, le symptôme le plus courant de l'encéphalopathie de Wernicke, peut être confondue avec l'ivresse, le délirium de sevrage, l'encéphalopathie hépatique ou un certain nombre d'autres affections neurologiques (Pruckner et al. 2019). Les premiers signes et symptômes de l'encéphalopathie de Wernicke sont vagues et non spécifiques. Les patients signalent des nausées, des vomissements, une perte de poids et parfois une perte de mémoire (Guirguis et al. 2017). En outre, l'administration de glucose avant la thiamine peut provoquer ou exacerber l'encéphalopathie de Wernicke.

De nombreuses conditions rencontrées chez les patients souffrant de troubles liés à l'alcool peuvent imiter l'encéphalopathie de Wernicke. Les plus fréquentes sont l'intoxication alcoolique aiguë, le syndrome de sevrage alcoolique aigu ou le delirium tremens, l'encéphalopathie hépatique et les traumatismes crâniens. L'exclusion de ces pathologies comorbides peut s'avérer difficile dans la pratique clinique quotidienne (Arts et al. 2017, Kopelman 2022). Il existe des chevauchements de symptômes avec d'autres troubles induits par l'alcool tels que l'hypoglycémie aiguë, les crises d'épilepsie induites par l'alcool, les hémorragies sous-durales ou intracrâniennes induites par un traumatisme crânien, ou lorsque les crises d'épilepsie induites par l'alcool entraînent un traumatisme crânien et/ou une hypoxie cérébrale (Kopelman 2022).

Kopelman (2022) a souligné que de multiples facteurs peuvent sous-tendre l'étiologie des lésions cérébrales liées à l'alcool, comme les traumatismes crâniens récurrents et leurs complications, les crises récurrentes et l'hypoxie cérébrale, l'hypoglycémie récurrente et la toxicité hépatique chronique/cirrhose. Le tabagisme et la toxicomanie sont couramment associés à l'abus d'alcool et peuvent provoquer ou exacerber une pathologie cérébrale. D'autres conditions médicales peuvent imiter l'encéphalopathie de Wernicke, notamment les accidents vasculaires cérébraux, les surdoses de médicaments, en particulier l'utilisation non médicale de médicaments sur ordonnance, le sevrage des benzodiazépines, le délirium induit par les anticholinergiques, d'autres encéphalopathies, l'hyperammoniémie due à l'acide valproïque, les infections du système nerveux central, intoxications au CO, perturbations électrolytiques (sodium, calcium, magnésium, phosphate), perturbations endocriniennes (thyroïde, parathyroïde, pancréas, hypophyse, surrénales), crises d'épilepsie, notamment l'état de mal épileptique non convulsif, états psychiatriques, insuffisances cardiaques, rénales et hépatiques (Sinha et al. 2019).

Chez les patients atteints de troubles psychiatriques, l'encéphalopathie de Wernicke peut imiter un trouble dépressif majeur avec des caractéristiques psychotiques ou catatoniques, des troubles psychotiques ou une démence (Guirguis et al. 2017). Les cliniciens, en particulier ceux qui travaillent dans le cadre des urgences, doivent être conscients de la variabilité clinique de l'encéphalopathie de Wernicke, car la plupart des patients se présentent initialement aux urgences et le trouble reste sous-diagnostiqué (Sinha et al. 2019).

Traitement de l'encéphalopathie de Wernicke

La reconnaissance précoce de l'encéphalopathie de Wernicke est vitale, car un traitement rapide peut restaurer les fonctions cognitives et oculaires. En effet, la thiamine est relativement peu coûteuse et sûre ; une administration rapide a été rapportée pour prévenir la progression de l'encéphalopathie de Wernicke vers les déficits irréversibles du syndrome de Korsakoff (Dervaux et Laqueille 2017, Sinha et al. 2019, Smith et al. 2021). La mortalité a été considérablement réduite par l'administration aiguë de thiamine (Dingwall et al. 2022). Malheureusement, les conditions de vie et le statut socio-économique des alcooliques peuvent être responsables de l'allongement des délais de traitement (Arts et al. 2017).

Traitement à la thiamine

Le traitement primaire comprend l'administration en temps utile de thiamine. En cas de traitement efficace, dans les heures qui suivent le développement de l'encéphalopathie, une récupération complète est probable. Même après une initiation retardée du traitement pendant quelques jours, une guérison complète est toujours possible après le remplacement de la thiamine (Arts et al. 2017, Smith et al. 2021). La réponse à l'administration de thiamine sur les résultats oculaires est assez prévisible et constante. L'échec de la récupération doit alerter le médecin pour qu'il envisage d'autres diagnostics (Sinha et al. 2019).

Il n'y a pas de consensus sur la dose efficace de thiamine, la voie d'administration, la fréquence des doses quotidiennes ou la durée du traitement (Sinha et al. 2019). La recommandation traditionnelle est une dose de thiamine parentérale supérieure ou égale à 100 mg/jour (Lingford-Hughes et al. 2012). L'administration orale de thiamine est normalement insuffisante pour traiter l'encéphalopathie de Wernicke, car les patients ont besoin d'une dose quotidienne plus élevée de thiamine (Lingford-Hughes et al. 2012). Par exemple, Thomson et al. (2012) ont suggéré que les régimes comprennent de la thiamine à haute dose (≥ 500 mg) prescrite par voie intraveineuse trois fois par jour, pendant deux à trois jours initialement, avec des doses supplémentaires en fonction de la réponse clinique.

Smith et al. (2021) ont effectué une revue pour déterminer le dosage optimal de thiamine dans l'encéphalopathie de Wernicke induite par l'alcool. Six publications incluant 138 patients ont été évaluées. Les critères de diagnostic clinique variaient considérablement entre les publications. Les

doses variaient de 100 à 1500 mg de thiamine intraveineuse et jusqu'à 300 mg de thiamine IM. Tous les patients ayant reçu de la thiamine ont connu une amélioration de leurs symptômes (Smith et al. 2021). Ambrose et al. (2001) ont mené un essai en utilisant cinq schémas posologiques de thiamine allant de 5 mg à 200 mg IM administrés quotidiennement. Les patients qui ont reçu les doses les plus élevées ont connu la résolution la plus rapide des symptômes et ont démontré une meilleure acuité mentale. Les patients souffrant d'encéphalopathie hépatique peuvent présenter un risque supplémentaire d'encéphalopathie de Wernicke et doivent être traités avec de la thiamine parentérale (Caine et al. 1997). Des études de cas ultérieures ont montré que des doses de 100 à 250 mg de thiamine parentérale n'empêchaient pas le décès et que la psychose de Korsakoff se développait chez 56 à 84 % des patients lors d'un suivi ultérieur (Nishimoto et al. 2017).

L'administration parentérale à haute dose facilite également la diffusion passive de la thiamine à travers la barrière hémato-encéphalique (Sinha et al. 2019). La thiamine parentérale est capable de corriger rapidement les réserves épuisées, atteignant ainsi des niveaux plasmatiques thérapeutiques qui aident à inverser les symptômes neurologiques (Smith et al. 2021). Certaines observations ont signalé le développement de symptômes chez des patients prenant des doses élevées de thiamine orale (Chandrakumar et al. 2018). En termes d'administration parentérale, la voie intraveineuse est préférée à la voie intramusculaire. Des études pharmacocinétiques ont documenté que la demi-vie plasmatique de la thiamine est de seulement 96 minutes. Ainsi, l'administration de la thiamine deux à trois fois par jour pourrait permettre d'obtenir une meilleure biodisponibilité qu'une dose unique (Sinha et al. 2019).

Ces recommandations ne sont pas fondées sur des essais contrôlés (Sinha et al. 2019). Une revue Cochrane réalisée par Day et al. (2013) n'a identifié que deux essais contrôlés randomisés (ECR) en double aveugle sur l'administration de thiamine dans l'encéphalopathie de Wernicke, de qualité adéquate. L'examen a conclu que les données des études cliniques disponibles étaient insuffisantes pour recommander un schéma thérapeutique optimal que les cliniciens pourraient utiliser pour le traitement ou la prophylaxie chez les patients atteints de trouble de l'usage d'alcool (Chandrakumar et al. 2019). Récemment, Dingwall et al. (2022) ont mené deux essais contrôlés randomisés en double aveugle et en groupes parallèles pour déterminer la dose optimale de thiamine nécessaire chez les patients asymptomatiques mais " à risque " de mésusage de l'alcool (antécédents de forte consommation d'alcool au cours des trois derniers mois avec risque nutritionnel mais sans symptômes neurologiques), et chez les patients symptomatiques de mésusage de l'alcool avec encéphalopathie de Wernicke (deux signes cliniques ou plus d'anomalies oculomotrices, ataxie, confusion ou risque nutritionnel). Il n'y avait pas de bénéfice clair de la thiamine à haute dose par rapport à des doses intermédiaires ou plus faibles, sur les intervalles de temps examinés dans le traitement et la prévention des anomalies cognitives et neurologiques liées à l'encéphalopathie de Wernicke (Dingwall et al. 2022). Les auteurs ont conclu que si elle était reproduite dans d'autres essais randomisés, une telle constatation pourrait modifier les recommandations cliniques (Dingwall et al. 2022).

Une revue de la littérature a indiqué qu'il était raisonnable de considérer qu'un minimum de 72 heures de traitement avec une dose élevée était susceptible d'aboutir à une résolution complète des symptômes (Smith et al. 2020). Si les patients continuent à boire de l'alcool, une supplémentation prophylactique en thiamine doit être administrée indéfiniment.

La thiamine parentérale est sous-utilisée chez les patients souffrant de troubles de l'usage d'alcool et présentant des facteurs de risque d'encéphalopathie de Wernicke. Une formation est nécessaire pour améliorer la prescription de thiamine et l'évaluation des facteurs de risque de l'encéphalopathie de Wernicke dans cette population.

L'hypomagnésémie est également fréquente chez les patients alcooliques et peut contribuer au développement de l'encéphalopathie de Wernicke, car la thiamine nécessite du magnésium comme cofacteur (Guirguis et al. 2017). En présence d'une hypomagnésémie, les patients chez qui l'on soupçonne une encéphalopathie de Wernicke peuvent ne pas répondre à la thiamine parentérale. Ainsi,

ceux qui présentent un risque potentiel devraient faire vérifier leur taux de magnésium et être supplémentés par voie orale ou parentérale (Lingford-Hughes et al. 2012, Guirguis et al. 2017, Sinha et al. 2019).

Prophylaxie

La substitution de la thiamine parentérale chez les personnes suspectées d'encéphalopathie de Wernicke est un régime de traitement bien établi, mais les directives disponibles sont très variables (Arts et al. 2017). L'utilisation de la thiamine en prophylaxie est répandue au niveau international. De nombreux hôpitaux ont recours à l'administration de thiamine à titre prophylactique pour les patients souffrant de troubles de la consommation d'alcool (Kohnke et Meek 2021). Lorsqu'un cas suspect d'encéphalopathie de Wernicke se voit administrer du glucose, il est recommandé d'administrer une perfusion de thiamine avant ou conjointement à la charge en glucose afin de prévenir l'exacerbation des symptômes (Chandrakumar et al. 2018, Sinha et al. 2019). Sinha et al. (2019) ont suggéré que l'administration orale de 100 mg de thiamine, trois fois par jour, peut être réservée au traitement prophylactique des patients présentant une faible suspicion clinique. Ceci est basé sur la pratique clinique standard, car il n'existe pas de preuves suffisantes dans la littérature pour soutenir cette recommandation. Des essais de substitution de la thiamine contre placebo dans le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke suspectée sont nécessaires, mais seraient contraires à l'éthique selon les normes modernes (Pruckner et al. 2019).

Recommandations nationales normalisées

Pruckner et al. (2019) ont effectué une revue de 14 directives de traitement pour les patients souffrant de troubles de l'usage de l'alcool afin d'identifier des recommandations pour l'utilisation de la thiamine, y compris les recommandations de l'American Psychiatric Association (APA, 2006, 2018), de l'American Society of Addiction Medicine (ASAM), de l'Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB, 2013), de la British Association for Psychopharmacology (BAP), de la Société française d'alcoologie (2015), de la Société italienne d'alcoologie, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2010, 2011), la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA, 2015), la Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), les German Guidelines for Austria, Allemagne et de la Suisse, la Fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique (WFSBP, 2016), les Lignes directrices du Programme d'action pour combler les lacunes en santé mentale (WHO mhGAP, 2012) de l'Organisation mondiale de la santé, et le ministère de la Santé et du Vieillessement du gouvernement australien (AGDHA). Pruckner et al. (2019) ont conclu que, bien que les modalités et les indications spécifiques varient considérablement, le traitement à forte dose de thiamine parentérale en plusieurs doses quotidiennes doit être considéré comme une procédure de pointe.

Les recommandations les plus détaillées étaient celles du BAP et de l'AGDHA. Le BAP "Guidelines for the Pharmacological Management of Substance Abuse" recommande l'administration de thiamine par voie orale (> 300 mg/jour) chez les gros buveurs en bonne santé et sans complication pendant le sevrage. Pour les patients présentant un risque élevé de développer une encéphalopathie de Wernicke, la thiamine doit être administrée par voie IV ou IM pendant 3 à 5 jours ou jusqu'à ce que l'on ne constate plus d'amélioration (Lingford-Hughes et al. 2012). Si l'encéphalopathie de Wernicke est suspectée ou établie, le schéma thérapeutique doit être le suivant : > 500 mg de thiamine par voie IV ou IM trois fois par jour pendant 3 à 5 jours, suivis de 250 mg de thiamine administrés par voie parentérale une fois par jour pendant encore 3 à 5 jours minimum (Lingford-Hughes et al. 2012).

Peu d'informations sur le traitement par la thiamine ont été fournies par l'APA, l'ASAM, l'ÖGPB (2013), la Société française d'alcoologie, le NICE, la SAMHSA et l'OMS mhGAP (2012).

Profil de sécurité de la thiamine

La thiamine est très bien tolérée, quelle que soit la voie d'administration ou la posologie (Sinha et al.

2019). Les effets indésirables de la thiamine sont rares. Thomson et al. (2019) ont examiné les données précédemment publiées sur les effets indésirables de la thiamine parentérale dans le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke. Ils ont retrouvé 10 réactions anaphylactiques sur 5 431 235 - 6 651 947 patients-jours de traitement. Ils ont conclu que le rapport risque-bénéfice de l'administration est favorable étant donné la gravité potentielle des lésions cérébrales dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff. Un prurit et une irritation locale peuvent survenir (Chandrakumar et al. 2018).

Le syndrome de Korsakoff.

Korsakoff a décrit ce syndrome entre 1887 et 1891. Selon Arts et al. (2017), le syndrome de Korsakoff est un syndrome résiduel chez les patients qui ont souffert d'une encéphalopathie de Wernicke mais qui n'ont pas reçu un traitement immédiat et adéquat avec une thérapie de remplacement de la thiamine.

Caractéristiques cliniques

Le syndrome de Korsakoff se caractérise par des troubles de la mémoire, en particulier de la mémoire épisodique, une cognition désordonnée, un dysfonctionnement exécutif, une confabulation, une désorientation, une apathie, un affect aplati, un manque de perception de la maladie, dans un contexte d'abus d'alcool et de malnutrition. Ces symptômes sont chroniques et peuvent être irréversibles (Kohnke et Meek 2021). Les déficiences cognitives peuvent avoir un impact important sur la vie quotidienne du patient, et les troubles de la mémoire peuvent avoir un impact considérable sur le sentiment de soi et d'identité.

Les troubles de la mémoire, caractéristique essentielle du syndrome de Korsakoff, concernent principalement la mémoire déclarative. Au sein de ce domaine, la mémoire épisodique - des événements explicitement mémorisés, vécus personnellement et spécifiques au temps et au lieu - et la mémoire sémantique (liée aux faits) sont toutes deux affectées (Arts et al. 2017). Dans chaque sous-domaine, on observe des déficits importants de la mémoire antérograde et rétrograde. Les patients sont incapables d'acquérir de nouvelles informations (Smits et al. 2022). L'intelligence globale, l'attention, la mémoire immédiate et la mémoire implicite ou procédurale restent généralement intactes (Gerridzen et al. 2017). Segobin et Pitel (2021) ont mis en évidence le rôle central de la perte neuronale au sein du thalamus, notamment des noyaux thalamiques antérieurs, dans l'amnésie associée aux troubles de l'usage de l'alcool et au syndrome de Korsakoff.

Le syndrome de Korsakoff se caractérise également par des troubles comportementaux et affectifs (Arts et al. 2017).

Parmi ceux-ci, l'apathie est un symptôme caractéristique et fondamental, l'affect émoussé ou détaché, l'irritabilité, la sur-réaction émotionnelle et la confabulation (Arts et al. 2017, Gerridzen et al. 2017). La confabulation désigne l'émergence de souvenirs d'expériences et d'événements dont le lieu et le moment sont incorrects, ou qui n'ont jamais eu lieu (Rensen et al. 2021, Oudman et al. 2021b). Les patients peuvent fabriquer des histoires dans le cadre d'une conscience claire. Les confabulations peuvent être spontanées ou provoquées. Rensen et al. (2021) ont validé la Nijmegen-Venray Confabulation List (NVCL), une échelle d'observation permettant de quantifier les confabulations spontanées et provoquées chez les patients atteints du syndrome de Korsakoff. La NVCL comprend quatre facteurs : les confabulations provoquées, les confabulations spontanées, la sévérité des confabulations spontanées et la distorsion du sens de la réalité (Rensen et al. 2021).

Il n'existe pas de critères diagnostiques clairs pour le syndrome de Korsakoff ; il est souvent utilisé de manière interchangeable avec la démence liée à l'alcool (DLA) (Gerridzen et al. 2017, Arts et al. 2021). Arts et al. 2017 ont suggéré certains critères cliniques spécifiques au syndrome de Korsakoff, notamment : 1) une gravité minimale du dysfonctionnement de la mémoire, exprimée par des scores seuils fondés sur des données probantes pour les tests de mémoire (tels que le California Verbal

Learning Test ou le Rivermead Behavioral Memory Test) ; 2) des preuves in vivo de la pathologie de l'encéphalopathie de Wernicke, qu'elles soient cliniques (par exemple, les critères opérationnels de Caine et al. 1), neuroradiologiques (par exemple, IRM) ou des rapports de laboratoire (thiamine sérique très basse) et 3) une série de critères d'exclusion (Arts et al. 2017).

Neuroimagerie

La littérature actuelle en neuro-imagerie concernant le syndrome de Korsakoff montre clairement des lésions au niveau du thalamus, des corps mammillaires et de l'hippocampe (Sullivan et Pfefferbaum 2009, Segobin et Pitel 2021, Kopelman 2022). Dans une population de patients présentant des troubles de l'usage de l'alcool, en comparant ceux avec ou sans syndrome de Korsakoff, Segobin et Pitel (2021) ont montré une perte de matière grise bilatérale significativement plus importante dans les thalamis et les corps mammillaires au sein du groupe de patients présentant un syndrome de Korsakoff. On a observé que le fornix et le cingulum, qui ont tous deux des connexions directes avec le thalamus et l'hippocampe, présentent une augmentation des faisceaux de matière blanche. Ainsi, l'altération de l'intégrité microstructurale semble être plus grave dans le syndrome de Korsakoff (Sullivan et Pfefferbaum 2009, Segobin et Pitel 2021).

Traitement du syndrome de Korsakoff

Plusieurs auteurs ont affirmé que les patients atteints du syndrome de Korsakoff peuvent s'améliorer au fil des semaines, des mois ou des années s'ils sont traités de manière adéquate avec de la thiamine et s'ils s'abstiennent de consommer de l'alcool (Arts et al. 2017, Kopelman 2022, Dingwall et al. 2022). À ce jour, aucun traitement pharmacologique efficace pour le syndrome de Korsakoff, hormis la thiamine, n'est disponible.

Le traitement du syndrome de Korsakoff repose sur la réhabilitation cognitive, notamment les techniques de compensation de la mémoire, et les interventions basées sur l'apprentissage sans erreur (Arts et al. 2017). Les techniques de compensation de la mémoire telles que l'utilisation d'agendas, de cartes mémoire, de téléphones smartphones et de montres connectées sont prometteuses. Six études sur l'utilisation de technologies d'assistance traditionnelles et numériques ont fourni des preuves que ces techniques de compensation de la mémoire peuvent être utiles dans le syndrome de Korsakoff, améliorant l'autonomie dans la vie quotidienne (Oudman et al. 2015, Rensen et al. 2017, Smits et al. 2022). Arts et al. (2017) ont suggéré que ces techniques sont utiles si 1) les objectifs formulés sont restreints 2) un temps suffisant est disponible pour guider le patient et 3) l'utilisation de ces technologies est intégrée de manière holistique ou combinée à des techniques d'apprentissage élaborées, y compris des techniques de compensation de la mémoire et des interventions basées sur l'apprentissage sans erreur. Les patients atteints du syndrome de Korsakoff et de troubles somatiques ou psychiatriques comorbides devraient recevoir des soins intégrés basés sur un diagnostic multidimensionnel et multidisciplinaire précis dans lequel les infirmières jouent un rôle prépondérant.

Conclusions

Le syndrome de Wernicke-Korsakoff est une complication de la carence en thiamine (vitamine B1) qui nécessite un diagnostic et un traitement urgents afin de prévenir des complications graves et potentiellement mortelles. Le diagnostic recommandé est clinique, nécessitant deux des éléments suivants : 1) une carence alimentaire, 2) des symptômes oculaires, 3) un dysfonctionnement cérébelleux et 4) soit une altération de l'état mental, soit un léger trouble de la mémoire. La thiamine parentérale est un traitement sûr et efficace. L'encéphalopathie de Wernicke est facilement réversible si elle est traitée dans les 48 à 72 heures suivant l'apparition des symptômes.

Une encéphalopathie de Wernicke non traitée peut entraîner un coma ou, plus rarement, la mort. Elle peut également conduire au syndrome de Korsakoff, qui est chronique et peut être irréversible. Caractérisé par des troubles de la mémoire antérograde et rétrograde, un dysfonctionnement exécutif, une confabulation, une apathie, des troubles affectifs et socio-cognitifs, c'est un syndrome très débilitant. La réhabilitation cognitive, incluant des techniques de compensation de la mémoire, ainsi que la supplémentation en thiamine à long terme, sont actuellement reconnues dans le

Références

Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people : preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25:112-6. <https://doi:10.1111/j.1530-0277.2001.tb02134.x>

Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP. Korsakoff's syndrome : a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2875-2890. <https://doi : 10.2147/NDT.S130078>.

Arts NJM, Pitel AL, Kessels RPC. The contribution of mamillary body damage to Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2021;180:455-75. <https://doi: 10.1016/B978-0-12-820107-7.00029-X>.

Bruijnen CJWH, Walvoort SJW, Dijkstra BAG, de Jong CAJ, Kessels RPC. L'évolution des performances cognitives au cours d'un traitement hospitalier chez des patients souffrant de troubles de l'usage de l'alcool sans troubles neurocognitifs, avec des troubles légers ou majeurs. *Alcool.* 2021;56(1):89-100. <https://doi : 10.1093/alcalc/agaal00>.

Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Critères opérationnels pour la classification des alcooliques chroniques : identification de l'encéphalopathie de Wernicke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:51-60.

Chandrakumar A, Bhardwaj A, 't Jong GW. Revue des troubles liés à la carence en thiamine : Encéphalopathie de Wernicke et psychose de Korsakoff. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2018;30(2):153-62. <https://doi : 10.1515/jbcpp-2018-0075>.

Dervaux A, Laqueille X. Traitement à la thiamine (vitamine B1) chez les patients alcoolodépendants. *Presse Med.* 2017;46(2 Pt 1):165-71. <https://doi : 10.1016/j.lpm.2016.07.025>

Day E, Bentham PW, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine pour la prévention et le traitement du syndrome de Wernicke-Korsakoff chez les personnes qui abusent de l'alcool. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 1;7:CD004033. <https://doi : 10.1002/14651858.CD004033.pub3>.

Dingwall KM, Delima JF, Binks P, Batey R, Bowden SC. Quelle est la dose optimale de thiamine pour traiter ou prévenir l'encéphalopathie de Wernicke ou le syndrome de Wernicke-Korsakoff ? Résultats d'un essai contrôlé randomisé. *Alcohol Clin Exp Res.* 2022;46(6):1133-47. <https://doi : 10.1111/acer.14843>.

Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA ; EFNS. Lignes directrices de l'EFNS pour le diagnostic, la thérapie et la prévention de l'encéphalopathie de Wernicke. *Eur J Neurol.* 2010;17:1408-18.

Gerridzen IJ, Moerman-van den Brink WG, Depla MF, Verschuur EM, Veenhuizen RB, van der Wouden JC, et al. Prévalence et gravité des symptômes comportementaux chez les patients atteints du syndrome de Korsakoff et d'autres troubles cognitifs liés à l'alcool : une étude systématique. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(3):256-73. <https://doi : 10.1002/gps.4636>.

Guirguis M, Manning S, Chavez M, Nelson J, Baronia R, Bobba S, et al. Les patients hospitalisés en psychiatrie qui risquent de développer une encéphalopathie de Wernicke sont-ils identifiés et traités de manière adéquate ? *Prim Care Companion CNS Disord.* 2017;19(6):17m02179. <https://doi : 10.4088/PCC.17m02179>.

Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find : The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. *Ann Clin Biochem.* 2021;58(1):38-46. <https://doi : 10.1177/0004563220939604>.

- Kopelman MD. Qu'est-ce que le syndrome de Korsakoff ? - un article en hommage au professeur Alwyn Lishman. *Cogn Neuropsychiatry*. 2022;27(4):296-313.
- Lin S, Leppla IE, Yan H, Probert JM, Randhawa PA, Leoutsakos JS, et al. Prevalence and improvement of Caine-positive Wernicke-Korsakoff syndrome in psychiatric inpatient admissions. *Psychosomatique*. 2020;61(1):31-8. [https://doi : 10.1016/j.psym.2019.08.002](https://doi.org/10.1016/j.psym.2019.08.002).
- Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ ; British Association for Psychopharmacology, Expert Reviewers Group. Lignes directrices actualisées de la BAP : lignes directrices fondées sur des données probantes pour la gestion pharmacologique de l'abus de substances, de l'usage nocif, de la dépendance et de la comorbidité : recommandations de la BAP. *J Psychopharmacol*. 2012;26(7):899-952. [https://doi : 10.1177/0269881112444324](https://doi.org/10.1177/0269881112444324).
- Nishimoto A, Usery J, Winton JC, Twilla J. High-dose parenteral thiamine in treatment of Wernicke's encephalopathy : case series and review of the literature. *In Vivo*. 2017;31(1):121-4.
- Novo-Veleiro I, Herrera-Flores J, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga R, Fernández-Solá J, et al. Alcoholic liver disease among patients with Wernicke encephalopathy : a multicenter observational study. *Drug Alcohol Depend*. 2022;230:109186. [https://doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.109186](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109186).
- Nutt D, Hayes A, Fonville L, Zafar R, Palmer EOC, Paterson L, Lingford-Hughes A. L'alcool et le cerveau. *Nutriments*. 2021;13(11):3938. [https://doi : 10.3390/nu13113938](https://doi.org/10.3390/nu13113938).
- Oudman E, Nijboer TCW, Postma A, Wijnia JW, Van der Stigchel S. Apprentissage procédural et réhabilitation de la mémoire dans le syndrome de Korsakoff - une revue de la littérature. *Neuropsychol Rev*. 2015 ; 25(2):134-48.
- Oudman E. Encéphalopathie de Wernicke chez les patients atteints de dépression : A systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(10):569-72. [https://doi : 10.1111/pcn.13113](https://doi.org/10.1111/pcn.13113).
- Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam MJ, Postma A. Wernicke Encephalopathy in schizophrenia : a systematic review. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2021a;25(3):233-7. [https://doi: 10.1080/13651501.2020.1819333](https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1819333).
- Oudman E, Rensen Y, Kessels RPC. Confabulations dans le syndrome de Korsakoff alcoolique post-aigu et chronique : une étude transversale menée dans deux centres. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2021b:1-5. [https://doi : 10.1080/13651501.2021.1906907](https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1906907).
- Pruckner N, Baumgartner J, Hinterbuchinger B, Glahn A, Vyssoki S, Vyssoki B. Thiamine Substitution in Alcohol Use Disorder : Une revue narrative des lignes directrices médicales. *Eur Addict Res*. 2019;25(3):103-10. [https://doi : 10.1159/000499039](https://doi.org/10.1159/000499039).
- Rensen YCM, Oudman E, Oosterman JM, Kessels RPC. Confabulations dans le syndrome de Korsakoff alcoolique : A Factor Analysis of the Nijmegen-Venray Confabulation List. *Évaluation*. 2021;28(6):1545-55. [https://doi : 10.1177/1073191119899476](https://doi.org/10.1177/1073191119899476).
- Ritz L, Laniepe A, Cabé N, Lannuzel C, Boudehent C, Urso L, et al. Early Identification of Alcohol Use Disorder Patients at Risk of Developing Korsakoff's Syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*. 2021;45(3):587-95. [https://doi : 10.1111/acer.14548](https://doi.org/10.1111/acer.14548).

- Segobin S, Pitel AL. La spécificité des altérations thalamiques dans le syndrome de Korsakoff : implications pour l'étude de l'amnésie. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;130:292-300. [https://doi : 10.1016/j.neubiorev.2021.07.037](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.037).
- Sinha S, Kataria A, Kolla BP, Thusius N, Loukianova LL. Encéphalopathie de Wernicke - Perles cliniques. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(6):1065-72. [https://doi : 10.1016/j.mayocp.2019.02.018](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.018).
- Smith H, McCoy M, Varughese K, Reinert JP. Dosage de la thiamine pour le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke induite par l'alcool : une revue de la littérature. *J Pharm Technol.* 2021;37(2):107-13. [https://doi : 10.1177/8755122520962859](https://doi.org/10.1177/8755122520962859).
- Smits S, Oudman E, Altgassen M, Postma A. Smartwatch reminders are as effective as verbal reminders in patients with Korsakoff's syndrome : three case studies. *Neurocase.* 2022;28(1):48-62. [https://doi: 10.1080/13554794.2021.2024237](https://doi.org/10.1080/13554794.2021.2024237).
- Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcool.* 2009;44(2):155-65. [https://doi : 10.1093/alcalc/agn103](https://doi.org/10.1093/alcalc/agn103).
- Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. L'évolution et le traitement du syndrome de Korsakoff : loin des yeux, loin du cœur ? *Neuropsychol Rev.* 2012;22(2):81-92. [https://doi : 10.1007/s11065-012-9196-z](https://doi.org/10.1007/s11065-012-9196-z).
- Thomson A, Guerrini I, Marshall EJ. Incidence des effets indésirables de la thiamine parentérale dans le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke, et recommandations. *Alcool.* 2019;54(6):609-14. [https://doi : 10.1093/alcalc/agy091](https://doi.org/10.1093/alcalc/agy091).

Fiche réalisée par

Alain Dervaux, MD, PhD^{1,2,3} , Lisa Blecha, MD^{2,3} , Amine Benyamina, MD, PhD^{2,3}

1. Établissement public de santé mentale Barthélémy Durand, Étampes, 91150, France.
2. Université Paris-Saclay, Centre Hospitalier Kremlin-Bicêtre, 94270, France.
3. Laboratoire de recherche PSYCOMADD, Centre Hospitalier Paul Brousse, Villejuif, 94800, France.
4. Service Addictologie, Hôpital Paul Brousse. 12 Avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, Fran

