



MISE AU POINT

Thiamine et atteintes cérébrales liées à l'alcool : une mise au point

Laurent Coulbault^{1,2,3}, Virgile Clergue-Duval^{4,5,6}, Nicolas Cabé^{1,3,7}, Shailendra Segobin^{1,3}, Florence Vorspan^{4,5,6,8}, Anne-Lise Pitel^{1,3,*}

¹ Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

² Service de Biochimie, Institut Territorial de Biologie Santé, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France

³ FHU Améliorer le Pronostic Des Troubles Addictifs et Mentaux Par Une Médecine Personnalisée (A2M2P), 14074 Caen, France

⁴ Inserm UMRS-1144 Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie, Université Paris Cité, 75006 Paris, France

⁵ Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, Site Lariboisière Fernand-Widal, GHU APHP Nord-Université Paris Cité, APHP, 75010 Paris, France

⁶ FHU Network of Research in Substance Use Disorders (NOR-SUD), 75006 Paris, France

⁷ Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France

⁸ UFR de Médecine, Université Paris Cité, 75006 Paris, France

* Correspondance : Pr Anne Lise Pitel, INSERM, PhIND, Cyceron, 14000 Caen, France, anne-lise.pitel@unicaen.fr

Résumé : La thiamine, ou vitamine B1, est une vitamine essentielle pour le métabolisme cellulaire. Dans certaines circonstances, en particulier lors de consommations importantes et chroniques d'alcool, ou lors de sevrages brutaux, la carence profonde en thiamine peut entraîner le développement d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Si elle est mal diagnostiquée et/ou prise en charge, elle peut aboutir au décès du patient, ou engendrer des séquelles neurologiques appelées syndrome de Korsakoff. Cette pathologie très invalidante est caractérisée par une atteinte irréversible de la mémoire antérograde, c'est-à-dire la capacité à acquérir de nouveaux souvenirs. Dans cet article, nous ferons une mise au point permettant de préciser les rôles cellulaires de la thiamine ainsi que les mécanismes impliqués dans le développement des atteintes cérébrales observées en particulier chez les patients présentant un trouble d'usage d'alcool. Nous préciserons également les facteurs génétiques potentiellement impliqués, et nous aborderons les facteurs favorisant l'installation du déficit en thiamine. Nous évoquerons enfin les biomarqueurs existants dans l'évaluation du statut en thiamine chez ces patients. Ces éléments éclairent la nécessité d'une prescription systématique de thiamine chez les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool, notamment durant le sevrage.

Mots-clés : Thiamine; vitamine B1; alcool; troubles d'usage d'alcool; sevrage; syndrome de Korsakoff; encéphalopathie de Gayet-Wernicke

Abstract : Thiamine, or vitamin B1, is an essential vitamin for cellular metabolism. In certain circumstances, particularly in the case of chronic heavy alcohol consumption or abrupt alcohol withdrawal, severe thiamine deficiency can lead to the development of Gayet-Wernicke encephalopathy. If misdiagnosed and/or mismanaged, this can lead to death, or to neurological sequelae known as Korsakoff's syndrome. This highly disabling pathology is characterized by irreversible impairment of anterograde memory, i.e. the ability to acquire new memories. In this article, we will clarify the cellular roles of thiamine and the mechanisms involved in the development of the brain damage observed in particular in patients with alcohol use disorders. We will also identify the genetic factors most likely to be involved, and look at the factors favoring the onset of thiamine deficiency. Finally, we'll look at existing biomarkers for assessing thiamine status in these patients. These elements highlight the need for systematic thiamine prescription in patients with alcohol use disorders, particularly during withdrawal.

Key-words : Thiamin; vitamin B1; alcohol; alcohol use disorders; alcohol withdrawal; Wernicke-Korsakoff syndrome

1. INTRODUCTION

La thiamine, ou vitamine B1, est une vitamine essentielle pour le métabolisme énergétique. Sa carence peut favoriser le développement du béri-béri, de neuropathies, ou d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke, qui si elle est mal diagnostiquée et/ou prise en charge, peut entraîner le décès ou des séquelles neurologiques graves appelées syndrome de Korsakoff. Au stade aigu de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, les symptômes observés (confusion, nystagmus, ataxie, ophtalmoplégie) restent réversibles sous réserve d'administrer la thiamine en urgence, et en utilisant la posologie adaptée ainsi que la voie d'administration adéquate [1, 2]. Bien que des progrès aient été réalisés ces vingt dernières années, des efforts restent à faire afin d'améliorer, d'une part la prévention de ces troubles chez les patients à risque, en particulier dans le trouble de l'usage d'alcool (TUAL), et d'autre part leur prise en charge étant donné la gravité du syndrome de Korsakoff et ses répercussions en termes de santé publique. Dans cette revue, nous décrirons les principaux rôles de la thiamine dans le métabolisme, les mécanismes décrits dans le développement des atteintes cérébrales observées chez les patients présentant un TUAL, les facteurs génétiques potentiellement impliqués, et les mécanismes d'installation du déficit en thiamine. Nous évoquerons enfin les biomarqueurs actuellement utilisés, ainsi que leur pertinence, pour évaluer le statut en thiamine.

2. LA THIAMINE : UNE VITAMINE ESSENTIELLE POUR LE METABOLISME ENERGETIQUE

La thiamine est indispensable pour différentes fonctions métaboliques, en particulier pour la production d'ATP intracellulaire, par son implication dans la dégradation du pyruvate issu de la glycolyse et dans le cycle de Krebs. Elle est également impliquée dans la voie des pentoses phosphates et le métabolisme des acides aminés ramifiés [3].

2.1. Métabolisme

Pour l'ensemble de l'organisme, les réserves tissulaires sont faibles et permettraient un fonctionnement du métabolisme pour environ 3 semaines dans des conditions physiologiques normales [4]. Les besoins journaliers en thiamine chez l'adulte sont d'environ 1.1 mg/jour pour les femmes et 1.2 mg/jour pour les hommes [5]. Cette vitamine est présente dans l'alimentation sous forme de thiamine libre ou phosphorylée, cette dernière forme pouvant être déphosphorylée par des phosphatases. Il faut noter que l'absorption de la thiamine peut être perturbée par la présence de facteurs anti-thiamine dans certains aliments (dégradation par une thiaminase présente dans les poissons crus et crustacés, ou par les polyhydroxyphénols présents dans le café, thé, noix de betel, chou de Bruxelles, chou rouge, myrtilles, cassis) [6]. La thiamine libre traverse les membranes grâce à des transporteurs transmembranaires, les Thiamine Transporter ThTR-1 et ThTR-2 qui sont codés par les gènes SLC19A2 et SLC19A3. Dans la cellule, la thiamine est phosphorylée par la thiamine pyrophosphokinase (TPK) pour former de la thiamine diphosphate ThDP (également appelée thiamine pyrophosphate TPP). Cette étape est cruciale pour l'activité biologique de la vitamine B1, la ThDP correspondant à la forme active. Environ 80 à 90% de la thiamine est présente sous forme de ThDP dans le sang total et les tissus, en particulier le tissu nerveux. Il existe également une forme monophosphate (thiamine monophosphate ThMP) qui représente environ 5 à 10% des formes intracellulaires, et qui se forme à partir de la ThDP [7]. Pour la plupart des tissus, la ThDP représente donc la principale forme intracellulaire qui va pouvoir pénétrer dans la mitochondrie par un autre transporteur codé par le gène SLC25A19 et servir de cofacteur pour des enzymes mitochondriales [8].

2.2. Rôles physiologiques

La ThDP est un cofacteur en particulier pour la pyruvate déshydrogénase, enzyme essentielle pour la transformation du pyruvate, issu de la dégradation du glucose par la glycolyse, en acétyl-CoA. Une carence profonde en thiamine sera responsable d'un défaut d'utilisation du pyruvate qui sera ensuite transformé en lactate dans la cellule. La ThDP est aussi impliquée comme cofacteur de l'alpha

cétoglutarate déshydrogénase, enzyme du cycle de Krebs impliqué dans la formation de cofacteurs réduits utilisés par la chaîne respiratoire et pour la production d'ATP [5]. Ainsi la thiamine est un cofacteur central dans la production énergétique mitochondriale ce qui contribue à maintenir le potentiel de membrane mitochondrial, l'homéostasie calcique intracellulaire, et éviter une détérioration de la fonction mitochondriale qui favoriserait le relargage de facteurs pro-apoptotiques.

La ThDP est également un cofacteur des transcétolases impliquées dans la voie des pentoses phosphates. Les transcétolases catalysent des réactions réversibles et permettent de former du glycéraldéhyde-3-phosphate utilisé par la glycolyse, ainsi que des sucres à 6 carbones utilisés par la glucose-6 phosphate déshydrogénase (G6PDH) durant la phase oxydative, pour la production de NADPH,H⁺. Le NADPH,H⁺ permet de régénérer le glutathion qui intervient dans la protection cellulaire en neutralisant en partie des espèces chimiques radicalaires dérivées de l'oxygène, responsables des effets délétères du stress oxydatif. La phase oxydative de la voie des pentoses phosphates permet également de produire des pentoses utilisés dans la synthèse des acides nucléiques, et les cofacteurs réduits contribuent à la biosynthèse de différents lipides [5, 9].

Ces différents rôles font que la carence en thiamine aura des répercussions importantes en termes de production d'ATP pour les tissus utilisant essentiellement le glucose comme substrat énergétique, en particulier le cerveau, mais également dans la neutralisation du stress oxydatif. Il faut noter que d'autres dérivés phosphorylés de la thiamine ont également été décrits, tels que la thiamine triphosphate et l'adénosyl thiamine diphosphate, et pourraient être impliqués dans différents mécanismes cellulaires, comme par exemple la libération de neurotransmetteurs dans le cerveau, mais également dans d'autres fonctions cellulaires [10].

3. CONSEQUENCES D'UNE CARENCE EN THIAMINE

La physiopathologie de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (en phase aiguë) et du syndrome de Korsakoff (atteinte chronique) est complexe et notamment caractérisée par une atteinte sélective de certaines structures cérébrales, en particulier au niveau du diencéphale. Alors que les mécanismes qui expliquent cette atteinte sélective restent mal connus, l'utilisation de modèles expérimentaux animaux de carence en thiamine a permis une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans les lésions observées.

3.1. Modèle animal d'appauvrissement en thiamine

En administrant un régime alimentaire pauvre en thiamine à des souris, il a pu être montré une atteinte de la neurogenèse hippocampique à court terme, tandis que des atteintes cholinergiques sont observées dans le cortex et l'hippocampe au bout de 30 jours [11, 12]. La carence en thiamine est en particulier responsable de la perte de neurones cholinergiques tandis que les neurones GABAergiques semblent préservés [13]. La synthèse d'acétylcholine nécessitant de l'ATP, cela pourrait expliquer - au moins en partie - l'importance de la thiamine pour le métabolisme des neurones cholinergiques. Il faut noter que l'augmentation de la production de radicaux libres a également été retrouvée dans des modèles de déficit en thiamine [14, 15], ce qui pourrait concourir à accentuer la carence tissulaire en thiamine et à favoriser le développement des lésions cérébrales. Des déficits de mémoire spatiale ainsi que des changements comportementaux sont observés chez les animaux avec ce type de modèle expérimental [12, 13].

3.2. Modèles expérimentaux utilisant des inhibiteurs métaboliques

L'administration aiguë de pyrithiamine chez la souris est un autre modèle expérimental d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke qui est communément employé [16–19]. La pyrithiamine est un analogue synthétique de la thiamine qui peut traverser la barrière hémato-encéphalique et qui, du fait de son activité d'inhibiteur compétitif, va limiter le transport transmembranaire de thiamine, et perturber l'activité de la TPK ainsi que l'activité des enzymes utilisant la thiamine comme cofacteur [20]. L'utilisation de ces modèles montre la



présence de lésions cérébrales, ainsi que des déficits cognitifs, assez proches de ceux observés dans l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke chez l'humain [21]. En particulier, une perte de neurones cholinergiques est observée dans l'hippocampe chez l'animal, ce qui pourrait être en rapport avec des besoins énergétiques plus importants de ces neurones particulièrement sensibles à la déplétion en ATP, et avec l'excitotoxicité relayée par le glutamate secondaire à la dysfonction mitochondriale [11, 21].

Dans des modèles expérimentaux associant un appauvrissement des apports en thiamine et l'administration de pyrithiamine, plusieurs auteurs ont mis en évidence une altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), montrant ainsi le rôle déterminant de la thiamine dans le maintien de son intégrité [22–24]. En utilisant un même modèle expérimental, un travail récent semble également montrer une hétérogénéité des altérations de la BHE au niveau central, ce qui pourrait être un élément expliquant au moins en partie l'atteinte sélective observée dans certaines régions cérébrales en cas de carence profonde en thiamine [25].

Dans des modèles cellulaires, l'inhibition métabolique des transcétolases par l'oxythiamine, un autre inhibiteur compétitif proche de la pyrithiamine, a un impact sur l'expression des protéines cellulaires et favorise l'apoptose [26]. Cet effet apoptotique et la mort des cellules neuronales sont également montrés dans d'autres travaux [27, 28]. Les effets délétères observés au cours de la carence en thiamine pourraient ainsi être en partie dus à un défaut d'activité des transcétolases.

En utilisant de la pyrithiamine sur un modèle expérimental de cultures organotypiques exposées à l'alcool, il a été montré que la carence en thiamine est seule responsable des lésions observées dans le tissu nerveux. Alors qu'aucune lésion n'était observée avec l'alcool seul, les lésions étaient toutefois exacerbées dans la condition mimant un sevrage d'alcool, cet effet diminuant avec l'ajout de thiamine [29]. Bien que cette dernière étude présente des limites et ne permette pas d'exclure une éventuelle toxicité directe de l'alcool *in vivo*, la carence en thiamine semble apparaître comme le facteur clef du développement des lésions cérébrales, le sevrage en alcool constituant un facteur de vulnérabilité.

3.3. Synthèse des mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes décrits impliquent ainsi 1) une diminution de la disponibilité de la thiamine avec une exacerbation des besoins, 2) une perturbation de la synthèse de la forme active ThDP, ce qui va engendrer une perturbation de la production d'ATP par la phosphorylation oxydative mitochondriale engendrant la synthèse d'acide lactique intracellulaire ainsi qu'une moindre activité de la voie des pentoses phosphates, 3) un stress oxydatif important. La carence en thiamine perturbe aussi l'intégrité de la BHE, ce qui favorise probablement la neuroinflammation, en particulier dans le thalamus [30, 31]. La carence en thiamine induit également une dysfonction des astrocytes et de leur capacité de clairance du glutamate synaptique, participant à l'hyperglutamatergie observée dans le sevrage d'alcool [32]. L'ensemble de ces mécanismes favorise l'excitotoxicité relayée par le glutamate, mécanisme clef qui est lié à l'activation des récepteurs NMDA, à une activation réduite des récepteurs GABA-A et une augmentation de l'activité des canaux calciques voltage dépendants. L'activation prolongée des récepteurs NMDA est responsable d'une forte augmentation de la concentration de calcium intracellulaire induisant des dommages cellulaires et mitochondriaux, l'activation de protéases, la production de radicaux libres et de polyamines [33, 34]. Tous ces mécanismes induisent la mort neuronale. L'ensemble de ces processus est responsable de la formation des lésions cérébrales dans les modèles expérimentaux d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, et aboutit à la mort neuronale dans le thalamus et les corps mamillaires [14, 19, 31, 35] comme résumé dans la figure 1.

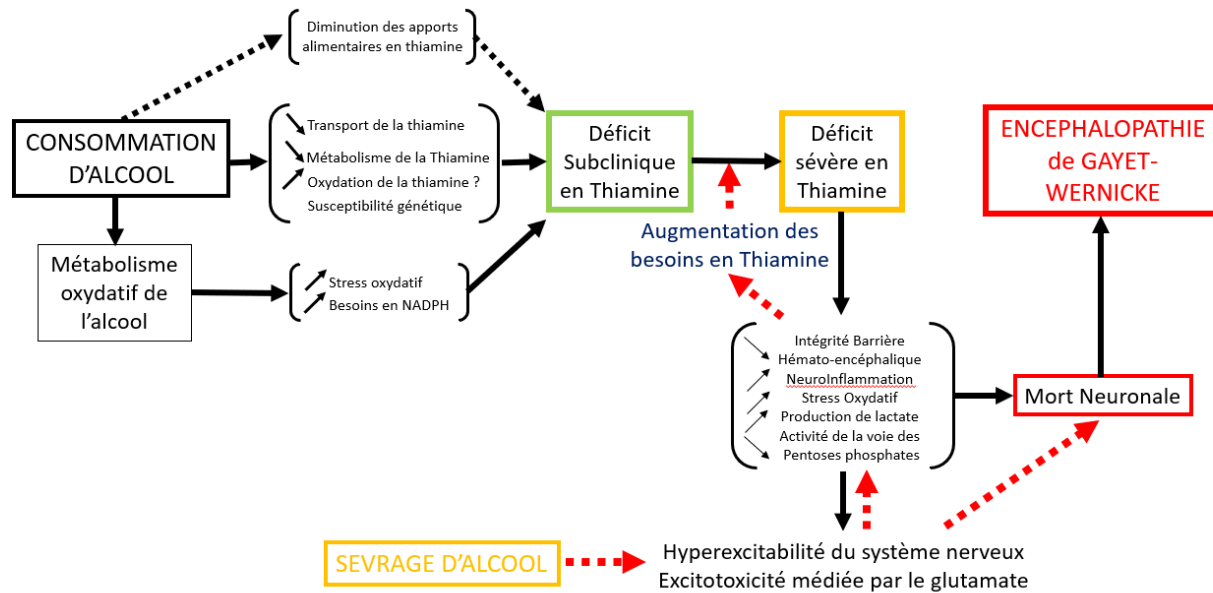


Figure 1 : Rôle de la thiamine dans les mécanismes physiopathologiques des lésions neuronales au cours du trouble d’usage d’alcool et dans un contexte de sevrage (adapté de Clergue-Duval et al., 2022)

Note : Les flèches rouges précisent les effets liés au sevrage d’alcool sur l’accroissement des besoins en thiamine, les dysfonctions cellulaires et la mort neuronale, ce qui facilite le développement de l’encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

3.4. Contexte du sevrage

Ces travaux montrent que la carence en thiamine a un impact direct sur l’intégrité de certaines régions cérébrales, les lésions pouvant potentiellement être exacerbées dans un contexte de TUAL, et tout particulièrement de sevrage d’alcool. Il faut noter que la consommation chronique et excessive d’alcool est responsable d’un phénomène neuro-adaptatif, appelé tolérance, qui engendre une diminution de l’effet de l’alcool à la suite d’une exposition antérieure. L’alcool jouant un rôle d’agoniste sur les récepteurs GABA-A et antagoniste sur les récepteurs NMDA, une exposition chronique à l’alcool va notamment induire une diminution de l’expression et modifier l’activité des récepteurs GABA-A. Une augmentation de l’expression des récepteurs NMDA au glutamate est également décrite, ce qui permet de compenser l’effet dépressur aigu de l’alcool. Au cours du sevrage d’alcool, le déséquilibre des tonus GABAergiques et glutamatergiques va entraîner une hyperexcitabilité neuronale et un syndrome de sevrage [36]. Ces effets excitateurs et neurotoxiques expliquent les conséquences délétères d’un sevrage brutal d’alcool à court terme (tremblements, crises d’épilepsie, delirium tremens) et à long terme. Cette hyperexcitation va aussi toucher le système nerveux sympathique adrénérergique, et être responsable des signes neurovégétatifs (tachycardie, hypertension artérielle, hyperthermie, tremblements, sueurs), ainsi que des symptômes d’anxiété, d’agitation voire d’agressivité [36]. Ainsi, le sevrage va constituer une période de vulnérabilité durant laquelle, au niveau cérébral, un déséquilibre d’activité est observé entre les voies glutamatergiques excitatrices et les voies gabaergiques inhibitrices, d’une part en raison des effets chroniques préalables de l’alcool responsables de mécanismes de neuro-adaptation de ces voies, et d’autre part en raison même de la disparition des effets biologiques de l’alcool [37].

4. CIRCONSTANCES FAVORISANT LE DÉFICIT EN THIAMINE

4.1. Déficit d'apport et d'absorption

Chez les patients, le déficit en thiamine peut résulter de différents mécanismes. D'une part, cela peut être en lien avec un déficit d'apport, comme cela peut être classiquement observé chez les patients souffrant de TUAL, et régulièrement aussi de malnutrition. Dans ce contexte, l'alcool engendre des atteintes directes de la muqueuse intestinale et va limiter l'absorption intestinale de cette vitamine présente dans l'alimentation. Des travaux ont aussi montré que l'alcool engendre une diminution de l'expression des transporteurs, en particulier le THTR-1, au niveau intestinal [38]. L'alcool réduit également l'expression du transporteur THTR-1 au niveau de la barrière hémato-encéphalique, en particulier par un effet transcriptionnel. Nous pouvons supposer que l'expression de ce transporteur est réduite dans d'autres organes, le foie notamment [39]. Cela va donc entraîner d'une part une diminution de la quantité de thiamine absorbée au niveau digestif, mais également une perturbation de la distribution de la thiamine dans les tissus, en particulier vers le cerveau. Ceci est un argument pour privilégier la voie parentérale à la voie orale chez les patients présentant une encéphalopathie de Gayet-Wernicke et qui nécessitent une prise en charge en urgence, et probablement aussi dans les neuropathies périphériques carencielles d'origine alcoolique.

4.2. Altération du métabolisme

Des travaux ont également montré que l'alcool peut altérer la phosphorylation de la thiamine en particulier en perturbant l'expression de la TPK [40, 41]. Dans un contexte d'alcoolisation chronique, les dommages hépatiques liés à l'alcool peuvent contribuer également au défaut de stockage de la thiamine dans le foie et à l'altération de son métabolisme pour produire la forme active, ce qui contribue à limiter la production d'ATP intracellulaire, même si la thiamine est présente.

4.3. Stress oxydatif

Comme précédemment évoqué, la carence en thiamine provoque aussi une augmentation du stress oxydatif [42]. Ce stress oxydatif pourrait potentiellement favoriser la formation d'une forme oxydée de la ThDP [43]. Par ailleurs, la thiamine est elle-même sensible au stress oxydatif en étant dégradée [44, 45]. Il s'agit d'une cause potentielle supplémentaire expliquant la carence tissulaire dans un contexte de consommation chronique d'alcool, qui est une situation bien connue d'élévation du stress oxydatif [46]. Cela pourrait contribuer à développer ou aggraver un déficit en thiamine chez des patients présentant un statut nutritionnel déjà précaire.

4.4. Période de sevrage

Alors que la combinaison de différents facteurs comme des apports alimentaires insuffisants et un stress oxydatif élevé lié au métabolisme de l'alcool, sont susceptibles d'engendrer des déficits multiples en micronutriments tels que la thiamine (mais aussi pour d'autres micronutriments comme le magnésium, et les vitamines C, B3 et B6 notamment [47]), l'arrêt brutal de toute consommation d'alcool engendre une demande énergétique systémique élevée du fait de l'hyperglutamatergie et de l'hyperadrénergisme qui est susceptible de provoquer un déséquilibre entre les besoins et la thiamine disponible. La période de sevrage pourrait ainsi démasquer un déficit subclinique en thiamine par l'augmentation probablement explosive du stress oxydatif et des besoins énergétiques en ATP dans un contexte d'excitotoxicité relayée par le glutamate (figure 1).

4.5. Autres circonstances

En dehors d'un TUAL, il faut noter que la carence aigüe en thiamine peut également survenir dans des contextes tels que les vomissements itératifs liés à la grossesse ou un syndrome de renutrition inapproprié par exemple, mais aussi dans des contextes plus chroniques comme la cachexie, la chirurgie bariatrique, les infections, ou encore dans un contexte d'élimination excessive du fait d'une insuffisance rénale [5, 48].



5. FACTEURS GÉNÉTIQUES IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DU SYNDROME DE KORSAKOFF

La physiopathologie de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke et du syndrome de Korsakoff est ainsi complexe et multifactorielle. Il est probable que des facteurs génétiques interagissent dans sa pathogenèse avec des facteurs environnementaux. Dans le but de pouvoir identifier les patients à risque de développer ces complications neurologiques, différents auteurs se sont intéressés à rechercher des marqueurs de susceptibilité génétique, en particulier dans des populations de patients souffrant de TUAL, qui seraient tout particulièrement vulnérables, comme nous venons de le voir [49]. Ainsi différents gènes candidats ont été évalués, tels que des gènes codant pour des enzymes utilisant la ThDP comme cofacteur ou des gènes impliqués dans le métabolisme de l'alcool. Le risque de développer un syndrome de Korsakoff serait associé avec la présence d'un variant dans les gènes de l'aldéhyde déshydrogénase-2 (ALDH-2) [50], les gènes codant pour des sous-unités du récepteur GABA-A [51], ou encore le gène codant pour l'apolipoprotéine APOE epsilon 4 [52]. Toutefois, les résultats observés sont discutés [49]. Plus récemment, des mutations ont pu être rapportées dans le gène SLC19A2, ce qui pourrait affecter le transport transmembranaire de la thiamine chez les sujets porteurs de la mutation et perturber la distribution de cette vitamine dans l'organisme, en particulier le cerveau [53]. Une variation génétique a également été décrite dans le gène SLC19A1 qui est un gène codant pour un transporteur des folates, et également impliqué dans le transport du ThDP. Elle a été retrouvée chez des patients souffrant de TUAL et ayant développé un syndrome de Korsakoff [54]. Ces travaux montrent que le développement de cette pathologie pourrait être au moins en partie lié à une susceptibilité génétique affectant le transport et/ou la distribution de la thiamine, ou de sa principale forme active, la ThDP.

6. STATUT BIOLOGIQUE EN THIAMINE ET SYNDROME DE KORSAKOFF

6.1. Méthodes de dosage

Alors que le dosage urinaire de thiamine peut présenter un intérêt pour évaluer les apports nutritionnels récents [55, 56], l'évaluation du statut en thiamine est actuellement principalement effectuée par le dosage de ThDP par chromatographie liquide après formation d'un composé thiochrome fluorescent. Des approches utilisant la chromatographie couplée à la spectrométrie de masse sont également disponibles mais plus coûteuses [5]. Cela peut être réalisée dans le sang total ou les érythrocytes, la concentration de ThDP dans le sang total étant bien corrélée à celle trouvée dans les érythrocytes [57].

6.2. Mesure du ThDP chez le patient souffrant de TUAL et pratique clinique

Alors que certains travaux ont montré une diminution des concentrations en ThDP chez des patients souffrant de TUAL [58] et chez les patients atteints d'un syndrome de Korsakoff [59], d'autres travaux montrent que la proportion de patients atteints de TUAL avec un déficit en thiamine peut être faible [60, 61]. Des résultats préliminaires obtenus récemment dans notre laboratoire à partir d'une cohorte de patients souffrant de TUAL n'a montré aucun déficit chez les patients (Collection Biologique COBIOM, données non publiées). Par ailleurs, alors que dans certains travaux, la concentration en ThDP ne semble pas corrélée aux troubles cognitifs [60, 61], un autre travail a montré un lien direct entre les concentrations de ThDP dans le sang total et les performances mnésiques chez des sujets TUAL [62].

Il faut noter que le dosage de ThDP dans le sang total n'est pas réalisé actuellement en pratique courante chez les patients souffrant de TUAL, ou chez les patients présentant des signes d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke arrivant aux urgences. En effet, le délai nécessaire au rendu de l'analyse, et la nécessité de prise en soin en urgence des patients avec une suspicion de carence en thiamine ne permettent pas d'attendre le résultat biologique.

6.3. Autres approches pour l'évaluation du statut en thiamine



Une approche alternative pourrait être la mesure conjointe des trois principales formes de la thiamine dans le sang (ThDP, ThMP et thiamine) afin de mettre en évidence des perturbations en termes de métabolisme ou distribution de la thiamine [5]. Un travail avait montré que la concentration sanguine de ThMP était effondrée chez des patients présentant un syndrome de Korsakoff, suggérant que cette forme pourrait être un bon indicateur du statut en thiamine [59]. Des travaux ont aussi montré que la proportion de thiamine non phosphorylée pouvait être très importante après supplémentation chez des patients souffrant de TUAL, et chez des patients présentant un syndrome de Korsakoff [59, 63]. Bien qu'il soit classiquement admis que la concentration sanguine en thiamine reflète les apports récents, une concentration élevée observée à distance d'une supplémentation pourrait être un indicateur d'une perturbation du métabolisme ou de la distribution de cette forme non phosphorylée dans l'organisme. Nos travaux semblent montrer un lien entre l'ampleur de l'élévation des concentrations sanguines de thiamine non phosphorylée, et le niveau de l'atteinte cognitive chez les patients après prise unique par voie orale de thiamine et un prélèvement à distance [64]. Bien que ces travaux nécessitent d'être confirmés sur une plus grande cohorte, cela traduit très probablement un problème d'efficacité du transport transmembranaire ou du métabolisme de la thiamine chez ces patients avec un impact direct sur les performances cognitives en fin de sevrage. L'élévation de la concentration en thiamine résiduelle observée après supplémentation pourrait toutefois être aussi en rapport avec un mécanisme d'inhibition de la TPK dans les cellules, dont la régulation semble complexe, ce qui pourrait limiter l'utilisation de la thiamine incorporée par les tissus [65]. Enfin une dernière approche indirecte est la mesure de l'activité de la transcétolase érythrocytaire, et de « l'effet ThDP ». Cette méthode est utile pour montrer une carence fonctionnelle en thiamine, mais elle n'est que rarement mise en œuvre dans les laboratoires par manque de reproductibilité, et une moins bonne sensibilité que la mesure de ThDP directe dans le sang total [5, 57, 66, 67].

7. CONCLUSION

La thiamine est une vitamine indispensable pour le métabolisme intermédiaire et la production d'ATP intracellulaire. La carence en thiamine est un facteur clef dans le développement d'atteintes cérébrales favorisant l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke et le syndrome de Korsakoff. Un contexte de consommation chronique et élevée d'alcool, et des périodes de demande élevée en thiamine comme les périodes de sevrage aigu (qu'il s'agisse de sevrages programmés et médicalisés, ou de sevrages inopinés et spontanés) sont propices à constituer et aggraver un déficit subclinique évoluant vers une carence profonde en thiamine, et vont faciliter le développement des lésions cellulaires cérébrales irréversibles en rapport avec un stress oxydatif élevé et l'excitotoxicité relayée par le glutamate. Le syndrome de Korsakoff ayant des répercussions importantes en termes de prise en charge et de coût pour la santé publique, il est indispensable de mieux prévenir le développement de cette pathologie grave chez les patients souffrant de TUAL particulièrement vulnérables. Cela pourra se faire par le développement et la validation de nouveaux biomarqueurs du statut en thiamine, et par l'établissement de recommandations pour une prise en charge thérapeutique mieux adaptée et harmonisée, ce qui fait actuellement encore l'objet de discussions, en particulier en ce qui concerne la dose, le mode et la temporalité d'administration. Cette prévention passe également par la prescription systématique de thiamine chez les patients atteints de TUAL, plus particulièrement encore durant la prise en charge médicale en présevrage [68, 69]. Au regard de la précarité fréquente des patients souffrant de TUAL, cela ne pourra se faire que par le remboursement intégral par les autorités de santé de ce traitement indispensable dans cette indication.

Contribution des auteurs : Conceptualisation, LC, ALP; écriture de l'article, LC, ALP; relecture et correction de l'article, VCD, NC, SS, FV ; supervision, ALP; Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.



Sources de financements : Institut Universitaire de France (IUF), Conseil régional de Normandie, Agence Nationale de la Recherche (ANR), Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA)

Remerciements : Nous tenons à remercier les Pr Lucien Bettendorff et Pr Mickael Naassila pour la relecture de ce travail et leurs commentaires constructifs ce qui a permis d'améliorer la qualité de ce manuscrit.

Liens et/ou conflits d'intérêts : L'ensemble des auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Légendes des figures

Figure 1. Rôle de la thiamine dans les mécanismes physiopathologiques des lésions neuronales au cours du trouble d'usage d'alcool et dans un contexte de sevrage (adapté de Clergue-Duval *et al.*, 2022).

8. REFERENCES

1. Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome: out of sight, out of mind? *Neuropsychol Rev.* juin 2012;22(2):81-92.
2. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol.* avr 2009;44(2):148-54.
3. Bunik VI, Tylicki A, Lukashev NV. Thiamin diphosphate-dependent enzymes: from enzymology to metabolic regulation, drug design and disease models. *FEBS J.* déc 2013;280(24):6412-42.
4. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine B1. HAS, Saint Denis La Plaine; 2021 mars.
5. Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2018;1430(1):3-43.
6. Frank LL. Thiamin in Clinical Practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* juill 2015;39(5):503-20.
7. Gangolf M, Czerniecki J, Radermecker M, Detry O, Nisolle M, Jouan C, et al. Thiamine status in humans and content of phosphorylated thiamine derivatives in biopsies and cultured cells. *PLoS ONE.* 25 oct 2010;5(10):e13616.
8. Subramanian VS, Nabokina SM, Lin-Moshier Y, Marchant JS, Said HM. Mitochondrial uptake of thiamin pyrophosphate: physiological and cell biological aspects. *PLoS One.* 2013;8(8):e73503.
9. Tang BL. Neuroprotection by glucose-6-phosphate dehydrogenase and the pentose phosphate pathway. *J Cell Biochem.* sept 2019;120(9):14285-95.
10. Bettendorff L, Wins P. Thiamin diphosphate in biological chemistry: new aspects of thiamin metabolism, especially triphosphate derivatives acting other than as cofactors. *FEBS J.* juin 2009;276(11):2917-25.
11. Zhao N, Zhong C, Wang Y, Zhao Y, Gong N, Zhou G, et al. Impaired hippocampal neurogenesis is involved in cognitive dysfunction induced by thiamine deficiency at early pre-pathological lesion stage. *Neurobiol Dis.* févr 2008;29(2):176-85.
12. Pires RGW, Pereira SRC, Oliveira-Silva IF, Franco GC, Ribeiro AM. Cholinergic parameters and the retrieval of learned and re-learned spatial information: a study using a model of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Behav Brain Res.* 1 juill 2005;162(1):11-21.
13. Nardone R, Höller Y, Storti M, Christova M, Tezzon F, Golaszewski S, et al. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:309143.
14. Todd KG, Hazell AS, Butterworth RF. Alcohol-thiamine interactions: an update on the pathogenesis of Wernicke encephalopathy. *Addict Biol.* juill 1999;4(3):261-72.
15. Gibson GE, Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem Int.* mai 2002;40(6):493-504.
16. Mumby DG, Mana MJ, Pinel JP, David E, Banks K. Pyriethiamine-induced thiamine deficiency impairs object recognition in rats. *Behav Neurosci.* déc 1995;109(6):1209-14.



17. Hazell AS, Wang D, Oanea R, Sun S, Aghourian M, Yong JJ. Pyridoxamine-induced thiamine deficiency alters proliferation and neurogenesis in both neurogenic and vulnerable areas of the rat brain. *Metab Brain Dis.* mars 2014;29(1):145-52.
18. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Bell RL, Sullivan EV. Development and resolution of brain lesions caused by pyridoxamine- and dietary-induced thiamine deficiency and alcohol exposure in the alcohol-preferring rat: a longitudinal magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology.* mai 2007;32(5):1159-77.
19. Todd KG, Butterworth RF. Evaluation of the role of NMDA-mediated excitotoxicity in the selective neuronal loss in experimental Wernicke encephalopathy. *Exp Neurol.* janv 1998;149(1):130-8.
20. Rindi G, Patrini C, Nauti A, Bellazzi R, Magni P. Three thiamine analogues differently alter thiamine transport and metabolism in nervous tissue: an in vivo kinetic study using rats. *Metab Brain Dis.* déc 2003;18(4):245-63.
21. Nakagawasai O, Tadano T, Hozumi S, Tan-No K, Niijima F, Kisara K. Immunohistochemical estimation of brain choline acetyltransferase and somatostatin related to the impairment of avoidance learning induced by thiamine deficiency. *Brain Res Bull.* juin 2000;52(3):189-96.
22. Calingasan NY, Baker H, Sheu KF, Gibson GE. Blood-brain barrier abnormalities in vulnerable brain regions during thiamine deficiency. *Exp Neurol.* juill 1995;134(1):64-72.
23. Harata N, Iwasaki Y. Evidence for early blood-brain barrier breakdown in experimental thiamine deficiency in the mouse. *Metab Brain Dis.* juin 1995;10(2):159-74.
24. Sarkar S, Liachenko S, Paule MG, Bowyer J, Hanig JP. Brain endothelial dysfunction following pyridoxamine induced thiamine deficiency in the rat. *Neurotoxicology.* déc 2016;57:298-309.
25. Hazell AS, Butterworth RF. Region-selective permeability of the blood-brain barrier to α -aminoisobutyric acid during thiamine deficiency and following its reversal. *Metab Brain Dis.* févr 2021;36(2):239-46.
26. Wang J, Zhang X, Ma D, Lee WNP, Xiao J, Zhao Y, et al. Inhibition of transketolase by oxythiamine altered dynamics of protein signals in pancreatic cancer cells. *Exp Hematol Oncol.* 2013;2:18.
27. Chornyy S, Parkhomenko Y, Chorna N. Thiamine antagonists trigger p53-dependent apoptosis in differentiated SH-SY5Y cells. *Sci Rep.* 6 sept 2017;7(1):10632.
28. Geng MY, Saito H, Katsuki H. The effects of thiamine and oxythiamine on the survival of cultured brain neurons. *Jpn J Pharmacol.* juill 1995;68(3):349-52.
29. Mulholland PJ, Self RL, Stepanyan TD, Little HJ, Littleton JM, Prendergast MA. Thiamine deficiency in the pathogenesis of chronic ethanol-associated cerebellar damage in vitro. *Neuroscience.* 2005;135(4):1129-39.
30. Toledo Nunes P, Vedder LC, Deak T, Savage LM. A Pivotal Role for Thiamine Deficiency in the Expression of Neuroinflammation Markers in Models of Alcohol-Related Brain Damage. *Alcohol Clin Exp Res.* mars 2019;43(3):425-38.
31. Clergue-Duval V, Coulbault L, Questel F, Cabé N, Laniepece A, Delage C, et al. Alcohol Withdrawal Is an Oxidative Stress Challenge for the Brain: Does It Pave the Way toward Severe Alcohol-Related Cognitive Impairment? *Antioxidants (Basel).* 21 oct 2022;11(10).
32. Hazell AS, Sheedy D, Oanea R, Aghourian M, Sun S, Jung JY, et al. Loss of astrocytic glutamate transporters in Wernicke encephalopathy. *Glia.* 15 janv 2010;58(2):148-56.
33. Hazell AS, Faim S, Wertheimer G, Silva VR, Marques CS. The impact of oxidative stress in thiamine deficiency: a multifactorial targeting issue. *Neurochem Int.* avr 2013;62(5):796-802.
34. Gibson DA, Harris BR, Prendergast MA, Hart SR, Blanchard JA 2nd, Holley RC, et al. Polyamines contribute to ethanol withdrawal-induced neurotoxicity in rat hippocampal slice cultures through interactions with the NMDA receptor. *Alcohol Clin Exp Res.* juill 2003;27(7):1099-106.

35. Todd K, Butterworth RF. Mechanisms of selective neuronal cell death due to thiamine deficiency. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;893:404-11.
36. Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand.* janv 2017;135(1):4-16.
37. Becker HC, Mulholland PJ. Neurochemical mechanisms of alcohol withdrawal. *Handb Clin Neurol.* 2014;125:133-56.
38. Subramanya SB, Subramanian VS, Said HM. Chronic alcohol consumption and intestinal thiamin absorption: effects on physiological and molecular parameters of the uptake process. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* juill 2010;299(1):G23-31.
39. Abdul-Muneer PM, Alikunju S, Schuetz H, Szlachetka AM, Ma X, Haorah J. Impairment of Thiamine Transport at the GUT-BBB-AXIS Contributes to Wernicke's Encephalopathy. *Mol Neurobiol.* juill 2018;55(7):5937-50.
40. Rindi G, Reggiani C, Patrini C, Laforenza U. Effect of ethanol administration on the in vivo kinetics of thiamine phosphorylation and dephosphorylation in different organs. I. Chronic effects. *Alcohol Alcohol.* 1991;26(3):285-301.
41. Laforenza U, Patrini C, Gastaldi G, Rindi G. Effects of acute and chronic ethanol administration on thiamine metabolizing enzymes in some brain areas and in other organs of the rat. *Alcohol Alcohol.* 1990;25(6):591-603.
42. Hazell AS, Butterworth RF. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation. *Alcohol Alcohol.* avr 2009;44(2):141-7.
43. Pavlova O, Stepanenko S, Chehivska L, Sambon M, Bettendorff L, Parkhomenko Y. Thiamine deficiency in rats affects thiamine metabolism possibly through the formation of oxidized thiamine pyrophosphate. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* nov 2021;1865(11):129980.
44. Okai Y, Higashi-Okai K, F Sato E, Konaka R, Inoue M. Potent radical-scavenging activities of thiamin and thiamin diphosphate. *J Clin Biochem Nutr.* janv 2007;40(1):42-8.
45. Sasatsuki H, Nakazaki A, Uchida K, Shibata T. Quantitative analysis of oxidized vitamin B1 metabolites generated by hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med.* 20 mai 2020;152:197-206.
46. Waddell J, McKenna MC, Kristian T. Brain ethanol metabolism and mitochondria. *Curr Top Biochem Res.* 2022;23:1-13.
47. Clergue-Duval V, Azuar J, Fonsart J, Delage C, Rollet D, Amami J, et al. Ascorbic Acid Deficiency Prevalence and Associated Cognitive Impairment in Alcohol Detoxification Inpatients: A Pilot Study. *Antioxidants (Basel).* 26 nov 2021;10(12).
48. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam M, Postma A. Wernicke-Korsakoff syndrome despite no alcohol abuse: A summary of systematic reports. *J Neurol Sci.* 15 juill 2021;426:117482.
49. Guerrini I, Thomson AD, Gurling HM. Molecular genetics of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol.* avr 2009;44(2):166-70.
50. Matsushita S, Kato M, Muramatsu T, Higuchi S. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes in Korsakoff syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* mars 2000;24(3):337-40.
51. Loh EW, Smith I, Murray R, McLaughlin M, McNulty S, Ball D. Association between variants at the GABAAbeta2, GABAAalpha6 and GABAAgamma2 gene cluster and alcohol dependence in a Scottish population. *Mol Psychiatry.* nov 1999;4(6):539-44.
52. Muramatsu T, Kato M, Matsui T, Yoshimasu H, Yoshino A, Matsushita S, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele distribution in Wernicke-Korsakoff syndrome with or without global intellectual deficits. *J Neural Transm (Vienna).* 1997;104(8-9):913-20.
53. Guerrini I, Thomson AD, Cook CCH, McQuillin A, Sharma V, Kopelman M, et al. Direct genomic PCR sequencing of the high affinity thiamine transporter (SLC19A2) gene identifies three genetic variants in Wernicke Korsakoff syndrome (WKS). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 5 août 2005;137B(1):17-9.



54. O'Brien NL, Quadri G, Lightley I, Sharp SI, Guerrini I, Smith I, et al. SLC19A1 Genetic Variation Leads to Altered Thiamine Diphosphate Transport: Implications for the Risk of Developing Wernicke-Korsakoff's Syndrome. *Alcohol Alcohol*. 10 sept 2022;57(5):581-8.
55. Ihara H, Matsumoto T, Kakinoki T, Shino Y, Hashimoto R, Hashizume N. Estimation of vitamin B1 excretion in 24-hr urine by assay of first-morning urine. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(4):291-4.
56. Fukuwatari T, Shibata K. Urinary water-soluble vitamins and their metabolite contents as nutritional markers for evaluating vitamin intakes in young Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. juin 2008;54(3):223-9.
57. Talwar D, Davidson H, Cooney J, St JO'Reilly D. Vitamin B(1) status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay. *Clin Chem*. mai 2000;46(5):704-10.
58. Mancinelli R, Ceccanti M, Guiducci MS, Sasso GF, Sebastiani G, Attilia ML, et al. Simultaneous liquid chromatographic assessment of thiamine, thiamine monophosphate and thiamine diphosphate in human erythrocytes: a study on alcoholics. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 15 juin 2003;789(2):355-63.
59. Tallaksen CM, Bell H, Bøhmer T. Thiamin and thiamin phosphate ester deficiency assessed by high performance liquid chromatography in four clinical cases of Wernicke encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res*. juin 1993;17(3):712-6.
60. Gautron MA, Questel F, Lejoyeux M, Bellivier F, Vorspan F. Nutritional Status During Inpatient Alcohol Detoxification. *Alcohol Alcohol*. 1 janv 2018;53(1):64-70.
61. Baines M, Bligh JG, Madden JS. Tissue thiamin levels of hospitalised alcoholics before and after oral or parenteral vitamins. *Alcohol Alcohol*. 1988;23(1):49-52.
62. Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology*. févr 2011;36(3):580-8.
63. Tallaksen CM, Bøhmer T, Bell H. Blood and serum thiamin and thiamin phosphate esters concentrations in patients with alcohol dependence syndrome before and after thiamin treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. avr 1992;16(2):320-5.
64. Coulbault L, Ritz L, Vabret F, Lannuzel C, Boudehent C, Nowoczyn M, et al. Thiamine and phosphate esters concentrations in whole blood and serum of patients with alcohol use disorder: a relation with cognitive deficits. *Nutr Neurosci*. juill 2021;24(7):530-41.
65. Sambon M, Pavlova O, Alhama-Riba J, Wins P, Brans A, Bettendorff L. Product inhibition of mammalian thiamine pyrophosphokinase is an important mechanism for maintaining thiamine diphosphate homeostasis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. mars 2022;1866(3):130071.
66. Jones KS, Parkington DA, Cox LJ, Koulman A. Erythrocyte transketolase activity coefficient (ETKAC) assay protocol for the assessment of thiamine status. *Ann N Y Acad Sci*. août 2021;1498(1):77-84.
67. Herve C, Beyne P, Lettèron P, Delacoux E. Comparison of erythrocyte transketolase activity with thiamine and thiamine phosphate ester levels in chronic alcoholic patients. *Clin Chim Acta*. 31 janv 1995;234(1-2):91-100.
68. Brothers TN, Furtado M, Al-Mamun MA. Thiamine utilization and the lack of prescribing standardization: A critical examination. *Alcohol*. juin 2024;117:11-9.
69. Pruckner N, Baumgartner J, Hinterbuchinger B, Glahn A, Vyssoki S, Vyssoki B. Thiamine Substitution in Alcohol Use Disorder: A Narrative Review of Medical Guidelines. *Eur Addict Res*. 2019;25(3):103-10.