

# 6

## Effets de l'alcool sur le système nerveux

La toxicité de l'alcool sur le système nerveux s'envisage à deux niveaux : il existe une toxicité fonctionnelle, dans laquelle des effets aigus persistent tant que l'alcoolémie reste élevée puis disparaissent ensuite. Ces effets peuvent avoir des conséquences graves à court terme (troubles du comportement, accidents, violences...) mais n'entraînent pas de séquelles. La toxicité lésionnelle comprend les effets chroniques résultant d'une consommation prolongée d'alcool : persistant même après arrêt de cette consommation, ils sont susceptibles de laisser des « traces » définitives. Les sujets concernés et les conséquences de ces deux types de manifestations sont donc extrêmement différents.

### Toxicité fonctionnelle ou effets aigus

La consommation d'alcool détermine un état d'ivresse auquel beaucoup d'auteurs préfèrent le terme d'intoxication éthylique aiguë. La symptomatologie en est bien connue tant cette manifestation apparaît banale.

Mais l'absorption d'alcool, même à dose modérée, provoque des modifications du comportement qui ont été particulièrement étudiées par les spécialistes de la médecine de la circulation routière et de la médecine du travail. Le rôle de l'alcool dans la survenue des accidents de la route a, notamment, été démontré de longue date (Anonyme, 1996a).

### Intoxication éthylique aiguë

L'intoxication éthylique aiguë comporte deux ordres de symptômes : à faibles doses, l'alcool a un effet psychostimulant excitant et entraîne une désinhibition du comportement. À plus fortes doses, l'effet est sédatif. Les troubles de vigilance, à type de confusion, peuvent aller jusqu'au coma. Ils s'accompagnent d'un syndrome cérébelleux responsable de troubles de l'équilibre et de la parole.

Chez des organismes aussi simples que la drosophile, les deux effets antagonistes excitants et sédatifs de l'alcool sont observés comme chez les humains, 101

avec de nombreuses variations génétiquement déterminées (Singh et Heberlein, 2000).

On a qualifié d'ivresses pathologiques ou excitomotrices les intoxications éthyliques entraînant des troubles graves du comportement, le plus souvent à type d'agitation et d'agressivité. Ce cadre nosologique est actuellement remis en cause dans le DSM-IV car il implique que puissent exister des ivresses « physiologiques » (Anonyme, 1996b).

En fait, l'absorption d'alcool favorise les comportements agressifs (Lau et Pihl, 1995 ; Hoaken et coll., 1998). Les intoxications éthyliques aiguës ont une gravité médicosociale certainement sous-estimée. Elles sont responsables de l'essentiel de la dangerosité sociale de l'alcool : violences et accidents, avec leurs conséquences médico-légales (Dally, 1994). Certaines intoxications éthyliques aiguës ont en outre une gravité propre. C'est le cas des enfants, chez lesquels les hypoglycémies sont fréquentes, et de l'association à d'autres pathologies : traumatiques, infectieuses... entraînant parfois des erreurs de diagnostic avec d'autres affections neurologiques.

### **Troubles cognitifs**

Il est admis que pour une alcoolémie de l'ordre de 0,50 g/l, la probabilité d'accident est déjà multipliée par deux. Or, chez une personne de corpulence moyenne pesant 70 kg, une telle alcoolémie correspond à l'absorption d'environ trois verres de boisson alcoolique à jeun, quantité qui le plus souvent ne provoque pas d'anomalies évidentes du comportement.

Il a été montré que, pour une telle dose d'alcool, un certain nombre de troubles capables d'altérer l'exécution de tâches cognitives étaient observés. En particulier, l'allongement du temps de réaction (West et coll., 1993) et le rétrécissement du champ visuel, notamment lors de la poursuite de cibles (Mura, 1999).

Toutefois, on estime actuellement que les risques d'accidents liés à la consommation d'alcool tiennent principalement à son effet désinhibiteur qui a pour conséquence de modifier les comportements de prise de risque (Deery et Love, 1996 ; Hamish et Love, 1996). Lorsque des volontaires effectuent une tâche cognitive avec une alcoolémie de l'ordre de 0,50 g/l, ils procèdent plus rapidement qu'à jeun mais avec un accroissement significatif du nombre des erreurs ; ces résultats opposent l'alcool aux benzodiazépines, ces dernières ralentissant au contraire l'exécution de la tâche, mais sans augmentation du nombre d'erreurs (Girre et coll., 1991). Il a été montré que les erreurs en cause étaient des erreurs répétitives analogues à celles qui sont observées lors des atteintes frontales (Lyvers et Maltzman, 1991). L'hypothèse d'un effet particulier de l'alcool sur les fonctions frontales est d'ailleurs suggérée par un certain nombre de données de la clinique (Peterson et coll., 1990) et de l'imagerie cérébrale (Sano et coll., 1993).

Si des modifications du comportement apparaissent incontestablement lorsque l'alcoolémie s'élève aux environs de 0,50 g/l, il est important de souligner la variabilité des effets d'une personne à l'autre, influencée par les habitudes de consommation. Pour Nicholson et coll. (1992), l'altération des performances cognitives dues à l'absorption d'alcool chez des volontaires est mieux prédite par la perception individuelle de leur intoxication que par la mesure de leur alcoolémie. On a également observé qu'il existait un effet d'attente : le comportement d'une personne se modifie différemment selon que celle-ci sait ou non qu'elle absorbe une boisson alcoolique (O'Boyle et coll., 1994). Chez l'animal, l'autoadministration d'alcool entraîne des modifications en imagerie cérébrale différentes de celles qui sont provoquées par une injection intrapéritonéale d'alcool (Lyons et coll., 1998).

Certains auteurs ont pu mettre en évidence des modifications cognitives pour des alcoolémies inférieures à 0,50 g/l, notamment une baisse du maintien de la vigilance lorsque celle-ci est mesurée à partir de stimuli spatiaux (Koelega, 1995). Ces résultats posent le problème des limites acceptables de l'alcoolémie lors de la réalisation de tâches cognitives telles que conduite de véhicules et responsabilité de postes de sécurité.

## Toxicité lésionnelle ou complications chroniques

Un certain nombre de troubles neurologiques qui apparaissent à l'occasion de consommations élevées d'alcool n'en sont que la conséquence indirecte. Ils méritent cependant d'être mentionnés en raison de leur gravité et de leur fréquence. D'autres désordres sont quant à eux plus spécifiques d'une alcoolisation chronique.

### Complications indirectes

Il s'agit essentiellement de complications :

- vasculaires, de type hémorragie cérébrale, dont la fréquence s'élève avec la consommation d'alcool en raison essentiellement de son effet hypertenseur ;
- traumatiques : hématomes cérébraux et hémorragies méningées ;
- métaboliques : une hyponatrémie responsable de confusion et de convulsions peut s'observer essentiellement lors de consommation massive de bière qui implique une absorption très importante de liquide (Demanet et coll., 1971). Des hypoglycémies s'observent parfois lors de consommations d'alcool chez des personnes à jeun et particulièrement chez les enfants ;
- mécaniques : la compression prolongée d'un membre au cours d'un coma éthylique peut entraîner une ischémie des troncs nerveux, parfois au cours d'un processus de rhabdomyolyse ;
- hépatiques : la cirrhose hépatique peut se compliquer d'une encéphalopathie dont la physiopathologie complexe fait intervenir l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale.

### **Syndrome de sevrage alcoolique**

Celui-ci associe de manière variable des troubles subjectifs (anxiété, agitation, insomnie, cauchemars) à d'autres manifestations (sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée). Ces troubles sont souvent qualifiés de « pré-*delirium tremens* » ou « pré-DT ». En l'absence de traitement peuvent survenir un syndrome confusionnel, le classique *delirium tremens*, des hallucinations et des convulsions.

Toutefois, le lien entre ces différentes manifestations est variable. En particulier, les convulsions surviennent souvent de manière isolée et selon une chronologie extrêmement variable par rapport à l'arrêt de la prise d'alcool (Ng et coll., 1988 ; Essardas Daryanani et coll., 1994 ; Mayo-Smith et Bernard, 1995 ; Sullivan et coll., 1996). Le DSM-IV (à l'opposé de ses prédécesseurs) admet que *delirium* et hallucinations peuvent survenir aussi bien dans le cadre de l'intoxication alcoolique que lors du sevrage.

Les syndromes de sevrage apparaissent dans les heures qui suivent la dernière prise d'alcool, d'où la survenue des troubles lors du réveil. L'aggravation se manifeste en l'absence de traitement en 12 à 24 heures. Les troubles régressent sous traitement en 2 ou 3 jours, parfois plus dans les formes graves.

Des troubles tels que sueurs et tremblements matinaux apparaissent, dans plusieurs études, chez 10 % à 20 % des patients ayant « des problèmes d'alcool » (Dubuc et Defer, 1996 ; Hall et Zador, 1997). On peut estimer que ces derniers présentent quotidiennement un syndrome de sevrage débutant qui les conduit à consommer de l'alcool dès le matin.

### **Neuropathies périphériques**

La polyneuropathie des membres inférieurs est une complication très anciennement connue de l'intoxication éthylique. Elle atteint typiquement les axones les plus longs et de gros diamètre qui conduisent la motricité et la sensibilité épicrotique (tactile et thermique), alors que les voies de la sensibilité douloureuse restent longtemps épargnées. Il s'agit d'une axonopathie ; la vitesse de conduction reste normale, au moins au début. Un certain nombre de formes cliniques particulières ont été décrites, notamment des formes extensives d'apparition très rapide (Wohrle et coll., 1998 ; Vandenbulcke et Janssens, 1999). La régression est lente à l'arrêt de la consommation d'alcool. Elle peut être totale ou partielle.

Les neuropathies optiques débutent généralement par une dyschromatopsie qui atteint typiquement la distinction bleu-jaune, mais qui peut toucher également l'axe vert-rouge. S'y associe une baisse de l'acuité visuelle souvent attribuée par les malades à une presbytie débutante ; lorsque le diagnostic est porté, l'atteinte est souvent déjà grave, et tout appareillage impossible puisque la lésion n'affecte pas l'œil mais le nerf optique. La régression des troubles est lente et souvent incomplète, ce qui confère à cette affection un évident

facteur de gravité. Une atteinte infra-clinique est très fréquente en cas de consommation excessive d'alcool (Roquelaure et coll., 1995). Le rôle des carences vitaminiques dans la survenue de cette affection est controversé (Dally et coll., 1985 ; Golnik et Schaible, 1994). Plus récemment, le rôle de la consommation, même modérée, d'alcool dans la survenue des dégénérescences maculaires chez des personnes âgées a été suspecté (Obisean et coll., 1998) puis infirmé (Ajani et coll., 1999 ; Cho et coll., 2000).

### Syndrome cérébelleux

Les troubles de la marche les plus fréquents chez les malades alcooliques sont dus à des syndromes cérébelleux qui peuvent d'ailleurs coexister avec une neuropathie périphérique. Ces syndromes cérébelleux sont principalement vermiens (Cavanagh et coll., 1997) et se traduisent donc essentiellement par des troubles de la marche. Dismétrie (exécution de mouvements disproportionnés dans le temps et l'espace) et adiadococinésie (incapacité à effectuer successivement et rapidement certains mouvements) sont souvent absentes ou très discrètes. L'atteinte cérébelleuse peut s'accompagner de troubles vestibulaires et pyramidaux parfois à l'origine d'une confusion de diagnostic. On tend à rapprocher ces atteintes cérébelleuses du syndrome de Wernicke-Korsakoff (Butterworth, 1993) dont elles partageraient le mécanisme (Baker et coll., 1999). Ces troubles semblent peu réversibles.

### Encéphalopathies

Un certain nombre d'encéphalopathies sont susceptibles d'émailler l'évolution de l'intoxication éthylique. Ces encéphalopathies sont cependant exceptionnelles et elles s'observent également dans d'autres contextes que l'alcoolisme, ce qui suggère un mécanisme de survenue indirect. Leur diagnostic reposant sur des critères anatomiques était jadis le plus souvent porté post mortem. Actuellement, il peut être fait du vivant du malade grâce aux méthodes d'imagerie moderne, essentiellement d'imagerie par résonance magnétique (IRM).

La maladie de Marchiafava-Bignami a été décrite en Italie chez des consommateurs de vin (Victor, 1993). Le tableau clinique est celui d'une démence avec spasticité, troubles de la marche et de la parole. L'évolution se fait rapidement vers la mort. Il n'existe pas de traitement connu de la maladie. La lésion anatomique essentielle est une nécrose des corps calleux.

La pellagre, parfois qualifiée chez les consommateurs excessifs d'alcool de pseudopellagre, résulte d'une carence en nicotinamide (vitamine PP ou *pellagre preventive*). Elle se traduit par l'association d'une diarrhée, d'une dermatose et d'une démence. Elle a été rapportée chez des patients consommateurs excessifs fortement dénutris, mais semble actuellement exceptionnelle. Le traitement en est la vitamine PP.

La myélinolyse centropontine se traduit par un syndrome pseudobulbaire associant des troubles de la phonation, de la déglutition et de la mobilité faciale. Ces troubles sont eux-mêmes associés à une démence et parfois à des troubles de la conscience. La lésion anatomique de l'affection est constituée par une disparition de la myéline dans la région centrale du pont. Il est intéressant de constater que cette affection a été décrite chez des personnes subissant une remontée brutale de la natrémie succédant à des hyponatrémies sévères (Sterns et coll., 1986). De tels phénomènes ne sont pas exceptionnels au cours de l'alcoolisme (cirrhose, troubles digestifs, syndrome des buveurs de bière...). Le risque de survenue de cette affection doit donc inciter à la prudence lors de la correction des hyponatrémies. Lorsqu'elle est constituée, il n'existe en revanche aucune thérapeutique et la régression est très lente.

### **Syndrome de Wernicke-Korsakoff**

À l'opposé de ces maladies rares, l'encéphalopathie de Wernicke constitue une complication fréquente de l'intoxication alcoolique dont la gravité tient essentiellement à la survenue fréquente d'une encéphalopathie de Korsakoff à son décours. Pourtant, l'encéphalopathie de Wernicke peut être facilement guérie et mieux encore prévenue par administration de thiamine (vitamine B1).

La maladie décrite par Wernicke et Gayet à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle associe la triade paralysies oculomotrices, troubles de la conscience, ataxie-hypertonie. Elle se caractérise par des lésions anatomopathologiques particulières : suffusions hémorragiques associées à une prolifération gliale et à une démyélinisation qui s'observent au niveau des structures entourant le 3<sup>e</sup> ventricule, les tubercules mamillaires et les noyaux oculomoteurs. Sous cette forme complète, l'affection est rare et son importance en termes de santé publique pourrait être considérée comme anecdotique.

Pourtant, des études anatomiques ont montré que les cliniciens sous-estimaient de façon très importante la fréquence de l'affection. Des lésions anatomopathologiques analogues à celles décrites au cours du syndrome de Wernicke ont été retrouvées avec une fréquence élevée au cours de l'autopsie de patients consommateurs excessifs, jusqu'à 12 % dans la série de Torvik ; or le diagnostic n'avait été porté *in vivo* que dans 20 % des cas (pour revue, Reuler et coll., 1985).

L'évolution spontanée de l'affection peut se faire vers la guérison, mais une séquelle fréquente est l'encéphalopathie de Korsakoff. Beaucoup d'auteurs relient d'ailleurs les deux affections. La reconnaissance précoce de l'encéphalopathie de Wernicke est donc très importante puisque la maladie peut être guérie ou prévenue par l'administration de thiamine. La carence en thiamine, en dehors d'une défaillance d'apport, peut également résulter d'un défaut d'absorption, ce qui implique de préférer l'apport parentéral même si une telle administration peut être responsable d'accidents allergiques.

Le syndrome de Korsakoff succède au syndrome de Wernicke ou survient de manière inopinée. Il est alors d'installation rapide. Il se caractérise par une altération massive mais isolée de la mémoire antérograde, avec en principe un maintien des autres fonctions cognitives. En fait, lors de tests psychométriques, un certain degré d'altération d'autres capacités cognitives n'est pas exceptionnel. De même, des troubles de la mémoire rétrograde et d'autres symptômes peuvent être observés : fausses reconnaissances, fabulation, troubles de l'humeur, apathie. Les lésions anatomiques du syndrome de Korsakoff sont spécifiques. Elles affectent principalement les tubercules mamillaires, l'hippocampe et le thalamus (Charness, 1993 ; Victor, 1993), bien qu'un certain degré d'atteinte corticale, notamment au niveau du cortex frontal, ait également été observé (Jacobson et Lishman, 1990). La régression des troubles de mémoire est possible en cas de sevrage mais elle est très lente. En pratique, de nombreux malades atteints de syndrome de Korsakoff souvent désocialisés et ne bénéficiant pas de structures de soins adaptées ont une évolution péjorative. Dans la série de Feuerlein et coll. (1994), la mortalité à 2 ans atteignait 40 %.

### Troubles cognitifs

En dehors du syndrome de Korsakoff, il a été observé chez les patients consommateurs excessifs chroniques d'alcool des altérations cognitives de gravité variable (Lee et coll., 1979 ; Delin et Lee, 1992), dont l'organicité a pu être affirmée par la mise en évidence d'altérations cérébrales en imagerie (Samson et coll., 1986 ; Lyons et coll., 1998) ou lors de mesures des potentiels évoqués (Lille et coll., 1987 ; Eckardt et coll., 1996). Toutefois, il n'y a pas de corrélation étroite entre les altérations cognitives et les lésions observées en imagerie (Jernigan et coll., 1991 ; Mutzell, 1991). Les troubles cognitifs sont extrêmement fréquents puisqu'ils concernent plus de la moitié des personnes alcoolodépendantes (Francheschi et coll., 1984 ; Charness et coll., 1989), y compris des patients jeunes et exempts de toute autre pathologie (Dally et coll., 1988). On peut donc considérer que les troubles cognitifs constituent la complication la plus fréquente résultant de l'usage de l'alcool. Ces troubles portent essentiellement sur la mémoire à court terme, en particulier visuelle, mais aussi sur les capacités visuomotrices, les capacités d'abstraction, ainsi que sur des fonctions plus élaborées telles que la stratégie d'organisation des tâches (Giancola et coll., 1996).

Ces troubles ont des conséquences graves car ils contribuent à la désocialisation des patients ; ils peuvent rendre difficile le maintien d'une activité professionnelle, notamment lorsque celle-ci nécessite l'apprentissage de tâches nouvelles. Dans ce cas, l'expérience acquise ne peut plus compenser le déficit cognitif. De même, après arrêt de la consommation d'alcool, ces troubles cognitifs perturbent les efforts de réadaptation de la personne sevrée.

Cependant, ces altérations sont lentement résolutive (De Soto et coll., 1989). Plusieurs études ont montré une régression des troubles après plusieurs

mois de suivi (Brandt et coll., 1983 ; Reed et coll., 1992 ; Ollat et coll., 1996). Savoir si cette régression est totale est difficile à affirmer puisque les tests initiaux mesurés lors du sevrage sont eux-mêmes perturbés. Il serait, en pratique, très difficile de pouvoir disposer de tests antérieurs à la période d'alcoolisation pathologique. Toutefois cette réversion des troubles au sevrage est confirmée par les études réalisées en imagerie qui montrent que même les atrophies cérébrales observées chez les malades consommateurs excessifs sont réversibles.

Il est difficile de déterminer pour quel seuil d'alcoolisation ces troubles apparaissent. Toutefois, ils ont surtout été observés chez des personnes admettant une consommation supérieure à 60 g/j (Parsons et Nixon, 1998). Quelques études anciennes ont retrouvé une relation entre consommation d'alcool et diminution des performances cognitives (celles-ci restant toutefois dans les limites de la normale), et ceci même pour des consommations modérées (Parker et coll., 1983 ; Hannon et coll., 1983) ; cependant, ces études utilisaient une batterie de tests ultracourts et leurs résultats n'ont pas été reproduits ultérieurement, au moins chez des sujets jeunes (< 60 ans) (Hannon et coll., 1987 ; Delin et Lee, 1992). Rogers et coll. (1983) observent, chez des sujets âgés, une corrélation négative entre le débit sanguin cérébral et la consommation d'alcool, y compris pour des consommations de l'ordre de 20 g/j.

## Origines des complications neurologiques

La diversité des complications neurologiques liées à la consommation d'alcool et le fait que ces complications surviennent le plus souvent indépendamment les unes des autres, et seulement chez certaines personnes suggèrent qu'il n'y a probablement pas un unique mécanisme en cause. De plus, l'analyse des données expérimentales est rendue difficile par le fait que les effets observés peuvent être la conséquence d'un apport unique, d'un apport répété ou d'un sevrage.

### Effets cellulaires

De nombreux effets de l'alcool sur les neurones ont été mis en évidence au niveau cellulaire : l'alcool modifie la fluidité membranaire, cet effet étant compensé par des mécanismes homéostatiques qui rétablissent la rigidité initiale. En cas d'arrêt brutal de l'apport d'alcool, ces mécanismes perdurent pendant quelques jours, entraînant un excès de rigidité. On aurait ainsi une explication des effets initiaux de l'alcool (intoxication aiguë), puis de la tolérance et enfin du syndrome de sevrage (Beaugé et coll., 1990 ; Doyle et coll., 1990 ; Zérouga et Beaugé, 1992). Toutefois, d'autres mécanismes (de manière d'ailleurs non contradictoire) interviennent. L'alcool modifie l'activité de nombreux récepteurs (Crews et coll., 1996) : il agit principalement à la



fois comme un agoniste GABA (acide gamma-aminobutyrique) et comme un antagoniste NMDA (N-méthyl D-aspartate) (Kumari et Ticku, 2000). D'autres actions sur les voies dopaminergiques, sérotoninergiques (Heinz et coll., 1998), cholinergiques, enképhalinergiques (Lindholm et coll., 2000)... ont également été mises en évidence. Ceci suggère une faible spécificité des effets pouvant s'expliquer par la petite taille de la molécule d'éthanol qui ne constitue pas un ligand très spécifique.

### Lésions anatomiques

Une modification de la morphologie cérébrale au cours de l'alcoolisme est connue de longue date (Golden et coll., 1981 ; Harper, 1998). Toutefois, l'hypothèse de la perte neuronale initialement évoquée est au moins partiellement contredite par de nombreuses données d'imagerie et d'anatomopathologie. Il existe une réduction de la matière blanche au niveau du cortex, du cervelet et du corps calleux, réduction qui s'accompagne d'une dilatation ventriculaire (De la Monte, 1988 ; Badsberg et Pakkenberg, 1993). Ces lésions sont largement réversibles. La pratique de scanners et d'IRM chez des malades consommateurs excessifs chroniques ayant cessé leur consommation de manière prolongée a permis de mettre en évidence une augmentation du volume de la matière blanche et de la densité cérébrale associée à une réduction de la taille des sillons et du 3<sup>e</sup> ventricule (Shear et coll., 1994 ; Sidorowicz et coll., 1994 ; Liu et coll., 2000). Ce phénomène a été confirmé expérimentalement chez le rat (Palencia et coll., 1995). Le mécanisme de cette réversibilité reste controversé, l'hypothèse d'une variation de l'hydratation cérébrale semblant contredite par certaines études (Mann et coll., 1993 ; Trabert et coll., 1995). Le rôle d'une atteinte de la myéline a également été proposé (Harper, 1998).

Cependant, des lésions anatomiques à type de perte neuronale, présumée irréversible, ont également été mises en évidence dans certaines régions de l'encéphale, principalement le cortex préfrontal, l'hypothalamus et le cervelet (Harper et coll., 1987 ; Kril et coll., 1997 ; Pfefferbaum et coll., 1998). L'atteinte de l'hippocampe, habituelle au cours de l'encéphalopathie de Korsakoff, a été reproduite expérimentalement (Walker et coll., 1980) et observée chez l'homme en dehors de ce syndrome par certains auteurs (Ibanez et coll., 1995 ; Harper, 1998) mais non par d'autres (Harding et coll., 1997). Ces lésions semblent particulièrement marquées chez les femmes (Hommer et coll., 2001), les personnes âgées (Pfefferbaum et coll., 1992, 1996) et au cours des cirrhoses (Barthauer et coll., 1992). Elles apparaissent pour des consommations élevées, bien que certains auteurs les aient signalées pour des consommations supérieures à 40 g/j et donc très proches des limites proposées par l'Organisation mondiale de la santé (Karhunen et coll., 1994). Toutefois, cette limite est contestée par d'autres (Dent et coll., 1997) pour lesquels ces lésions ne sont observées que pour des consommations beaucoup plus élevées

(Harper, 1998). Chez l'animal, les alcoolisations entraînent des lésions plus graves chez les jeunes que chez les adultes (Crews et coll., 2000).

Pour rendre compte de la variabilité des troubles cognitifs, qui selon les personnes peuvent aller de l'absence de toute anomalie jusqu'aux atteintes les plus graves, certains auteurs ont avancé l'idée d'un continuum dont le syndrome de Korsakoff serait la forme la plus grave et, par conséquent, la plus facile à diagnostiquer. Toutefois, cette théorie se heurte à un certain nombre d'écueils. Il n'existe pas de relations bien établies entre la durée de la consommation, l'importance de celle-ci et l'apparition des troubles neurologiques. Le rôle de la perte neuronale paraît limité et les lésions observées au cours du syndrome de Korsakoff sont essentiellement circonscrites à des zones cérébrales particulières (hippocampe, corps mamillaires et thalamus), alors que l'ensemble du cortex est peu altéré au cours de cette affection ; le mécanisme paraît donc différent des autres troubles cognitifs.

### Carences nutritionnelles

Le rôle d'autres facteurs, en particulier nutritionnels, a été avancé ; ceci a justifié le recours aux vitamines, qui sont utilisées depuis longtemps pour traiter les malades consommateurs excessifs chroniques. Cependant, il semble que la seule carence vitaminique bien démontrée en dehors de l'exceptionnelle pellagre alcoolique soit celle qui affecte la thiamine au cours du syndrome de Wernicke-Korsakoff. Le rôle de cette carence objectivée par des dosages a été confirmé par l'efficacité de la thérapeutique par la thiamine (Tallasken et coll., 1992 ; Holzbach, 1996).

Toutefois, certaines particularités de cette carence vitaminique demeurent mal comprises. Ainsi, le bériberï est-il exceptionnel au cours de l'alcoolisme, alors qu'il constitue la manifestation typique des carences en vitamine B1 (Trunet et coll., 1979). Les syndromes de Wernicke d'autres origines, tels que ceux résultant des vomissements de la grossesse, ne se compliquent qu'exceptionnellement de syndrome de Korsakoff (Homewood et Bond, 1999). En revanche, la symptomatologie de la maladie paraît bien expliquée : le *turn over* de la thiamine est beaucoup plus important dans le cervelet (0,531 µg/g de tissu et par heure) et dans la protubérance (0,543 µg/g/h) que dans le cortex (0,153 µg/g/h) (Butterworth, 1989). La thiamine est un coenzyme de plusieurs enzymes intervenant dans le cycle de Krebs (Hazell et coll., 1998), en particulier de la transcétolase dont on connaît des variantes génétiques (Martin et coll., 1993, 1995). La maladie résulterait de la conjonction de deux facteurs, l'un génétique (une transcétolase de faible activité) et l'autre constitué par une carence vitaminique due à la consommation d'alcool. Cette carence, plutôt d'absorption que d'apport, expliquerait la meilleure efficacité de l'administration de thiamine par voie parentérale.

110 Le rôle d'autres carences en vitamines ou en métaux, en particulier en zinc, a été avancé mais sa démonstration n'est pas évidente jusqu'à présent.

### Syndromes de sevrage non traités

Des lésions cérébrales durables pourraient également être la conséquence de syndromes de sevrage non traités, *via* un mécanisme d'excitotoxicité (Chandler et coll., 1993 ; Thomas et Morrisett, 2000). L'alcool est un antagoniste NMDA et il a été montré qu'il existait une hyperactivité des récepteurs NMDA au cours des syndromes de sevrage (Grant et coll., 1990 ; Tsai et coll., 1998a, 1998b). En clinique, les personnes ayant souffert de syndromes de sevrage répétés ont une fréquence plus élevée de crises d'épilepsie, lesquelles incriminent l'activation des récepteurs NMDA (Lechtenberg et Worner, 1991 ; Booth et Blow, 1993 ; Becker, 1994). Ces données soulignent l'importance de la prévention d'un syndrome de sevrage au cours du traitement de l'alcoolodépendance.

**En conclusion**, l'intoxication éthylique aiguë est la cause principale de la dangerosité sociale de l'alcool, liée principalement à son effet désinhibiteur. La dose seuil est imprécise, mais faible : une alcoolémie de 0,50 g/l (peut-être même inférieure) est considérée comme suffisante pour modifier le comportement. L'importance des dangers sociaux de l'alcool en termes de santé publique est probablement sous-estimée.

Il existe de multiples complications neurologiques liées à une consommation prolongée d'alcool. La dose quotidienne seuil et la durée de consommation entraînant une apparition de ces troubles sont imprécises. Toutefois, les niveaux de consommation seraient relativement élevés. La plus fréquente des complications neurologiques est l'atteinte des fonctions cognitives, la forme sévère étant le syndrome de Korsakoff. Ces troubles ont des conséquences sociales graves. Ils sont réversibles partiellement ou en totalité et incitent à une démarche thérapeutique volontariste. Leur mécanisme est complexe : toxicité propre de l'alcool, effets indirects (en particulier carence en thiamine), effet nocif des syndromes de sevrage non traités et répétés.

### BIBLIOGRAPHIE

AJANI UA, CHRISTEN WG, MANSON JE, GLYNN RJ, SCHAUMBERG D et coll. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol* 1999, **9** : 172-177

ANONYME. Livre blanc sécurité routière, drogues licites ou illicites et médicaments. La Documentation française, Paris 1996a, 155-168

ANONYME. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV). Masson ed. Paris 1996b, 230-241

BADSBERG JENSEN G, PAKKENBERG B. Do alcoholics drink their neurons away ? *Lancet* 1993, **342** : 1201

BAKER KG, HARDING AJ, HALLIDAY GM, KRUI JJ, HARPER CG. Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience* 1999, **91** : 429-438

BARTHAUER L, TARTER R, HIRSCH W, VAN THIEL D. Brain morphologic characteristics of cirrhotic alcoholics and cirrhotic nonalcoholics : an MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 982-985

BEAUGÉ F, AUFRÈRE G, NIEL E, ZÉROUGA M, LE BOURHIS B. Corrélats biophysiques membranaires de la tolérance et de la dépendance envers l'alcool. *Drug Alcohol Dependence* 1990, **25** : 57-65

BECKER HC. Positive relationship between the number of prior ethanol withdrawal episodes and the severity of subsequent withdrawal seizures. *Psychopharmacol* 1994, **116** : 26-32

BOOTH BM, BLOW FC. The kindling hypothesis : further evidence from a U.S. national study of alcoholic men. *Alcohol Alcohol* 1993, **28** : 593-598

BRANDT J, BUTTERS N, RYAN C, BAYOG R. Cognitive loss and recovery in long-term alcohol abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 435-442

BUTTERWORTH RF. Effects of thiamine deficiency on brain metabolism : implications for the pathogenesis of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol* 1989, **24** : 271-279

BUTTERWORTH RF. Pathophysiology of cerebellar dysfunction in the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Can J Neurol Sci* 1993, **20** : S123-S126

CAVANAGH JB, HOLTON JL, NOLAN CC. Selective damage to the cerebellar vermis in chronic alcoholism : a contribution from neurotoxicology to an old problem of selective vulnerability. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997, **23** : 355-363

CHANDLER LJ, NEWSOM H, SUMNERS C, CREWS F. Chronic ethanol exposure potentiates NMDA excitotoxicity in cerebral cortical neurons. *J Neurochem.* 1993, **60** : 1578-1581

CHARNESS ME. Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 2-11

CHARNESS ME, SIMON RP, GREENBERG DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med* 1989 : 442-454

CHO E, HANKINSON SE, WILLETT WC, STAMPFER MJ, SPIEGELMAN D et coll. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000, **118** : 681-688

CREWS FT, MORROW AL, CRISWELL H, BREESE G. Effects of ethanol on ion channels. *Int Rev Neurobiology* 1996, **39** : 283-367

CREWS FT, BRAUN CJ, HOPLIGHT B, SWITZER III RC, KNAPP DJ. Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1712-1723

DALLY S. Violence et consommation d'alcool. In : Médecine légale clinique. médecine et violences. DEBOUT ET DURIGON Eds Ellipse. Paris 1994, 171-180

DALLY S, DEPLUS S, DELVERT S, BUISINE A, HISPARD E, GIRRE C. Névrites optiques alcooliques infra-cliniques sans carences vitaminiques. *J Fr Ophthalmol* 1985, **8** : 345-348

- DALLY S, LUFT A, PONSIN JC, GIRRE C, MAMO H, FOURNIER E. Abnormal pattern of cerebral blood flow distribution in young alcohol addicts. *Br J Addiction* 1988, **83** : 105-109
- DEERY HA, LOVE AW. The effect of a moderate dose of alcohol on the traffic hazard perception profile of young drink-drivers. *Addiction* 1996, **91** : 815-827
- DELIN CR, LEE TH. Drinking and the brain : current evidence. *Alcohol Alcohol* 1992, **27** : 117-126
- DE LA MONTE SM. Disproportionate atrophy of cerebral white matter in chronic alcoholics. *Arch Neurol* 1988, **45** : 990
- DEMANET JC, BONNYNS M, BLEIBERG H, STEVENS-ROCMANS C. Coma due to water intoxication in beer drinkers. *Lancet* 1971, **2** : 1115-1117
- DENT OF, SULWAY MR, BROE GA, CREASEY H, KOS SC et coll. Alcohol consumption and cognitive performance in a random sample of Australian soldiers who served in the second world war. *BMJ* 1997, **314** : 1655-1657
- DE SOTO C, O'DONNELL WE, DE SOTO JL. Long-term recovery in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1989, **13** : 693-697
- DOYLE K, HOJNACKI J, CLUETTE-BROWN J. Ethanol-induced alterations in erythrocyte membrane phospholipid composition. *Am J Med Sci* 1990, **299** : 98-102
- DUBUC I, DEFER G. Alcoolisme : syndrome de sevrage. *Rev Prat* 1996, **46** : 2021-2024
- ECKARDT MJ, ROHRBAUGH JW, STAPLETON JM, DAVIS EZ, MARTIN PR, WEINGARTNER HJ. Attention-related brain potential and cognition in alcoholism-associated organic brain disorders. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 143-146
- ESSARDAS DARYANANI H, SANTOLARIA FJ, GONZALEZ REIMERS E, JORGE A, BATISTA LOPEZ N et coll. Alcoholic withdrawal syndrome and seizures. *Alcohol Alcohol* 1994, **29** : 323-328
- FEUERLEIN W, KÜFNER H, FLOHRSCHÜTZ T. Mortality in alcoholic patients given inpatient treatment. *Addiction* 1994, **89** : 841-849
- FRANCESCHI M, TRUCI G, COMI G, LOZZA L, MARCHETTI P et coll. Cognitive deficits and their relationship to other neurological complications in chronic alcoholic patients. *J Neurol Neurosurg Psy* 1984, **47** : 1134-1137
- GIANCOLA PR, ZEICHNER A, YARNELLJE, DICKSON K. Relation between executive functioning and the adverse consequences of alcohol use in social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1094-1098
- GIRRE C, HIRSCHHORN M, BERTAUX L, PALOMBO S, FOURNIER PE. Comparison of performance of healthy volunteers given prazepam alone or combined with ethanol relation to drug plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 1991, **6** : 227-238
- GOLDEN CJ, GRABER B, BLOSE I, BERG R, COFFMAN J, BLOCH S. Difference in brain densities between chronic alcoholic and normal control patients. *Science* 1981, **211** : 508-510
- GOLNIK KC, SCHAIBLE ER. Folate-responsive optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 1994, **14** : 163-169
- GRANT KA, VALVERIUS P, HUDSPITH M, TABAKOFF B. Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex. *Eur J Pharmacol* 1990, **176** : 289-296

- HALL W, ZADOR D. The alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1997, **349** : 1897-1900
- HAMISH A, LOVE AW. The effect of moderate dose of alcohol on the traffic hazard perception profile of young drink-drivers. *Addiction* 1996, **91** : 815-827
- HANNON R, DAY CL, BUTLER AM, LARSON AJ, CASEY MB. Alcohol consumption and cognitive functioning in college students. *J Stud Alcohol* 1983, **44** : 283-298
- HANNON R, BUTLER CP, DAY CL, KHAN SA, QUITORIANO LA et coll. Social drinking and cognitive functioning in college students : a replication and reversibility study. *J Stud Alcohol* 1987, **48** : 502-506
- HARDING AJ, WONG A, SVOBODA M, KRIL JJ, HALLIDAY GM. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. *Hippocampus* 1997, **7** : 78-87
- HARPER C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain ? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998, **57** : 101-110
- HARPER C, KRIL J, DALY J. Are we drinking our neurones away ? *Br Med J* 1987, **294** : 534-536
- HAZELL AS, TODD KG, BUTTERWORTH RF. Mechanisms of neuronal cell death in Wernicke's encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998, **13** : 97-122
- HEINZ A, RAGAN P, JONES DW, HOMMER D, WILLIAMS W et coll. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 1544-1549
- HOAKEN PNS, GIANCOLA PR, PIHL RO. Executive cognitive functions as mediators of alcohol-related aggression. *Alcohol Alcohol* 1998, **33** : 47-54
- HOLZBACH E. Thiamine absorption in alcoholic delirium patients. *J Stud Alcohol* 1996, **57** : 581-584
- HOMMER DW, MOMENAN R, KAISER E, RAWLINGS RR. Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 198-204
- HOMEWOOD J, BOND NW. Thiamin deficiency and Korsakoff's syndrome : failure to find memory impairments following nonalcoholic Wernicke's encephalopathy. *Alcohol* 1999, **19** : 75-84
- IBANEZ J, HERRERO MT, INSAUSTI R, BELZUNEGUI T, TUNON T et coll. Chronic alcoholism decreases neuronal nuclear size in the human entorhinal cortex. *Neuroscience Letters* 1995, **183** : 71-74
- JACOBSON RR, LISHMAN WA. Cortical and diencephalic lesions in Korsakoff's syndrome : a clinical and CT scan study. *Psychological Med* 1990, **20** : 63-75
- JERNIGAN TL, BUTTERS N, DITRAGLIA G, SCHAFER K, SMITH T et coll. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 418-427
- KARHUNEN PJ, ERKINJUNTI T, LAIPPALA P. Moderate alcohol consumption and loss of cerebellar Purkinje cells. *BMJ* 1994, **308** : 1663-1667
- KOELEGA HS. Alcohol and vigilance performance : a review. *Psychopharmacol* 1995, **118** : 233-249
- KRIL JJ, HALLIDAY GM, SVOBODA MD, CARTWRIGHT H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997, **79** : 983-998

- KUMARI M, TICKU MK. Regulation of NMDA receptors by ethanol. *Progress Drug Res* 2000, **54** : 153-189
- LAU MA, PIHL RO. Provocation, acute alcohol intoxication, cognitive performance, and aggression. *J Abnormal Psychol* 1995, **104** : 150-155
- LECHTENBERG R, WORNER TM. Relative kindling effect of detoxification and non-detoxification admissions in alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1991, **26** : 221-225
- LEE K, MOLLER L, HARDT F, HAUBEK A, JENSEN E. Alcohol-induced brain damage and liver damage in young males. *Lancet* 1979, **2** : 759-761
- LILLE F, HAZEMANN P, EL MASSIOUI F, LESÈVRE N, DALLY S. Effect of chronic alcohol intake and short-term abstinence on early sensory EPs and late 'cognitive' ERPs. *In* : Current trends in event-related potential research. Elsevier science publishers, 1987 : 712-717
- LINDHOLM S, PLOJ K, KRANCK J, NYLANDER I. Repeated ethanol administration induces short- and long-term changes in enkephalin and dynorphin tissue concentration in rat brain. *Alcohol* 2000, **22** : 165-171
- LIU RSN, LEMIEUX L, SHORVON D, SISODIYA SM, DUNCAN JS. Association between brain size and abstinence from alcohol. *The lancet* 2000, **355** : 1969-1970
- LYONS D, WHITLOW CT, SMITH HR, PORRINO LJ. Brain imaging functional consequences of ethanol in the central nervous system. *In* : Recent developments in alcoholism. GALANTER, ed. Plenum press New York, 1998, **14**
- LYVERS MF, MALTZMAN I. Selective effects of alcohol on Wisconsin card sorting test performance. *Br J Addiction* 1991, **86** : 399-407
- MANN K, MUNDLE G, LÄNGLE G, PETERSEN D. The reversibility of alcoholic brain damage is not due to rehydration : a CT study. *Addiction* 1993, **88** : 649-653
- MARTIN PR, MCCOOL BA, SINGLETON CK. Genetic sensitivity to thiamine deficiency and development of alcoholic organic brain disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 31-37
- MARTIN PR, MCCOOL BA, SINGLETON CK. Molecular genetics of transketolase in the pathogenesis of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis* 1995, **10** : 45-55
- MAYO-SMITH ME, BERNARD D. Late-onset seizures in alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 656-659
- MURA P. Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile. MURA P, ed. Elsevier Paris, 1999 : 6-19
- MUTZELL S. Brain damage in alcoholics without neuropsychological impairment : a population study. *Ups J Med Sci* 1991, **96** : 129-140
- NG SKC, HAUSER WA, BRUST JCM, SUSSER M. Alcohol consumption and withdrawal in new-onset seizures. *N Engl J Med* 1988, **319** : 666-673
- NICHOLSON ME, WANG M, AIRHIHENUWA CO, MAHONEY BS, MANEY DW. Predicting alcohol impairment : perceived intoxication versus Bac. *Alcoholism Clin Exp Res* 1992, **16** : 747-750
- OBISESAN TO, HIRSCH R, KOSOKO O, CARLSON L, PARROTT M. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc* 1998, **46** : 1-7

- O'BOYLE DJ, BINNS AS, SUMNER JJ. On the efficacy of alcohol placebos in inducing feelings of intoxication. *Psychopharmacology* 1994, **115** : 229-236
- OLLAT H, AUBIN HJ, BARRUCAND D, PAILLE F, PIROLLET P et coll. Cognitive dysfunction in alcohol withdrawal. *Eur Addict Res* 1996, **2** : 83-93
- PALENCIA G, TEIXEIRA F, ORTIZ A, PEREZ R, SOTELO J. Reversibility of the alterations induced by chronic alcoholism and malnutrition in rats after alcohol withdrawal and proper nutrition. *J Stud Alcohol* 1995, **56** : 140-146
- PARKER DA, PARKER ES, BRODY JA, SCHOENBERG R. Alcohol use and cognitive loss among employed men and women. *Am J Public Health* 1983, **73** : 521-526
- PARSONS OA, NIXON SJO. Cognitive functioning in sober social drinkers : a review of the research since 1986. *J Stud Alcohol* 1998, **59** : 180-190
- PETERSON JB, ROTHFLEISCH J, ZELAZO PD, PIHL RO. Acute alcohol intoxication and cognitive functioning. *J Stud Alcohol* 1990, **51** : 114-122
- PFEFFERBAUM A, LIM KO, ZIPURSKY RB, MATHALON DH, ROSENBLOOM MJ et coll. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics : a quantitative MRI Study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 1078-1089
- PFEFFERBAUM A, LIM KO, DESMOND JE, SULLIVAN EV. Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men : a magnetic resonance imaging study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 752-757
- PFEFFERBAUM A, SULLIVAN EV, ROSENBLOOM MJ, MATHALON DH, LIM KO. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 905-910
- REED RJ, GRANT I, ROURKE SB. Long-term abstinent alcoholics have normal memory. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 677-683
- REULER JB, GIRARD DE, COONEY TG. Current concepts Wernicke's encephalopathy. *N Engl J Med* 1985, **312** : 1035-1039
- ROGERS RL, MEYER JS, SHAW TG, MORTEL KF. Reductions in regional cerebral blood flow associated with chronic consumption of alcohol. *J Am Geriatrics Soc* 1983, **31** : 540-543
- ROQUELAURE Y, GARGASSON JE, KUPPER S, GIRRE C, HISPARD E, DALLY S. Alcohol consumption and visual contrast sensitivity. *Alcohol Alcohol* 1995, **30** : 681-685
- SAMSON Y, BARON JC, FELINE A, BORIES J, CROUZEL C. Local cerebral glucose utilisation in chronic alcoholics : a positron tomographic study. *J Neurol Neurosurg Psy* 1986, **49** : 1165-1170
- SANO M, WENDT PE, WIRSEN A, STENBERG G, RISBERG J, INGVAR DH. Acute effects of alcohol on regional cerebral blood flow in man. *J Stud Alcohol* 1993, **54** : 369-376
- SHEAR PK, JERNIGAN TL, BUTTERS N. Volumetric magnetic resonance imaging quantification of longitudinal brain changes in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 172-176
- SIDOROWICZ S, BEM Z, WASIK A, SASIADEK M. The reversibility of CT brain changes in alcohol dependence. *Psychiatr Pol* 1994, **28** : 93-99
- SINGH CM, HEBERLEIN U. Genetic control of acute ethanol-induced behaviors in drosophila. *Alcohol Clin Exp Research* 2000, **24** : 1127-1136



- STERNS RH, RIGGS JE, SCHOCHET SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986, **314** : 1535-1542
- SULLIVAN EV, MARSH L, MATHALON DH, LIM KO, PFEFFERBAUM A. Relationship between alcohol withdrawal seizures and temporal lobe white matter volume deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 348-354
- TALLAKSEN CM, BOHMER 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* 1992, **16** : 320-325
- THOMAS M, MORRISETT R. Dynamics of NMDAR-mediated neurotoxicity during chronic ethanol exposure and withdrawal. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 218-226
- TRABERT W, BETZ T, NIEWALD M, HUBER G. Significant reversibility of alcoholic brain shrinkage within 3 weeks of abstinence. *Acta Psychiatr Scand* 1995, **92** : 87-90
- TRUNET P, BISMUTH C, MASQUET C, DALLY S, SARDA R. Néphropathie tubulaire aiguë au cours d'une hépatite alcoolique aiguë avec béribéri cardiaque. *Nouv Presse Med* 1979, **8** : 31-33
- TSAI G, COYLE JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med* 1998a, **49** : 173-184
- TSAI G, RAGAN P, CHANG R, CHEN S, LINNOILA M, COYLE J. Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1998b, **155** : 726-732
- VANDENBULCKE M, JANSSENS J. Acute axonal polyneuropathy in chronic alcoholism and malnutrition. *Acta Neurol Belg* 1999, **99** : 198-201
- VICTOR M. Persistent altered mentation due to ethanol in neurologic complications of drug and alcohol abuse. *Neurologic clinics* 1993, **11** : 639-661
- WALKER D, BARNES D, ZORNETZER S, HUNTER B, KUBANIS P. Neuronal loss in hippocampus induced by prolonged ethanol consumption in rats. *Science* 1980, **209** : 711-713
- WEST R, WILDING J, FRENCH D, KEMP R, IRVING A. Effect of low and moderate doses of alcohol on driving hazard perception latency and driving speed. *Addiction* 1993, **88** : 527-532
- WOHRLE JC, SPENGOS K, STEINKE W, GOEBEL HH, HENNERICI M. Alcohol-related acute axonal polyneuropathy : a differential diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1998, **55** : 1329-1334
- ZÉROUGA M, BEAUGÉ F. Rat synaptic membrane fluidity parameters after intermittent exposures to ethanol in vivo. *Alcohol* 1992, **9** : 311-315