

Du déficit en thiamine à l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, pathologie méconnue

Drs VALÉRIE FARQUET^{a*}, VERONICA ALVAREZ^{b*}, STÉPHANE BISELX^c et MARTIAL COUTAZ^d

Rev Med Suisse 2017; 13: 382-4

Le déficit en thiamine et ses conséquences cliniques, en particulier l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, sont encore très souvent non diagnostiqués. Les étiologies sont multiples, la plus fréquente étant la dépendance à l'alcool. Le diagnostic est avant tout clinique et le traitement doit être débuté le plus rapidement possible en substituant la thiamine par voie intraveineuse.

From thiamine deficiency to Wernicke encephalopathy, unknown pathology

The thiamine deficiency and its clinical consequences, especially the Wernicke encephalopathy, are still often not diagnosed. The etiologies are numerous, but the most frequent is the alcohol dependence. The diagnostic is mainly clinical and the treatment must be started as soon as possible by substituting the thiamine with intravenous injection.

INTRODUCTION

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (EGW) est une complication sévère d'un déficit en thiamine. C'est une pathologie difficile à identifier, son diagnostic est aussi souvent retardé, voire oublié. Il s'agit d'un syndrome aigu, nécessitant un traitement urgent pour prévenir l'évolution vers le syndrome de Korsakoff, le coma ou le décès.

Cas clinique

Monsieur X., 75 ans, est hospitalisé dans le service de gériatrie pour un bilan en raison d'une baisse de l'état général, d'une aggravation de troubles de la marche et de l'apparition de troubles cognitifs. Dans les antécédents, à signaler une duodéno pancréatectomie céphalique (opération de Whipple) pour des kystes duodénaux, compliquée d'une insuffisance pancréatique. Monsieur X. ne consomme pas d'alcool. A l'admission, l'examen neuro-

logique met en évidence, outre un état confusionnel, un nystagmus horizontal, des troubles de la sensibilité profonde, une hyporéflexie aux quatre membres et une ataxie à la marche. Le reste de l'examen clinique est dans la norme.

RÔLE ET FONCTION DE LA THIAMINE

La thiamine (vitamine B1) est une vitamine hydrosoluble d'origine uniquement alimentaire. Il n'y a pas de synthèse endogène de thiamine. Elle est présente surtout dans les céréales (riz, son...), les noix, les haricots secs, les pois, le soja et la viande (porc, volaille).¹

Les besoins journaliers de thiamine sont de 0,33-0,5 mg par 1000 kcal, soit environ 1,1 à 1,2 mg/jour. Ils augmentent chez la femme enceinte ou qui allaite.

L'organisme possède un stock limité de thiamine d'environ 25-30 mg qui se trouve principalement dans le foie mais également dans le cœur, les reins et les muscles. En cas de manque d'apport, le déficit apparaît déjà après 2-3 semaines. La thiamine est absorbée au niveau du duodénum par un processus actif. Le transport jusqu'aux organes cibles se fait par voie sanguine. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique par un processus actif et passif selon la concentration sanguine. Elle est absorbée dans les cellules cibles par des transporteurs qui peuvent être sujets à des mutations génétiques.

Dans les cellules, la thiamine est modifiée par addition d'un ou de plusieurs groupes phosphate. La thiamine diphosphate est la forme active qui sert de cofacteur aux enzymes nécessitant de la thiamine. Trois enzymes utilisant de la thiamine ont un rôle-clé dans le métabolisme des hydrates de carbone: la pyruvate déshydrogénase (PDH), l'alpha-kétoglutarate déshydrogénase (alpha-KGDH) et la transkétolase.^{1,2}

La thiamine et les enzymes utilisant de la thiamine sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme, ce qui explique la large palette de symptômes en cas de carence. Les cellules du système nerveux central semblent les plus sensibles au manque de thiamine.

L'hypomagnésémie peut également être impliquée dans un déficit en thiamine, étant donné que le magnésium est nécessaire pour la conversion de la thiamine en sa forme active.¹

^aCentre de médecine générale Les Sources, 1907 Saxon, ^bMédecine interne FMH, avenue de la gare 5, 1950 Sion, ^cService de gériatrie du Valais romand, Hôpital du Valais, 3960 Sierre, ^dService de gériatrie du Valais romand, Hôpital du Valais, 1920 Martigny
valeriefarquet@hotmail.com | vero.alvarez23@gmail.com
stephane.biselx@hopitalvs.ch | martial.coutaz@hopitalvs.ch

* Ces deux auteurs ont participé de manière égale à la rédaction de cet article.

PRÉSENTATIONS CLINIQUES DU DÉFICIT EN THIAMINE

La manifestation clinique du déficit en thiamine se nomme le bériberï. Il en existe deux formes distinctes. La première est le bériberï humide (*wet* ou cardiaque), appelé ainsi en raison de la présence d'œdèmes liés à une décompensation cardiaque. La deuxième est la forme neurologique (bériberï sec ou *dry*) se manifestant par une neuropathie périphérique et/ou par l'EGW.

La neuropathie périphérique est sensitivomotrice. L'atteinte motrice est prédominante aux membres inférieurs et se présente par une aréflexie et une parésie dont l'évolution peut conduire à une paralysie flasque. L'atteinte sensitive touche la sensibilité superficielle et profonde et se manifeste par une anesthésie distale, en gants et en chaussettes, et une ataxie périphérique.

L'EGW a été décrite pour la première fois en 1881 par Carl Wernicke, comme une triade clinique: état confusionnel, troubles oculomoteurs (ophtalmoplégie et nystagmus) et ataxie cérébelleuse. Elle n'est cependant présente que chez 16-20%³ des patients souffrant d'EGW. Cette triade s'associe à des atteintes anatomo-pathologiques: hémorragies pétéchiales autour du troisième et quatrième ventricule et de l'aqueduc. Les autres symptômes ou signes cliniques observés sont souvent aspécifiques: tachycardie, hypotension artérielle, hypo ou hyperthermie, troubles de l'audition, crise épileptique, parésie spastique, irritabilité, état confusionnel, coma, décompensation psychotique, myosis, anisocorie, œdème papillaire et hémorragie rétinienne.³

En l'absence de prise en charge ou si celle-ci est faite de manière inadéquate, l'EGW peut conduire au coma ou au décès. Surtout chez les patients dépendant à l'alcool, elle peut mener au syndrome de Korsakoff, sa forme chronique. Le syndrome de Korsakoff est un syndrome amnésique lié à des signes frontaux. L'amnésie est principalement antérograde avec des «oublis à mesure», associée à de fausses reconnaissances et des confabulations. 80 à 90% des patients éthyliques présentant une EGW non traitée vont développer un syndrome de Korsakoff. Il n'est pas certain que le syndrome de Korsakoff soit toujours précédé d'une EGW.²

PRÉVALENCE

La prévalence de l'EGW retrouvée dans des études se basant sur des autopsies dans la population générale est de 1,3% (0,4-2,8%). Elle est plus importante chez les patients avec dépendance à l'alcool, avec une valeur moyenne de 9,3%. Seulement un tiers des patients alcooliques confirmés à l'autopsie avaient été diagnostiqués de leur vivant et seulement 6% des patients non alcooliques, ce qui démontre que l'EGW est largement sous-diagnostiquée.⁴

DÉFICIT EN THIAMINE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

La littérature est très pauvre concernant l'association déficit en thiamine et personne âgée. Au Royaume-Uni, la prévalence

du déficit en thiamine était de 8-31% chez les seniors à domicile et de 23-40% en institution. Dans un service de gériatrie aiguë, elle était de 48%.⁵ Une étude belge confirme ces résultats: le déficit en thiamine est retrouvé chez 44% des patients âgés hospitalisés et chez 20% des seniors non hospitalisés.⁶ Ces chiffres doivent être relativisés car ces études se sont basées sur le dosage de l'activité de la transkétolase érythrocytaire qui manque malheureusement de spécificité.

ÉTIOLOGIES DU DÉFICIT EN THIAMINE

La carence en thiamine est, dans les pays occidentaux en particulier, l'une des conséquences du syndrome de dépendance à l'alcool. L'étiologie de cette carence est multiple: diminution de l'absorption de la thiamine, de son stockage au niveau du foie, de sa transformation en forme active et liée à une augmentation des besoins en thiamine.

D'autres causes de carence en thiamine sont essentielles à connaître, en particulier les pathologies qui touchent la sphère gastro-intestinale: la chirurgie, spécialement bariatrique et celle qui atteint l'estomac et le duodénum (responsable de 16,8% d'EGW non liées à l'alcool), l'hyperémèse gravidique (12,2%), les pathologies du tractus gastro-intestinal occasionnant des vomissements et des diarrhées (7,7%), la malnutrition (4,2%), les maladies tumorales (18,1%), la dialyse et les maladies rénales (3,8%).⁴

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Il n'y a pas de test diagnostique de l'EGW mais des examens qui permettent d'orienter vers cette hypothèse. En premier lieu, il existe un dosage sanguin direct de la thiamine ou de ses formes phosphatées: la thiamine mono et diphosphate. Un consensus d'experts recommande cette analyse qui doit être effectuée avant la substitution de thiamine, mais ne doit en aucun cas retarder le début du traitement.⁴ Il est donc rarement réalisé en pratique. Un autre test sanguin est la mesure de l'activité de la transkétolase érythrocytaire, qui manque malheureusement de spécificité et est donc très peu utilisé.¹

Sur le plan radiologique, c'est à l'IRM cérébrale que sont mises en évidence les anomalies dues au déficit en thiamine. La sensibilité est de 53% et la spécificité de 93%.^{4,7} Classiquement, les lésions sont bilatérales et symétriques et se manifestent par des hyperintensités de signal sur les séquences T2 et FLAIR. Chez les patients avec une EGW d'origine non alcoolique, en séquence FLAIR, ces lésions sont présentes sur 100% des examens.⁴ Les localisations spécifiques sont les thalami, les corps mamillaires, la lame tectale et la région périaqueducale. Les régions aspécifiques sont en particulier le cervelet (vermis, noyaux dentelés), les noyaux des nerfs crâniens, le noyau rouge, la substance noire, les noyaux caudés, le corps calleux et le cortex cérébral.⁸

Cas clinique (suite)

Au laboratoire, la vitamine B1 est à 33 nmol/l (norme >116 nmol/l). La transferrine carboxy-déficente (CDT)

est négative. En séquence FLAIR, l'IRM cérébrale met en évidence une hyperintensité de signal bordant la partie haute de l'aqueduc ainsi que paraventriculaire au niveau thalamique et hypothalamique et des corps mamillaires. Le bilan neuropsychologique montre des troubles sévères de la mémoire antérograde verbale et visuospatiale ainsi qu'un dysfonctionnement exécutif, des troubles de l'attention sélective et soutenue et des difficultés aux praxies constructives.

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

L'EGW est une pathologie réversible si elle est traitée de façon adéquate. L'administration de thiamine doit être précoce et débutée idéalement dans les 48-72 heures après l'apparition des symptômes afin de prévenir des séquelles irréversibles.³

Il n'y a pas encore de consensus international sur le traitement optimal (dosage, mode d'administration, durée du traitement) de l'EGW, selon une récente revue Cochrane.⁹ Un consensus d'experts propose d'avoir un seuil de suspicion de l'EGW très bas dès qu'une situation clinique peut mener à un déficit en thiamine, en présence ou en l'absence de dépendance à l'alcool.⁴ Les recommandations actuelles préconisent d'administrer entre 200 et 500 mg de thiamine par voie intraveineuse 3x/jour pendant 5-7 jours, puis 100 mg 3x/jour per os pour 1-2 semaines, puis 100 mg per os 1x/jour.³ Le traitement initial per os est insuffisant, car la thiamine est absorbée selon un processus actif, donc saturable, dans le duodénum, l'absorption maximale étant d'environ 4,5 mg/dose. Par contre, le transport de la thiamine à travers la barrière hémato-encéphalique étant passif et actif, la diffusion passive en est facilitée par un gradient de concentration important tel que réalisé lors de fortes doses de thiamine administrées par voie IV, ce qui va permettre une correction rapide du déficit cérébral.¹⁰ L'administration 3x/jour est nécessaire en raison de la courte demi-vie de la thiamine (environ 96 minutes). De ce fait, la pénétration dans le cerveau et les autres tissus pourrait être meilleure qu'avec une administration en une dose journalière.⁴ L'administration de la thiamine par voie IV est sûre. Seuls quelques cas de réaction anaphylactique ont été rapportés.^{3,4} Rappelons que l'administration de solutions de glucose avant celle de thiamine est totalement proscrite. En effet, le glucose va utiliser les dernières réserves de thiamine comme cofacteur pour son propre métabolisme cellulaire et va donc précipiter ou aggraver le déficit en thiamine.

Pour le traitement prophylactique des patients présentant une pathologie pouvant engendrer un déficit en thiamine, il n'existe également pas de consensus. Les recommandations actuelles proposent une substitution d'au moins 100-200 mg 3x/jour, en débutant par voie IV (éventuellement IM) durant 3-5 jours,

puis per os 100 mg 3x/jour durant 1-2 semaines, puis 100 mg/jour per os au long cours.^{3,4}

Cas clinique (fin)

Chez Monsieur X., le diagnostic d'EGW est posé sur la base de la clinique, du dosage de la vitamine B1 et de l'IRM cérébrale. L'étiologie du déficit en thiamine est une opération au niveau duodénal qui diminue chroniquement l'absorption de la vitamine B1. Nous débutons une substitution en vitamine B1 par voie IV de 3 x 300 mg/jour durant une semaine, suivie d'une prise per os de 300 mg/jour au long cours. Après trois semaines de substitution, nous constatons une amélioration spectaculaire de la marche et de l'équilibre, la disparition du nystagmus et une diminution de l'ataxie. L'état confusionnel disparaît. Des troubles cognitifs persistent. A huit mois, sous substitution en thiamine, la marche et l'équilibre ainsi que les troubles cognitifs sont restés stables.

CONCLUSION

L'EGW est une pathologie aux conséquences graves, dont le diagnostic est avant tout clinique et qui n'est pas l'apanage des patients alcooliques. Le degré de suspicion doit être élevé, en particulier chez les patients âgés, polymorbides, dénutris qui sont à haut risque de présenter cette pathologie, ainsi que dans les pathologies gastro-intestinales, oncologiques ou rénales. La substitution en thiamine doit être débutée le plus rapidement possible, initialement par voie intraveineuse.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (EGW) est due à un déficit en thiamine (vitamine B1)
- Cette pathologie est sous-diagnostiquée, en particulier lors d'étiologies non alcooliques
- L'étiologie du déficit en thiamine est en premier lieu le syndrome de dépendance à l'alcool, mais la maladie peut être due à une malnutrition, à une chirurgie gastro-intestinale, à des pathologies gastro-intestinales, rénales ou oncologiques
- L'EGW peut être prévenue par une prise de thiamine et doit être traitée précocement, initialement par voie IV. Non traitée, elle évolue vers le syndrome de Korsakoff, sa forme chronique et irréversible, un coma ou le décès

1 Osiezagha K, Ali S, Freeman C, et al. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci* 2013;10:26-32.

2 Martin P, Singleton C, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003;27:134-42.

3 * Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders.

Intern Med J 2014;44:911-5.

4 ** Galvin R, Brathen G, Ivashyka A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:1408-18.

5 O'Keefe ST. Editorial: Thiamine deficiency in elderly people. *Age Ageing* 2000; 29:99-101.

6 Perpersack T, Garbusinski J, Robberecht J, et al. Clinical relevance of thiamine status amongst hospitalized elderly patients.

Gerontology 1999;45:96-101.

7 Elefante A, Puoti G, Senese R, et al. Non-alcoholic acute Wernicke's encephalopathy: Role of MRI in non typical cases. *Eur J Radiol* 2012;81:4099-104.

8 Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, et al. MR imaging findings in alcoholic and non-alcoholic acute wernicke's encephalopathy: A review. *Biomed Res Intern* 2014;2014:503596.

9 Day E, Bentham PW, Callaghan R, et al. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD004033.

10 Sechi GP, Serra A. Wernicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442-55.

* à lire; ** à lire absolument