



**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

ANNEE 2018

NUMERO : 2018-156

**TROUBLES MNESIQUES ET COMPORTEMENTAUX CHEZ LES PATIENTS
SUICIDANTS AUX BENZODIAZEPINES
REVUE DE LA LITTERATURE**

**THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

LE 11 OCTOBRE 2018

**PAR
Valérie BARBIER**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILLE

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Madame le Docteur Rosalie CABRY- GOUBET

DIRECTEUR DE THESE : Madame le Docteur Cécile LALANNE

REMERCIEMENTS

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Psychiatrie Adultes et Addictologie)

Service de Psychiatrie et Addictologie de liaison.

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté d'assurer la présidence de cette thèse.
Merci pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de notre travail et pour votre aide.

Nous vous exprimons toute notre gratitude, ainsi que notre profond respect.

Aux membres de mon jury,

Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILLE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pédopsychiatrie)

Service de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent.

Coordonnateur régional du DES de psychiatrie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Médecine interne)

Service de Médecine Interne et Maladies Systémiques

Merci de l'intérêt porté à notre travail.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de faire partie de notre jury de thèse.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre sincère respect.

Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Histologie, Embryologie et Cytogénétique

Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie

CHU Amiens Picardie, Centre de Biologie Humaine

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger notre travail.
Veuillez trouver ici l'assurance de notre sincère reconnaissance et de notre profonde
gratitude.

Madame le Docteur Cécile LALANNE

Psychiatrie Adultes

Service de Psychiatrie et Addictologie de liaison.

Je vous remercie énormément d'avoir accepté de me guider tout au long de ce travail et de ces prémices. Merci pour vos précieux conseils, pour le temps que vous y avez consacré et pour votre disponibilité.

Je vous remercie pour votre encadrement, en stage comme tout au long de ce travail de thèse.

Je vous exprime ici mon plus grand respect et toute ma gratitude.

Je dédie ce travail,

A ma mère

A Loïc : Merci d'être à mes côtés et d'avoir traversé avec moi ces longues et parfois difficiles années. Je te remercie pour toutes les choses merveilleuses que nous avons vécues ensemble, pour tout ce que tu m'as apporté. Je ne l'oublierai jamais. Grâce à toi j'avance en sécurité et l'avenir me semble doux, et plein d'aventures. Et encore un grand merci pour m'avoir aidée sur l'os. Je t'aime.

A mon Père : Merci pour ton soutien tout au long de mes études. Merci d'avoir corrigé mes fautes d'orthographe, depuis temps d'année... Maman et toi vous êtes toujours assurés que l'on ne manque de rien. Je crois que vous avez réussi. Vous nous avez donné le goût des voyages, du sport, et tout votre amour. Il y a eu des années très difficiles mais nous cicatrisons doucement.

A ma sœur Julie : Merci à ma Toutoune préférée, la seule et l'unique ! Je tiens énormément à toi. Nous avons traversé des épreuves mais la fratrie c'est au-dessus de ça. Je te souhaite beaucoup de réussite dans la fin de tes études mais ne te met pas trop de pression, tu es brillante. Profite de la vie.

A mes grands-parents : Merci pour votre amour, votre gentillesse et votre soutien. Vous êtes toujours là pour me reconforter, pour veiller sur moi. Un grand merci à vous.

A mes beaux-parents, Véronique et Éric : Merci pour votre accueil si chaleureux au sein de votre famille, pour votre gentillesse et votre affection. Merci pour tout ce que vous m'avez donné, j'en suis profondément touchée.

A mes amis

Justine : Merci de m'avoir fait l'honneur d'être ton témoin de mariage, cela me touche énormément. Notre amitié, depuis tant d'année maintenant, compte beaucoup pour moi. Merci aussi à tes qualités de comique, qui nous surprendrons toujours.

Charlotte, Hélène, Léa, Mathilde et Robin : Parce que le lycée tisse des liens indéfectibles ! Merci à vous, pour tous les fous rires, pour toutes ces soirées passées ensemble et pour cette amitié qui me tient tant à cœur.

Marie et Emeric : Merci énormément pour votre soutien tout au long de cette année ! Marie, nos parties de tennis ont été un grand bol d'air. Merci pour votre gentillesse et votre prévenance à mon égard. Merci.

Alexis, Charline et Théo, Agathe et GuiGui : Avec Loïc viennent ses amis, puis les soirées, les fous rires, les vacances et enfin une belle bande de copains que l'on a plaisir à retrouver. Merci à vous pour tous ces bons moments. Alexis merci pour l'allumette.

Floriane : Merci beaucoup d'avoir proposé de vérifier l'orthographe sur ce travail. Cela me va droit au cœur.

Emilie et Joséphine : L'internat permet aussi de faire de belles rencontres et vous en faites partie. Merci à toutes les deux pour votre soutien. Merci Joséphine pour tous tes conseils et ta réassurance.

Alexandre, Claire, Guillaume, Hélène, Stéphanie : Merci d'avoir été des co-internes avec qui il a été facile et agréable de travailler. Merci pour votre bonne humeur.

Coralie, Domi et Marie, Justine et Nathalie, Charlotte : Merci à vous pour avoir été des supers collègues de travail avec qui il fait bon rire.... Et bien sûr merci à toutes les équipes des services où je suis passée en stage et où j'ai passé de très bons moments.

Et un grand merci à tous les autres que je n'ai pas cité, mais que je n'oublie pas. Je vous remercie d'être venus, et d'avoir fait partie de ces années.

Table des matières

ABREVIATIONS	11
1. Introduction	12
2. Cas cliniques	14
2.1. <u>Mme L.</u>	14
2.2. <u>Mr A.</u>	18
2.3. <u>Problématiques cliniques</u>	21
2.3.1 <i>Amnésie</i>	21
2.3.2 <i>Troubles comportementaux avec désinhibition et agressivité</i>	21
2.3.3 <i>Traits de personnalité</i>	22
2.3.4 <i>Enjeux relationnels et institutionnels</i>	22
2.3.5 <i>Impacts sur le consentement aux soins</i>	23
2.3.6 <i>Particularités liées aux associations de substances</i>	23
3. Revue de la littérature	24
3.1. <u>Méthodologie</u>	24
3.2. <u>Généralités sur l'intoxication aiguë aux benzodiazépines</u>	24
3.3. <u>Benzodiazépines et mémoire</u>	26
3.3.1 <i>Amnésie antérograde</i>	26
3.3.2 <i>Mécanisme d'action central et mémoire</i>	28
3.3.3 <i>Mémoire à court terme</i>	29
3.3.4 <i>Mémoire à long terme</i>	30
3.3.5 <i>Mémoire explicite et benzodiazépines</i>	31
3.3.6 <i>Mémoire implicite et benzodiazépines</i>	33
3.3.7 <i>Impact sur les processus modulant la mémoire</i>	35
3.3.8 <i>Sédation et taux sanguin de benzodiazépine</i>	38
3.3.9 <i>Troubles mnésiques et flumazénil</i>	39

3.4.	<u>Benzodiazépines et troubles comportementaux</u>	40
3.4.1	<i>Désinhibition et agressivité sous benzodiazépines</i>	40
3.4.2	<i>Rôle de l'hostilité et du niveau d'anxiété</i>	42
3.4.3	<i>Rôle des troubles de la personnalité</i>	44
3.4.4	<i>Impact des benzodiazépines sur les émotions</i>	45
3.4.5	<i>Ressenti et conscience des troubles comportementaux</i>	46
3.4.6	<i>Pharmacologie et troubles du comportement</i>	47
3.4.7	<i>Effets de l'alcool</i>	49
4.	Discussion	50
4.1.	<u>La clinique</u>	50
4.1.1	<i>Caractéristiques des troubles mnésiques</i>	50
4.1.2	<i>Altérations du jugement</i>	51
4.1.3	<i>Retentissement relationnel</i>	52
4.1.4	<i>Biais cliniques</i>	54
4.1.5	<i>Dissociation entre sédation et amnésie</i>	56
4.2.	<u>Intérêts et limites</u>	57
4.2.1	<i>Intérêts</i>	57
4.2.2	<i>Limites</i>	57
4.3.	<u>Perspectives</u>	59
4.3.1	<i>Recherche clinique</i>	59
4.3.2	<i>Formation des professionnels et lien avec l'entourage</i>	60
4.3.3	<i>Evolutions institutionnelles</i>	62
4.3.4	<i>Prévention</i>	62
5.	Conclusion	64
	BIBLIOGRAPHIE	66
	ANNEXE	73
	RESUME	

Abréviations

- BEARNI : Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairment
- BZD : Benzodiazépine
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- GABA : Acide gamma-amino-butérique
- IMV : Intoxication médicamenteuse volontaire
- MMSE : Mini-Mental State Examination
- MMWR : Morbidity and Mortality Weekly Report
- MoCA : Montreal Cognitive Assessment
- ONS : Observatoire National du Suicide
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- SNC : Système nerveux central
- TMT : Trail Making Test
- TS : Tentative de suicide
- UHTCD : Unité d'Hospitalisation de Très Courte Durée.

1. Introduction :

La forme la plus fréquente de Tentatives de Suicide (TS) dans les pays occidentaux est l'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) [1,2,3]. Parmi les substances toxiques incriminées, les benzodiazépines (BZD) sont actuellement les plus utilisées [3,4], avec une prévalence de l'ordre de 60 à 80 % [5].

En France, l'enquête Santé Mentale en Population Générale (SMPG) menée entre 1999 et 2003, rapportait au moins une TS au cours de la vie chez 8% de la population métropolitaine [6] et en 2015, l'Observatoire National du Suicide (ONS) recensait 78 128 patients hospitalisés dans un service de médecine ou de chirurgie après une TS [7], tout en notant la sous-estimation du nombre de gestes suicidaires totaux, estimés au double.

Concernant les BZD, premières substances utilisées lors les IMV, elles font déjà l'objet ces dernières années de remises en question, à cause de leur potentiel addictogène [8,9], leur possible association à un risque majoré de tentatives de suicide [3], leur effet amnésiant aiguë (mis en cause dans des cas de soumission chimique) et leur implication dans les troubles mnésiques au long cours (des recherches sont réalisées sur le lien entre BZD au long cours et maladie d'Alzheimer) [9]. Malgré une meilleure information des professionnels et une diminution de leur prescription, la France reste le deuxième consommateur européen [9,10], avec selon l'ANSM environ 13,4 % de la population consommatrice de BZD en 2015, quelle que soit l'indication [10]. En 2018, elles font à nouveau l'objet de recommandations dans leur prescription par l'HAS [8] qui rappelle en parallèle le service médical rendu par ces psychotropes.

La prise en charge des suicidants, c'est-à-dire des personnes ayant tenté de se suicider, est complexe. Elle nécessite du temps pour des interventions transdisciplinaires (plusieurs étapes de prise en charge, par plusieurs acteurs, plusieurs dimensions d'évaluation) et ses enjeux sont importants, avec en premier lieu la prévention du risque de récurrence suicidaire. Ce risque est considéré comme élevé dans le mois qui suit une première TS [6], avec un risque de récurrence dans l'année de l'ordre de 10 à 20% selon les cohortes [10].

Dans les services d'urgences, il s'agit de situations quotidiennes à prendre en charge, 80% des TS médicalisées, passent par ces services [11] dans un partenariat transdisciplinaire (médico-chirurgical, psychiatrique, social). Aux Urgences du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens, c'est 1212 tentatives de suicide qui ont été prises en charge en 2017 [12].

Dans le milieu de l'urgence, les IMV aux BZD ont la réputation d'une relative innocuité [13] du fait de la fréquence relativement modérée d'enjeux fonctionnels ou vitaux au décours [1,14]. De plus, il existe un antidote, le flumazenil [15], qui permet de contrer les défaillances viscérales. La plupart des sujets admis à l'hôpital pour une IMV aux BZD sont déclarés « somatiquement sortants » en moins de 24h [1,14]. Par contre, on retrouve fréquemment des réactions psycho-comportementales aiguës, comme les épisodes d'amnésie et de désinhibition avec agressivité [16], qui entraînent des perturbations majeures, tant individuelles qu'institutionnelles dans la prise en charge plus générale [17,18]. Pourtant ces effets cognitifs et comportementaux ne font l'objet d'aucun consensus, causant des discordances cliniques et institutionnelles.

L'évaluation psychiatrique systématique d'un geste suicidaire est recommandée [2]. Elle consiste à évaluer la situation du patient afin de comprendre les raisons du geste, à aider à un apaisement de la crise individuelle voire groupale, à détecter la présence d'un trouble psychiatrique ou addictologique, et à estimer si un risque suicidaire persiste [3,19].

L'entretien psychiatrique a donc à la fois valeur d'évaluation et d'intervention thérapeutique. Son efficacité et celle des soins ultérieurs dépendront de l'alliance entre intervenants et patients. Cela présuppose une accalmie de la crise, ainsi que des capacités de prise de recul sur le contexte et sur son propre comportement par le patient. Sur ces aspects, le contexte d'IMV par une molécule entraînant des troubles psycho-comportementaux entraîne un biais clinique certain [19].

Ainsi les caractéristiques de prise en charge des IMV aux benzodiazépines, enjeu majeur de santé publique de par leur nombre et leurs conséquences, restent encore à notre sens mal définies.

D'abord nous tenterons, d'exposer au travers de deux cas cliniques, les problématiques cliniques les plus fréquemment rencontrées dans la prise en charge des patients suicidants aux BZD adultes, sans particularités liées à l'âge ou aux comorbidités organiques.

Ensuite nous décrirons les troubles cognitifs et comportementaux liés à l'utilisation des benzodiazépines, au travers d'une revue de la littérature.

Enfin, nous discuterons de ces données, remises dans le contexte de l'IMV et des éventuelles perspectives apportées par cette analyse.

2. Cas cliniques

Nous avons choisi d'exposer deux cas de prise en charge de tentatives de suicide aux benzodiazépines qui nous semblent représentatives de situations cliniques fréquemment rencontrées dans ce contexte, afin d'en dégager des pistes de recherches dans la littérature.

2.1 Madame L.

Nous rencontrons Mme L., âgée de 48ans alors qu'elle est hospitalisée en Unité d'Hospitalisation de Très Courte Durée (UHTCD), au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens pour la prise en charge d'une cinquième tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire aux benzodiazépines (probablement une quinzaine de comprimés d'Alprazolam 0,25mg).

Elle est célibataire et vit seule. Son fils de 29ans vit sur Perpignan et sa fille de 24ans vit en couple sur Amiens. Elle est divorcée de leur père depuis plusieurs années. Elle est la cadette d'une fratrie de cinq enfants. L'entente avec son entourage est décrite comme de bonne qualité.

Elle ne présente pas d'antécédents médico-chirurgicaux particuliers. Sur le plan psychiatrique, elle a eu un suivi en Centre Médico-Psychologique pour un syndrome anxio-dépressif, mais elle n'y va plus depuis plusieurs années. Elle a fait quatre tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire aux benzodiazépines et a été hospitalisée une fois en psychiatrie à l'hôpital Philippe Pinel à Amiens. Son traitement est composé d'Alprazolam 0,25mg (quatre comprimés par jours, dont deux au coucher), il est renouvelé une fois par mois par son médecin traitant.

Secrétaire chez les sapeurs-pompiers depuis de nombreuses années, elle décrit une ambiance conflictuelle au travail qui lui devient difficile à supporter.

Depuis près de cinq ans, Mme L. dit subir une relation très conflictuelle avec un ex-compagnon avec qui elle est restée sept ans et qui la battait. Il continuerait de la harceler et de la menacer malgré une plainte contre lui depuis leur séparation et un procès qui serait toujours en cours.

L'évènement déclencheur de ce cinquième passage à l'acte suicidaire se serait produit trois jours avant le geste, lorsque son compagnon actuel lui aurait annoncé qu'il la quittait, de manière inattendue. Elle décrit, suite à cela, un mal être croissant, un sentiment d'impuissance

face à ses difficultés au travail et dans sa vie sentimentale. C'est dans ce contexte qu'elle aurait commencé à avoir des idées suicidaires. Deux jours après cette séparation, elle dit s'être sentie très angoissée à l'idée de se retrouver seule chez elle. Se sentant abandonnée par son entourage, elle a écrit plusieurs lettres adressées à sa famille, tout en ingérant les comprimés d'Alprazolam qui lui restait, dans un but suicidaire.

La fille de Mme L. s'est rendue au domicile de sa mère le lendemain et l'a trouvée sédatisée mais stimulable, dans un état d'ébriété avec un discours peu cohérent. En constatant, la présence de boîtes d'Alprazolam sur la table basse, elle a prévenu les secours. Mme L. l'a alors menacée avec un couteau et un pied de biche, ne comprenant pas pourquoi elle voulait appeler les secours.

Lors de son arrivée aux urgences du CHU, Mme L. est dans un état d'instabilité psychomotrice majeure. Les ambulanciers sont excédés car elle leur a manqué de respect pendant le transport et a refusé de leur donner son identité.

Au sein des urgences, elle est difficile à contenir par l'équipe soignante, non compliant aux soins, refusant de dire la substance et la dose prises. Elle finit par accepter l'examen somatique, qui ne présente pas d'anomalie, avec un glasgow à 15/15 et une bonne orientation temporo-spatiale. Mme L. est transférée à l'UHTCD mais demande rapidement sa sortie contre avis médical. Anxieuse et inaccessible aux explications fournies par l'équipe concernant la poursuite des soins, elle menace de fuguer. L'urgentiste prescrit alors une contention physique afin de la contenir et de l'apaiser et la nuit sera finalement assez calme. Le lendemain matin, l'équipe nous demande de l'évaluer rapidement car elle est sortante sur le plan somatique mais de nouveau tendue et anxieuse, avec une instabilité psychomotrice. Elle est assez virulente concernant sa sortie, qu'elle veut le plus rapidement possible, ne voyant pas l'utilité de l'évaluation psychiatrique. Ils nous signalent aussi que la sœur de Mme L. est venue déposer les lettres et qu'elle exige une rencontre avec le psychiatre.

Nous commençons par aller évaluer Mme L. dont la présentation est légèrement négligée, on note une instabilité psychique mais elle arrive à se contenir sur le plan physique. Son contact est familier, son discours est rapide mais intelligible. La tachypnée traduit une légère tachypsychie. Elle est réticente, avec une nervosité et une anxiété perceptibles. Elle s'insurge contre les contentions physiques dont elle ne comprend pas la nécessité. Mme L. ne se souvient pas clairement des événements de la veille, elle ne peut ni raconter son arrivée aux urgences, ni nous dire la quantité de médicament prise. Le dernier souvenir assez net pour elle

est le début de l'écriture de lettres adressées à ses proches, pour leur expliquer son geste. Assez rapidement durant l'entretien elle rapporte des événements de vie personnels avec une grande facilité et avec une participation affective marquée. On peut décrire son comportement comme désinhibé, avec une forte labilité émotionnelle.

Sa thymie est basse, sans anhédonie ni aboulie. Elle exprime une souffrance et un épuisement moral, avec une grande anxiété, qui l'ont amenée à vouloir « dormir pour oublier et effacer » ses problèmes. Elle n'a plus d'idée suicidaire, mais critique peu son geste qu'elle décrit comme impulsif. Elle dit s'être sentie dans une impasse et ne sachant pas comment faire comprendre autrement à ses proches à quel point elle allait mal. Il n'y a pas d'éléments délirants durant l'entretien mais une certaine désorganisation psychique est retrouvée, probablement en lien avec l'angoisse et la désinhibition.

Elle accepte un deuxième entretien l'après-midi avec sa sœur, en apprenant que cette dernière a rapporté les lettres écrites sous l'effet des benzodiazépines et qu'elle ne se souvient pas avoir terminées.

Ce deuxième entretien est marqué par la victimisation et l'hostilité de Mme L. vis-à-vis de sa sœur. Les événements prennent pour elle un caractère dramatique, elle exprime son mécontentement de manière exubérante, théâtrale. Elle a du mal à se mettre à la place de sa sœur et projette sur elle la colère qu'elle ressent. Elle est difficilement accessible à la réassurance, à la critique de son propre geste et des conséquences. Sa sœur, très inquiète de la répétition des gestes suicidaires, est initialement en demande d'une hospitalisation en psychiatrie.

A la fin de cet entretien qui a duré plus d'une heure trente la patiente finit par s'apaiser. Elle refuse de parler d'hospitalisation mais accepte un suivi psychiatrique sur l'Antenne de Psychiatrie Adulte du CHU d'Amiens, proposition acceptée par sa sœur qui, voyant Mme L. redevenir de plus en plus calme et réfléchi au fil de l'après-midi, se dira rassurée de son état et de sa décision.

La prise en charge psychiatrique s'est étendue sur la journée.

Lors du rendez-vous de réévaluation, une dizaine de jours plus tard, elle dit ne plus se souvenir de manière précise des trois/quatre jours ayant suivi le geste suicidaire. Malgré les tensions initiales, elle a passé quelques jours chez sa sœur, car elle ne se sentait pas dans son état de fonctionnement habituel. Elle décrit des souvenirs assez flous et une sensation de fonctionner au ralenti sur le plan psychique, comme dépersonnalisée. Elle a pu reconstruire

les événements grâce aux éléments apportés par sa famille. Elle exprime une certaine honte vis-à-vis de son comportement, ainsi qu'une anxiété face à ce manque de souvenir et aux réactions qu'elle a pu avoir.

Lors du suivi Mme L. présente un contact plus adapté, moins familial. Nous ne diagnostiquons pas de syndrome dépressif caractérisé mais un épuisement moral, réactionnel aux événements de vie rapportés. Elle décrit avec un vécu douloureux authentique ses différentes difficultés et la prise de benzodiazépines quotidienne depuis de nombreuses années semble être à visée anti-pensée, pour apaiser les ruminations anxieuses. Lorsqu'elle est en grande difficulté psychique avec des recrudescences anxieuses importantes, des éléments de dissociation intellectuelle sont retrouvés. Elle présente des traits de personnalité histrionique : immaturité affective avec des réponses émotionnelles excessives, une quête de l'attention de ses proches et la reconnaissance de ses souffrances, ainsi qu'un manque de considération pour autrui. Une ambivalence dans ses relations aux autres est retrouvée. Ses sœurs peuvent être à la fois vécues comme étayantes, maternantes, puis perçues comme envahissantes et persécutrices. Mme L. exprime une souffrance vis-à-vis du mode de relation qu'elle entretient avec elles, sans réussir à le modifier. L'infantilisation qu'elle ressent de leur part lui est devenue intolérable et oppressante mais de peur de ne plus être appréciée par elles, elle ne peut leur exprimer. Mme L. présente une tendance à la dramatisation et se pose comme victime dans la plupart des conflits qu'elle rapporte. Elle se sent très facilement blessée et a du mal à gérer ce qu'elle perçoit comme de l'injustice, tant au travail que dans ses rapports amoureux et familiaux. Au travail, elle semble au centre de multiples tensions. Elle ne se sent pas à l'origine de ces conflits et d'après elle, elle en est toujours la victime. Les réactions qu'elle nous décrit avoir eu lors de conflits paraissent souvent impulsives, excessives et liées à ses émotions du moment. Elle rapporte ces difficultés avec excès, souvent avec la même charge émotionnelle que lors de l'évènement et avec un certain théâtralisme.

La remise en question de ses propres comportements est assez difficile mais elle reste suggestible et accessible aux éléments de temporisation que nous lui exprimons. Elle peut s'approprier, lors des entretiens ultérieurs, ce qui est élaboré précédemment, notamment concernant son geste suicidaire où une critique est progressivement retrouvée. Elle finit par exprimer sa crainte que sa fille puisse souffrir à cause d'elle et de son geste suicidaire.

2.2 Monsieur A.

Nous rencontrons Mr A. 56 ans, dans le service de l'Unité d'Hospitalisation de Très Courte Durée du CHU d'Amiens, dans le cadre d'un avis psychiatrique suite à une tentative d'intoxication médicamenteuse volontaire par benzodiazépines (une vingtaine de comprimés d'alprazolam 0,50mg) et éthyliation aiguë à 2,8g d'alcool, survenue la veille en fin d'après-midi.

Mr A. est en cours de divorce, et séparé depuis plus de 4 ans. Il vivait chez une amie jusqu'à une quinzaine de jours, avant d'avoir son propre logement dans lequel il vit seul. Il a deux enfants d'une vingtaine d'années, 1 fils avec qui il n'a plus de contact et une fille qu'il voit peu. Il est en arrêt de travail pour invalidité physique depuis plusieurs années, dans un contexte de lombalgies chroniques et d'un accident de travail ayant entraîné une impotence du membre inférieur gauche. Il travaillait dans l'entretien des bâtiments pour un établissement scolaire.

Mr A. a été plusieurs fois hospitalisé dans le service de Psychiatrie du CH de Péronne suite à de multiples tentatives de suicides (par intoxications médicamenteuses et un accident de la voie publique auto-induit avec un véhicule léger) et pour un syndrome dépressif caractérisé. Son traitement actuel est un antidépresseur (paroxétine : 20 mg par jour) et un anxiolytique (alprazolam : 0,50 mg trois fois par jour).

Concernant les circonstances du geste autolytique, le patient aurait eu une altercation avec l'ex-mari et les enfants de son amie (chez qui il était précédemment hébergé) via les réseaux sociaux, ces derniers étant opposés à la proximité du patient avec cette dame. Suite à cet échange il se serait disputé avec elle et aurait été violent physiquement (il l'aurait agrippée par les poignets et secouée). Elle lui aurait alors exprimé le besoin de prendre de la distance. La nuit suivante il lui aurait envoyé des photos évocatrices d'idées suicidaires (médicaments en grande quantité sur une table, cliché d'un couteau) et des messages SMS indiquant clairement sa volonté d'en finir, ne pouvant tolérer ce sentiment de rejet de sa part. Le lendemain en découvrant les messages elle a contacté les pompiers.

A l'arrivée des secours à son domicile, le patient étant sous l'emprise de l'alcool et des benzodiazépines, il refuse de les suivre de manière virulente et agressive. Il est ainsi transporté aux urgences du CHU d'Amiens dans un contexte d'agitation massive. Au CHU Monsieur A. est toujours opposant et agité. Une contention chimique par cyamémazine 50mg en intramusculaire est réalisée pour le mettre en sécurité, ainsi qu'une contention physique.

Une perfusion est mise en place par les urgentistes, avec administration de benzodiazépines en prévention du syndrome de sevrage alcoolique. Il reçoit à nouveau une perfusion de diazépam le matin, avant l'entretien psychiatrique, malgré l'absence de signes prégnants de sevrage.

L'évaluation du patient a lieu en milieu de matinée, après un contrôle de son alcoolémie, qui est bien négative. Au début de l'entretien Mr A. reste calme mais son opposition est perceptible. Son discours est cohérent mais il est centré sur un sentiment de préjudice, thème circulaire en lien avec la dispute avec la famille de son amie et l'hospitalisation. La thymie est basse, il présente une aboulie et une anhédonie depuis plusieurs semaines. Il ne rapporte pas d'angoisses pendant l'entretien mais il reste sthénique, ce qui est signe d'une tension interne mal analysée par le patient. Les idées suicidaires sont toujours présentes et non critiquées et ré-exprimées avec véhémence : « dès que je suis dehors je vais en finir » ; il dit ne plus avoir de raison de vivre. Il banalise la mise en danger : « je ne faisais de mal à personne » avec une tendance à rejeter la faute sur autrui : « de toutes façons ils verront bien ce qu'ils m'ont fait ».

Mr A. ne présente pas d'élément dissociatif majeur ni de syndrome délirant franc, mais son contact est à tendance interprétative, avec une forte labilité émotionnelle. Des traits de personnalité impulsive sont supposés lors de l'entretien : immaturité, ambivalence affective, défaut d'identification des ressentis émotionnels, tendance à l'immédiateté, ainsi que des traits paranoïaques : tendance perspective récurrente, et projective, sur fond de thymie dépressive évoquant un fonctionnement sensitif.

Le caractère aigu de l'épisode ne permettant pas de conclure au fonctionnement relationnel de base du patient, nous confronterons ces éléments aux observations des collègues le prenant en charge régulièrement sur le CH de Péronne. Ils témoignent plutôt d'un fonctionnement dépendant, avec néanmoins des phases de sensibilité dans les périodes dépressives leur faisant évoquer davantage un fonctionnement émotionnellement labile que paranoïaque.

Devant la persistance du risque suicidaire et ne parvenant pas à obtenir les coordonnées des enfants du patient, nous contactons l'amie de Mr A. afin de mettre en place des soins continus en milieu spécialisé psychiatrique. Le patient présente des idées suicidaires qu'il ne critique pas et qu'il réitère, assorties d'un refus de soins par manque de confiance vis-à-vis du milieu soignant, ce qui indique une hospitalisation sous contrainte. L'amie rapporte une aggravation depuis quelques mois du comportement du patient, avec une multiplication des gestes suicidaires par intoxications médicamenteuses et alcoolisations, non médicalisés du fait de sa

réticence aux soins. Elle donne son accord oral pour des soins en psychiatrie sous contrainte, mais ne veut pas signer le tiers de peur de devenir persécutrice pour Mr A.

L'impatience du patient dans le service est perceptible, une hospitalisation sous contrainte à la demande d'un tiers en péril imminent est donc décidée.

L'annonce de la nécessité d'une hospitalisation n'est pas acceptée par Mr A. qui menace de partir tout en exprimant des propos victimaires : « ils seront bien contents si vous m'envoyez en psychiatrie ». Il arrache sa perfusion mais reste dans la chambre, tout en acceptant de poursuivre la discussion. L'infirmière, appelée par l'étudiant en médecine pour nettoyer le sang dû à la déperfusion, exprime au patient et à nous sa colère que la prise en charge se complique ainsi, suite à un entretien lui ayant paru bien long alors qu'elle aurait souhaité une orientation plus rapide du patient. Une nouvelle sédation par cyamémazine, qui avait été efficace pendant la nuit est à nouveau demandée, mais le patient, ayant assisté à un échange véhément, la refuse et tente de partir de sa chambre. Le contact étant encore possible, nous l'incitons à rester dans la pièce et demandons à l'infirmière de prévenir la sécurité, sachant que sa colère à elle est toujours perceptible. Durant le temps mis pour la préparation de la sédation, Mr A. fait à nouveau mine de forcer le passage, alors que la sécurité venait d'arriver sur les lieux. Une contention physique des quatre membres et ventrale, ainsi que chimique en intramusculaire sera alors administrée (cyamémazine 100 mg soit deux ampoules de 50 mg). Le déroulement de la contention sera compliqué d'échanges d'insultes entre les membres de la sécurité et le patient, celui-ci se montrant particulièrement immature et provocateur, tandis que les agents de sécurité ont du mal à percevoir le caractère circonstanciel du comportement du patient.

La sédation agira dans la vingtaine de minutes suivant l'administration et le patient sera transféré dans l'heure suivante sur le CH de Péronne.

Nous contacterons quelques jours plus tard le service de psychiatrie de Péronne qui nous confirmera la prise en charge en cours du patient pour épisode dépressif avec persistance des idées suicidaires mais sans vellétés de passage à l'acte. Une amnésie partielle de l'épisode ainsi qu'un amendement du contact persécuté et agressif qui avait cours en UHTCD, nous seront relatés.

2.3 Discussion autour des problématiques cliniques

2.3.1 *Amnésie*

Mme L. et Mr A ont présenté suite à des intoxications médicamenteuses volontaires aux benzodiazépines une amnésie antérograde ayant persisté plusieurs jours après la prise du médicament et un état de désinhibition psychique avec des troubles du comportement. L'amnésie concernait la période suivant la prise massive de BZD pour les deux patients et elle s'est amendée progressivement avec l'élimination du produit par l'organisme. Il s'agissait donc d'une amnésie antérograde et transitoire, caractéristique des amnésies décrites dans les effets secondaires des BZD.

Pour Mme L. les symptômes sub-cliniques de déficit mnésique n'ont été repérés qu'à posteriori, par la description et les ressentis rapportés par la patiente.

Pour Mr A. les symptômes mnésiques n'ont pu être recherchés à cause des troubles massifs du comportement.

2.3.2 *Troubles comportementaux avec désinhibition et agressivité*

En effet pour Mr A. la tension interne, l'impulsivité et l'agitation psychomotrice étaient au premier plan. Il a rapidement manifesté une hostilité vis-à-vis des soignants ainsi qu'un comportement et des propos agressifs, facilités par la désinhibition.

Pour Mme L. la désinhibition s'est traduite par une instabilité psychomotrice avec une tension interne, une impulsivité, un contact familier, des réactions hostiles et une labilité émotionnelle.

Les deux patients ont présenté un sentiment de persécution, de colère vis-à-vis de la situation et ont dû être contentionnés physiquement et chimiquement, afin de les protéger et de protéger l'équipe soignante. Le comportement désinhibé et agressif de Mr A. a même compliqué la prise en charge au point de provoquer une altercation verbale avec les membres de la sécurité. On notera l'impact de l'ambiance conflictuelle avec l'infirmière qui semble avoir majoré l'agitation et l'hostilité du patient.

2.3.3 *Traits de personnalité*

Lors du suivi de Mme L. et après avoir pris des nouvelles de Mr A., il a été mis en avant l'exacerbation de leurs traits de personnalité durant ces épisodes de désinhibition, dont une impulsivité. Tous les deux présentaient des éléments en faveur d'un trouble de la personnalité du cluster B, dit de type narcissique selon le DSM-5 [20], ou émotionnellement labile pour la CIM-10 [17]. On retrouvait des éléments en faveur d'une personnalité de type histrionique chez Mme L., et la personnalité de Mr A. semblait plus se rapprocher du profil borderline, mais sans que les éléments cliniques à disposition permettent de conclure.

On notera pour Madame L que le contact lors de l'évaluation initiale et celui lors de la réévaluation différaient nettement, dévoilant une personnalité plus souple que le fonctionnement perçu post-IMV. Il en sera de même pour Monsieur A, si nous nous fions aux éléments rapportés par les collègues de son service d'accueil.

2.3.4 *Enjeux relationnels et institutionnels*

Dans les deux cas, les patients ont fait preuve d'une attitude hostile envers leur entourage. Madame L. envers sa fille et sa sœur, et Monsieur A envers son amie. Dans la situation de Mme L, une médiation a été possible, permettant de remettre en adéquation les perceptions de chacun, notamment en terme d'intensité émotionnelle et d'enjeux relationnels.

Dans la situation de Monsieur A cette médiation n'a pas été possible, notamment à cause de la persistance de son agitation. Les problématiques relationnelles se sont décalées sur l'environnement soignant.

Ces deux cas ont eu un impact important sur l'institution, ils ont provoqué des tensions chez les équipes soignantes, allant jusqu'au conflit ouvert concernant la prise en charge devant Mr A. Sur le plan somatique, les deux sujets ne présentaient plus de risques particuliers et leurs désinhibitions ont provoqué l'agacement voire même la colère des équipes soignantes, qui souhaitaient d'ailleurs une sortie de leur service la plus rapide possible, avant même l'évaluation psychiatrique. Ces situations cliniques donnent fréquemment lieu à des extensions des conflits au niveau soignant, d'autant plus en l'absence de données claires sur les particularités relationnelles des patients. Bien qu'un temps d'évaluation soit reconnu comme légitime et permis par tous les acteurs.

2.3.5 Impacts sur le consentement aux soins

Pour les deux sujets la question d'une hospitalisation en psychiatrie s'est posée. Pour Mme L., la longueur de la prise en charge a permis un apaisement de la patiente, la mobilisation de ses proches et la création d'une alliance thérapeutique. Alors que nous l'avons vue retrouver ses capacités cognitives au fil de la journée (fait qui nous a semblé perceptible par un réajustement relationnel avec les soignants et son entourage familial) son refus de consentement pour une hospitalisation en psychiatrie était donc recevable.

Pour Mr A. les troubles comportementaux et l'absence d'adhésion aux soins psychiatriques, ont rendu son consentement non recevable et nous ont amené à réaliser une hospitalisation sous contrainte devant la persistance du risque suicidaire. Une meilleure gestion de son hypersensibilité à l'environnement, ainsi qu'une meilleure coordination entre soignants auraient peut-être permis une période d'observation plus longue, avec une acceptation des soins psychiatriques au décours, ou du moins une prise en charge moins difficile.

2.3.6 Particularités liées aux associations de substances

Dans la situation de Monsieur A. nous nous interrogeons sur le rôle joué par l'association avec l'alcool, malgré une alcoolémie négative au moment de l'évaluation. En comparaison avec celle présentée par Mme L, son agitation nous a semblée plus intense pour une même molécule, bien que le terrain soit différent (notamment l'âge, le sexe et l'éthylisme chronique soupçonné).

Cela pose la question de variables supplémentaires liées à l'association de substances, situations fréquemment rencontrées, tant avec l'alcool qu'avec d'autres traitements ou produits associés (antidépresseurs, cannabis, antalgiques opiacés par exemple). Mais à la différence des autres, l'alcool est une substance dont on peut facilement vérifier l'élimination lors de l'évaluation, et nous choisissons donc d'en faire une situation représentative des IMV aux BZD, avec des particularités supplémentaires à explorer.

Par ailleurs, nous n'avons pas rapporté ici de cas d'intoxications aux hypnotiques apparentés aux BZD (zolpidem, zopiclone) de survenue très fréquente. Ces molécules sont pharmacologiquement assimilées aux BZD et nous choisissons pour ce travail de les considérer comme des substances analogues.

3. Revue de la littérature

3.1 Méthodologie

Afin de répondre à nos problématiques, et de comprendre comment les benzodiazépines agissent sur la mémoire et le comportement humain en cas d'intoxication aiguë, nous avons réalisé une revue de littérature pour affiner nos connaissances sur les troubles mnésiques et comportementaux liés aux benzodiazépines

Les sources d'informations scientifiques que nous avons utilisées pour rechercher les différents articles sont Pubmed, Science direct et Google Scholar. Les recherches ont été complétées avec les bibliographies des différents articles trouvés initialement. Les mots clés utilisés sont : benzodiazépines, cognition, amnésie, troubles mnésiques, désinhibition, troubles du comportement, agitation, intoxication médicamenteuse et tentatives de suicide.

La sélection des articles a été faite en fonction de la langue, anglais ou français, ensuite selon les titres puis sur la lecture des résumés. L'extraction des données a été faite lors de la lecture des différents articles, en correspondance avec les problématiques dégagées dans notre pratique clinique. Parmi les articles analysés nous avons vingt études, quatre revues de la littérature et trois mises au point sur les troubles mnésiques. Sur les troubles comportementaux nous avons quatre études, deux revues de la littérature, une mise au point et un rapport de cas. Deux mises au point abordaient les troubles mnésiques et les troubles comportementaux.

3.2 Généralités sur l'intoxication aiguë aux benzodiazépines

Une intoxication médicamenteuse aiguë aux benzodiazépines correspond à une ingestion de produits de la classe des BZD dans des quantités supérieures à celles recommandées, accidentelle ou ici volontaire, à visée anxiolytique ou suicidaire.

Les BZD ont de manière générale un index thérapeutique large et l'intoxication isolée entraîne souvent une sédation calme durant quelques heures. Les décès surviennent rarement, en particulier en cas d'hospitalisation, mais lors de prises massives ou d'associations avec

d'autres substances (opioïdes, alcool, antidépresseurs par exemple) la survenue de complications graves ou la mort peuvent arriver.

Une dépression du système nerveux central (SNC), avec hypotonie musculaire, obnubilation et somnolence, peut suivre le surdosage quelques heures après. Secondaire à l'action physiopathologique des BZD sur le neurotransmetteur acide gamma-aminobutyrique (GABA). Cette phase peut se compliquer d'un état de coma calme.

Une dépression respiratoire modérée peut s'observer. L'évolution somatique est le plus souvent spontanément favorable en 48h, mais la symptomatologie peut être plus sévère selon la quantité ingérée, les antécédents médicaux (à type d'insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique), l'âge (enfants et sujets âgés) ou bien sûr l'association avec d'autres substances sédatives [4].

Devant un patient présentant un coma calme hypotonique le diagnostic d'IMV peut être difficile en absence d'éléments sur le contexte. En pratique courante la présence de BZD peut être retrouvée rapidement dans les prélèvements sanguins faits aux urgences, corrélée à la connaissance d'antécédents de prises ou d'intoxications. Mais le dosage de la concentration plasmatique est rarement utilisé, étant peu corrélé à l'effet toxicologique du produit. Il sera par contre volontiers utilisé en médecine légale post-mortem.

Concernant les troubles cognitifs et du comportement dans le cadre des IMV aux benzodiazépines ils correspondent à des effets secondaires attribuables à cette classe moléculaire, amplifiés par le contexte de surdosage, et constatés chez des patients vigiles. Les troubles du comportement sont marqués par une désinhibition qui peut se traduire par une agitation, une agressivité et un état pseudo ébrieux. Une amnésie antérograde accompagne très fréquemment cette phase [4]. En effet les BZD sont aussi connus pour avoir des effets sur les plans cognitif et psychomoteur dans les stades aigus des surdosages [22].

Sur le plan cognitif, l'évolution semble moins prévisible, les patients décrivant une sensation de fonctionner non optimale durant plusieurs jours après l'intoxication aiguë. La durée de cette perturbation, notamment mnésique, paraît subjective et imprévisible d'un patient à l'autre [23].

Il y a une grande variabilité des molécules existantes dans cette classe thérapeutique. Que ce soit de par :

- la présence de métabolites actifs ou non.
- leur demi-vie d'élimination, allant de 4h pour le clotiazépam(Veratran®) à 150h pour le clorazépate (Tranxene®)
- Leur pic d'élimination plasmatique de 1h pour la plupart à 6h pour le prazépam (Lysanxia®).

A noter que nous assimilerons ici les hypnotiques tels que le zolpidem (Stilnox®) et le zopiclone (Imovane®) à des BZD de par leur mode d'action, d'élimination et aussi leurs effets secondaires.

En terme psychopathologique, les usagers de BZD dans le cadre de l'IMV se retrouvent à détourner les effets thérapeutiques des BZD c'est à dire leur effet myorelaxant, amnésiant et anxiolytiques, dans des logiques suicidaires ou de résolution de crise (dite « anti-pensées ») tels que dans les propos rapportés par Mme L.

Mais les effets troubles psycho-comportementaux constatés dans le temps de prise en charge des IMV aux benzodiazépines ne se mesurent eux que dans la rencontre entre le clinicien et le patient, dépassant le mouvement initié par le patient.

Pour les décrire nous tenterons de distinguer d'une part les troubles mnésiques et d'autre part les troubles comportementaux.

3.3 Benzodiazépines et mémoire

3.3.1 *Amnésie antérograde*

Depuis les années 1980, l'une des constatations constantes des études sur les effets de benzodiazépines est leur effet amnésiant [17]. L'amnésie décrite sous BZD est une amnésie antérograde, c'est-à-dire que les patients oublient les événements survenant après l'administration du médicament. Les sujets ne peuvent pas mémoriser de nouvelles informations tant qu'ils sont sous l'effet des BZD [5,16, 24, 25].

L'amnésie antérograde liée aux BZD est temporaire, un rétablissement complet des capacités mnésiques est observé une fois la molécule entièrement éliminée de l'organisme

[22, 26, 27, 28]. Les amnésies transitoires sont d'ailleurs le plus souvent des amnésies iatrogènes [24]). Ghoneim et al. en 1981 [26], ont réalisé une étude sur les effets mnésiques du diazépam dans le temps, chez des volontaires sains non accoutumés et ils ont constaté l'absence d'effet médicamenteux résiduel sur la mémoire. Les effets mnésiques transitoires dans le temps des BZD sont aussi étudiés et retrouvés par Salles et Al. (2017) [22] chez des patients ayant fait une TS, avec la mise en évidence de l'amélioration de l'amnésie antérograde, entre J1 et J 2.

L'ampleur et la durée des troubles mnésiques produits par les benzodiazépines varient en fonction [17, 28, 29] :

- de la molécule,
- de la dose ingérée,
- de la demi-vie de la BZD,
- de la voie d'administration,
- du taux d'absorption,
- des tests sur la mémoire utilisés pour les déceler,
- de la population à partir de laquelle les sujets sont issus,
- du temps post-médicament auquel l'information est présentée,
- de la durée de récupération requise.

Les différentes BZD n'ont pas toutes les mêmes effets mnésiques, des études comparatives l'ont mis en évidence (exemple entre le lorazépam, le diazépam ou l'oxazépam qui font partie des molécules les plus étudiées) [25,28, 30,31] Les effets observés avec une BZD ne sont donc pas généralisables à une autre molécule ou une autre population [32].

Un effet dose dépendant est décrit dans les RCP des BZD et est fréquemment retrouvé dans la littérature ainsi qu'un lien avec la demi-vie [24, 29, 33]. L'effet lié à la dose est en lien avec la durée et la profondeur des troubles mnésiques [27,29, 32, 34]. Même s'ils sont plus marqués avec des doses élevées et chez des consommateurs occasionnels [25], les effets amnésiants peuvent aussi apparaître à des doses très faibles, dès les doses thérapeutiques, avec un effet aigu à des doses uniques [35,36].

De plus les BZD sont absorbées à des rythmes différents, elles ont des pics et des vitesses d'absorption variables. Ces vitesses sont des prédicteurs importants de leurs effets cliniques [28], comme nous l'aborderons plus loin avec la mémoire implicite.

Concernant les types d'évaluations mnésiques utilisés, les évaluations par tâches de rappel sont plus sensibles que les tâches de reconnaissance, de même que les tâches verbales sont plus sensibles que les tâches visuelles [18]. Le choix des tâches dépend aussi de la mémoire que l'on souhaite étudier.

Aucune étude n'a trouvé de preuve objective d'altération rétrograde de la mémoire. Le stockage et le rappel des informations anciennes, apprises avant la prise de BZD, seraient conservées [17, 25, 28, 29].

3.3.2 Mécanisme d'action central et mémoire

Les mécanismes d'actions des BZD étaient peu connus jusqu'à la découverte en 1977 des sites de liaison dans le SNC [37]. Les BZD se fixent sur les récepteurs GABA-A [4], qui prédominent dans le cortex cérébral, le cervelet et l'hippocampe [25].

Leur action est médiée par la facilitation de la transmission centrale de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) via des récepteurs spécifiques aux BZD. [30,38]. Les BZD sont donc des agonistes du système GABAergique, le GABA étant un neuro transmetteur inhibiteur, impliqué dans la régulation de la vigilance, de l'anxiété, de la tension musculaire, de l'activité épileptogène et des fonctions mnésiques [16]. Cela explique la dépression du SNC décrite précédemment, retrouvée en cas d'IMV massive.

Différentes sous-populations de récepteurs sont impliquées dans les actions sédatives, mnésiques et anxiolytiques [29,37]. Les sous-unités $\alpha 1$, $\alpha 5$ [16,25] et $\omega 1$ [24] des récepteurs GABA-A seraient en lien avec l'action amnésiante.

Il est possible que la localisation anatomique des récepteurs détermine les différents résultats comportementaux [37], comme le circuit hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaire suggéré devant la constance de l'amnésie antérograde [16, 39]. En effet les récepteurs aux BZD sont abondants dans l'hippocampe, zone du cerveau jouant un rôle majeur dans la mémoire [25].

3.3.3 Mémoire à court terme

La mémoire est un processus actif qui correspond à la capacité de stocker, conserver et rappeler des informations. Elle nécessite une reconstruction cognitive et donc des capacités cognitives optimales [24,40].

La mémoire a souvent été fractionnée en composantes à court et à long terme [29]. La mémoire à court terme permet le rappel pendant une période de plusieurs secondes à une minute sans répétition. Actuellement le terme de mémoire de travail est un concept plus utilisé, il correspond aux capacités à effectuer des traitements cognitifs sur les éléments qui sont temporairement stockés. Elle est impliquée dans des processus nécessitant un raisonnement, comme lire ou écrire [41].

La mémoire à long terme comprend la mémoire des faits récents, où les souvenirs sont encore fragiles, et la mémoire des faits anciens, où les souvenirs ont été consolidés [41]. Son fonctionnement peut être schématisée comme la succession dans le temps de trois grands processus de base : l'encodage ou acquisition, le stockage ou rétention, et la restitution ou récupération des informations, à partir du magasin de mémoire [16,29].

Cette dichotomie de la mémoire dans le temps permet de simplifier la description des effets amnésiants des BZD.

Pour certains auteurs, les BZD n'altèrent pas la mémoire à court terme [28] mais l'attention. Lister (1985) [29] se base sur l'effet de « récence » attribué à la mémoire à court terme, qui effet correspond à la tendance qu'ont les sujets à mieux se rappeler les articles en fin de liste, par rapport à ceux de début de liste, lors de tests de rappel libre immédiat [28]. Or lors de ces tests sous BZD, le rappel des articles présentés en début de liste est altéré mais pas le rappel des derniers articles. C'est cette absence de modification qui évoque une préservation de la mémoire à court terme. Selon Sellal (1995) [25], le diazépam préserverait la mémoire à court terme et altèrerait uniquement la mémoire à long terme.

Des études [22,35] plus récentes mettent tout de même en avant des altérations de la mémoire de travail.

L'hypothèse avancée en 2002 par Buffett-Jerrott [28] pour expliquer cette discordance est qu'il est difficile d'étudier les déficiences cognitives de manière précise car les tâches de mesures pures d'une fonction cognitive sont rares. De plus, le fait que la mémoire de travail dépende en partie de l'attention rend difficile l'identification d'une altération de l'une ou de l'autre [41]. Par exemple, Dassanayake et al. [35] et Salle et al. [22] ont utilisé tous les deux

le Trail Making Test A et B (TMT). Dassanayake classe le TMT-A comme un test explorant l'attention et le TMT-B comme explorant la mémoire de travail. Pour Salle, le TMT A et B sont des tests d'attention.

Dans l'ensemble, les atteintes sur la mémoire à court terme ne nous semblent pas encore aujourd'hui clairement explicitées, mais nous pouvons tout de même affirmer qu'il existe une altération des tests cognitifs qui mettent en avant un retentissement sur les capacités de raisonnement

3.3.4 Mémoire à long terme

L'atteinte de la mémoire à long terme semble moins controversée. En effet les BZD affectent différents aspects de la mémoire à long terme dès les doses thérapeutiques [17,27] D'après de nombreuses études [26,27,29, 32] menées avec des tests de rappel libre auprès de sujets sous BZD, les atteintes de la mémoire à long terme résultent d'une altération de l'acquisition de nouvelles informations plutôt que d'un stockage défectueux. Les sujets sont moins capables d'encoder les mots présentés [25, 26, 27, 29, 32]. Ce qui est directement responsable d'un déficit sur les performances de tâches d'apprentissages [32]. Dans l'étude de Ghoneim et al. [26] sur les effets de doses uniques de Diazépam sur la mémoire. Ils ont constaté une altération significative de la mémoire à la fois dans le rappel immédiat et le rappel libre retardé. Ils ont conclu que la performance réduite de la mémoire était le résultat d'une acquisition altérée.

Cette altération de l'encodage est variable selon la dose de BZD [29] et selon le délai entre l'acquisition et la récupération. Plus ce délai est long, plus l'effet de la drogue sur la performance est important [17]. Ghoneim et al., en 1984 [27] ont mené une étude comparant les effets sur la mémoire de trois doses différentes de Diazépam. Les rappels immédiat et différé des listes de mots a révélé des diminutions constantes des performances lorsque la dose orale de diazépam augmentait.

La majorité des auteurs évoquent une altération isolée de l'acquisition [25, 27, 28, 29, 32, 38] mais d'autres, comme Patat et al. [31] retrouvent dans leur étude des atteintes du stockage et de la récupération. Les effets sur la mémoire et la performance psychomotrice de trois

benzodiazépines à des doses cliniques uniques (lorazépam 2 mg, diazépam 10 mg et clobazam 20 mg) y sont comparés à un placebo chez 10 volontaires sains. Seuls le lorazépam et le diazépam ont causé une altération statistiquement significative de la mémoire contrairement au clobazam. Leurs résultats concernant la perturbation de l'acquisition, de la consolidation et de la récupération, ne sont basés que sur l'un des nombreux tests psychométriques réalisés, ce qui nous paraît être insuffisant pour pouvoir conclure.

Certains auteurs parlent d'altération de la consolidation de l'information [22, 31,33], qui correspond à la réorganisation progressive des circuits neuronaux qui participent à la formation de la mémoire à long terme. Ce processus se produit sur plusieurs semaines voire mois, ce qui concerne plutôt les effets des consommations chroniques de BZD, ce qui n'est pas notre objet ici.

Le stockage et le rappel des informations anciennes, apprises avant la prise de BZD, ne sont pas altérés [25,32] mais un effet de facilitation rétrograde de la récupération du matériel appris avant la prise du médicament est parfois décrit, c'est-à-dire une augmentation compensatoire de la récupération à court terme. Les sujets paraissent se rappeler plus de mots des listes apprises avant l'introduction des BZD [29,31]. L'une des hypothèses de cette amélioration est la réduction des interférences causées par l'apprentissage interposé après la prise de BZD. L'altération de l'apprentissage diminue la quantité de nouvelles informations à stocker dans la mémoire ce qui fait que les apprentissages antérieurs apparaissent comme mieux retenus. Dans le groupe placebo les sujets peuvent apprendre de manière similaire l'ensemble des listes de mots [17, 27].

3.3.5 *Mémoire explicite et benzodiazépines*

La mémoire à long terme est divisée en mémoire explicite (déclarative) et mémoire implicite (non déclarative) [41]. La mémoire explicite est caractérisée par un accès conscient et direct au souvenir, tandis que la mémoire implicite est associée à une récupération automatique des faits, sans souvenir conscient de l'influence d'un évènement antérieur instigateur. Elle nous permet de faire des tâches routinières [16, 17, 41]. Les processus de mémoire implicite et explicite sont dissociés. De multiples situations ont permis de mettre en évidence cette dissociation, avec une atteinte de la mémoire explicite alors que la mémoire

implicite est épargnée. C'est le cas de l'amnésie dans la maladie d'Alzheimer, des médicaments anticholinergiques ou de la consommation d'alcool [28].

La mémoire explicite était souvent supposée être le seul aspect de la mémoire vulnérable aux effets des BZD [16]. Initialement, l'amnésie induite par les BZD semblait être caractérisée par des connaissances procédurales (non déclaratives, implicites) intactes mais des connaissances déclaratives (explicites) altérées [29]. Dans les tâches explicites, on demande au patient de rappeler les matériaux (tâche de rappel libre) ou de les reconnaître parmi d'autres matériaux non étudiés (tâche de reconnaissance). Les BZD réduisent les niveaux de souvenirs conscients des événements [42,42], c'est-à-dire que lorsqu'on leur demande de se remémorer un souvenir de manière volontaire, ils ont plus de difficultés à le relater. Sous BZD certains sujets oubliaient des épisodes complets de test [29].

Curran et al (1993) [43] ont réalisé une étude visant à mettre en évidence un déficit de mémoire explicite en comparant un groupe BZD et un groupe placebo. Les sujets devaient indiquer s'ils pouvaient consciemment se souvenir de l'apparition antérieure du mot, ou le reconnaître en l'absence de souvenir conscient. Dans cette étude le lorazépam n'altérait significativement que la reconnaissance des mots qui s'accompagnait d'un souvenir conscient, indépendamment de l'intervalle de rétention. La reconnaissance en l'absence de souvenir conscient n'était pas altérée par le lorazépam.

La mémoire explicite est divisée en mémoire épisodique et sémantique [29]. La mémoire épisodique est le type de mémoire explicite le plus couramment évalué avec performances sur ces tâches constamment compromises par les BZD. La mémoire sémantique correspond au système par lequel l'individu stocke sa connaissance du monde, il s'agit d'un contenu abstrait qui est associé à la signification des symboles verbaux. Elle est indépendante du contexte spatio-temporel de son acquisition et elle n'est pas altérée par les BZD [28,29]

En clinique, il est habituel que les patients utilisant des BZD décrivent des événements comme « dans un brouillard » ou « un flou », dans lequel les souvenirs semblent récupérables mais sans un rappel clair des détails tels que les dates, les lieux ou les personnes associés [43]. Cela correspond à une atteinte de la mémoire épisodique, qui concerne des informations spécifiques à un contexte particulier (le temps, le lieu) [42]. Selon Curran [17], plus une tâche exige de mémoire épisodique plus les effets néfastes des BZD sont évidents. Cette dégradation de la mémoire épisodique persiste lors d'une tâche mnésique calquée sur une situation de la vie quotidienne [28].

3.3.6 *Mémoire implicite et benzodiazépines*

La mémoire implicite procédurale permet l'acquisition d'habiletés et l'amélioration progressive de ses performances motrices (comme conduire, faire du vélo, nager). Elle est souvent préservée chez les patients souffrant d'amnésie profonde. Il a été constaté que les BZD n'affectent pas l'apprentissage procédural [17] et ne modifient pas les capacités procédurales acquises avant la prise [29,42].

Nous savons que les BZD ont des effets variables selon les molécules [34]. Le diazépam, l'oxazépam, l'alprazolam et le triazole étaient d'abord signalés comme altérant les performances sur des tâches de mémoire explicite, mais sans effet sur les tâches de mémoire implicite, tandis que le lorazépam a rapidement été associé à altérations des performances implicites et explicites de la mémoire [44]. Mais de nombreuses études ont montré une atteinte de la mémoire implicite par d'autres BZD [28].

L'acquisition d'un souvenir dans le mémoire implicite se fait à notre insu et elle est mise en évidence par des phénomènes comme l'amorçage qui correspond à la facilitation de la performance d'un processus mnésique par l'exposition préalable à des stimuli [38,45]. L'effet d'amorçage est une augmentation de la précision ou de la vitesse d'une action impliquant la mémoire implicite, sans que le sujet l'ait intentionnellement recherchée [38,45]. L'amorçage ne nécessite aucun souvenir conscient des informations apprises. Il est évalué dans des tâches telles que l'identification de mots ou d'images à partir de fragments [34,38], et il fait que les sujets performant mieux sur les fragments de stimuli qu'ils ont étudiés récemment. Les sujets amnésiques présentent généralement des effets d'amorçage comparables à ceux des sujets normaux, même s'ils présentent de graves déficiences sur les tâches de mémoire explicite [34]. Pourtant plusieurs études ont mis en évidence des déficits sur l'amorçage [17, 38, 45]. Bishop et Curran (1995) [44] ont comparé les effets du lorazépam sur la mémoire implicite et explicite. Leurs résultats montraient un déficit dans les deux types de tâches, parallèlement à une diminution de l'attention et à une augmentation de la sédation motrice. Curran et al. (1995) [34] ont évalué des sujets sur une tâche de mémoire explicite de reconnaissance de mots et d'autres sur une tâche de mémoire implicite d'achèvement de mot-tige. Leurs résultats ont montré des altérations marquées, dose-dépendantes, induites par le lorazépam dans la tâche implicite.

Les résultats de Vidailhet et al. (1994) [38] vont aussi dans le sens d'un effet délétère des BZD sur les tâches d'amorçage perceptuel. Des sujets sains traités avec des doses aiguës de lorazépam avaient besoin de plus de contours, plus d'informations perceptuelles pour identifier des images fragmentées et la plus forte dose de lorazépam induisait la plus importante diminution de performance. Cette étude a montré des effets similaires avec le diazépam. Les deux BZD réduisaient l'amorçage perceptuel en nuisant à l'acquisition de l'information.

Boucart et al. (2002) [45] ont mis en évidence des altérations par le lorazépam et le diazépam de l'amorçage conceptuel, qui facilite l'association d'une description structurelle d'un objet à son concept de base.

Les différences pharmacocinétiques des BZD pourraient expliquer les discordances entre les études montrant ou non un effet sur la mémoire implicite. Les différentes BZD ayant des vitesses d'absorptions variables d'une molécule à l'autre, l'encodage lors des tests peut avoir lieu plus ou moins près du pic de concentration sanguine maximale de la molécule [28,38]. Cette hypothèse a été étudiée et confirmée notamment par Vidailhet et al. qui ont laissé un temps plus long que dans les études précédentes entre l'administration de la BZD et l'encodage. L'altération de la mémoire implicite a été constatée lorsque l'encodage avait lieu au moment où la concentration plasmatique de la molécule utilisée était maximale [38]. Quatre BZD ont montré une altération de l'amorçage : le lorazépam, l'alprazolam, l'oxazépam et le diazépam [28].

L'hypothèse d'une dissociation dans le temps entre les déficits implicites et explicites semble plausible. Des résultats obtenus avec l'alprazolam indiquent un début plus précoce et une durée plus longue des altérations explicites de la mémoire par rapport aux déficiences implicites. De plus il est possible que les BZD altèrent la mémoire implicite à des taux sanguins plus élevés [28].

Une autre hypothèse pour expliquer ces différences d'altération de la mémoire est liée aux populations de récepteurs aux BZD dans le SNC. Une population distincte de récepteurs pourrait être affectée à l'amorçage et ne jouer un rôle que lors de fortes concentrations de BZD [28].

L'amorçage est un phénomène nécessaire au quotidien et qui sous-tend la capacité à accomplir de nombreuses tâches. L'altération de la mémoire implicite, via un déficit

d'amorçage, peut rendre plus difficile, plus longue, la réalisation de tâches qui paraissent acquises, comme par exemple s'habiller. Les sujets vont se retrouver face à des hésitations, à des doutes sur les étapes à suivre.

3.3.7 *Impact sur les processus modulant la mémoire*

Les processus modulant la mémoire, impactés par les BZD sont :

- Les fonctions exécutives : attention, planification, vitesse de traitement.
- La métamémoire : évaluation, contrôle, précision, seuil de résolution de conflits.
- L'effet « dépendant de l'état »
- Les processus émotionnels

Les fonctions exécutives sont les capacités nécessaires à une personne pour s'adapter à des situations nouvelles, pour lesquelles elle n'a pas d'automatisme en place et qui demandent l'élaboration d'un plan pour être réalisées [41]. Dans les études sur la mémoire, les sujets sont soumis à des tâches qui font aussi intervenir les fonctions exécutives et leur altération peut moduler les fonctions mnésiques. Les sujets sous BZD peuvent parfois fonctionner normalement sur des tâches simples mais leurs performances sur des demandes exécutives plus complexes sont altérées [35].

Pour Salle et al. (2017) [22], les BZD provoquent un déficit des fonctions exécutives que sont l'attention et de la planification. L'attention est liée à la capacité à être alerte à son environnement, à se concentrer sur une tâche et la planification correspond à la capacité à utiliser des stratégies efficaces, anticiper et prévoir les étapes d'une tâche.

Les résultats d'études utilisant différents types de tests et plusieurs BZD (alprazolam, diazépam, lorazépam, oxazépam et le triazolam) convergent pour dire qu'elles interfèrent avec l'ensemble des facteurs de l'attention dès les doses cliniques [28].

Une autre fonction exécutive altérée par les BZD est la vitesse de traitement. Elle correspond au temps que prend une personne pour faire une tâche mentale. Dans une étude comparant le lorazépam avec la scopolamine (un anticholinergique) Curran et al. [46] ont mis en avant la réduction de la vitesse avec laquelle l'information est manipulée par le lorazépam. Patat et al. [31] ainsi que Ghoneim et al. [27] ont retrouvé des résultats similaires à ceux de Curran : le lorazépam et le diazépam ont entravé le temps de réaction, en allongeant le temps de réponse.

La diminution de la vitesse de traitement varie en fonction de la dose de BZD absorbée [27] et retentit sur planification et l'attention [17, 22, 27, 31]. L'atteinte de ces différentes fonctions exécutives, en cas d'IMV, altère les capacités des mémoires de travail et explicite [17].

La métamémoire correspond aux connaissances et aux croyances de chacun sur sa mémoire et les comportements mnésiques qui en résultent. Nous allons aborder deux de ses composants, l'évaluation et le contrôle. L'évaluation est la capacité d'estimer sa connaissance ou la difficulté d'une tâche, tandis que le contrôle correspond à la capacité à contrôler son comportement (en fonction de l'évaluation) [47]. Le contrôle peut être rapproché d'une des fonctions exécutives qu'est l'inhibition (la réalisation d'un changement interne qui empêche un comportement).

Bacon [47], en se basant sur des erreurs sémantiques et des persévérations constatées sous lorazépam, a émis l'hypothèse d'une perturbation des mécanismes d'inhibition des réponses non pertinentes par les BZD. Ses résultats ont montré que les sujets étaient en situation cognitive d'inaccessibilité transitoire à une information connue (ex : mot sur le bout de la langue). Ils présentaient une perturbation de l'évaluation, secondaire à un traitement incomplet des informations présentes, et ils attribuaient alors improprement un jugement élevé à une information fausse. Cette altération de l'évaluation était associée à un déficit des capacités de contrôle de la mémoire, les sujets produisaient ainsi un mot-écran au lieu de s'abstenir de répondre. Ces déficits étaient également présents dans des tâches nécessitant un apprentissage. Les BZD altéreraient la métamémoire, ce qui provoquerait un déficit dans le traitement de la mémoire sémantique. Or nous avons vu précédemment que la mémoire sémantique n'était pas altérée par les BZD. Il semble plus précis, au vu de ces résultats, de dire qu'elle n'est pas altérée dans son contenu, qu'il n'y a pas de perte de connaissances sémantiques sous BZD, mais qu'il existerait une altération des processus qui la modulent. L'altération de l'évaluation et du contrôle, traduit un déficit de métamémoire [47], les sujets ne perçoivent pas les troubles qu'ils présentent sous l'emprise de BZD, même lors de la réalisation de tests mnésiques. Leurs capacités à évaluer leurs propres compétences sont amenuisées [28].

Le contrôle de la mémoire joue aussi un rôle dans la précision, notamment celle de la mémoire sémantique. Massin-Krauss et al. (2001) [40] ont mené une étude où les patients sous lorazépam ou placebo devaient répondre à des questions de culture générale puis estimer

la confiance qu'ils avaient dans leurs propres réponses. Les sujets étaient toujours capables de discriminer les réponses fausses et les vraies, le lorazépam n'a donc pas nui à l'efficacité de la surveillance. Par contre, ils étaient globalement moins précis que les sujets sous placebo. Ce manque de précision était lié au fait que les patients sous lorazépam étaient globalement trop confiants, avec des capacités de contrôle moins bonnes. Ils ont fourni significativement plus de réponses qu'ils auraient dû refuser, par rapport aux sujets sous placebo.

Le seuil de résolution de conflit serait modifié par les effets anxiolytiques du lorazépam. D'après Bacon [47], l'effet anxiolytique serait impliqué dans le ressenti ou non des conflits entre : - la perception de l'existence de l'information en mémoire (l'évaluation)
- et l'incapacité provisoire de fournir cette information.

Le lorazépam, en modifiant le seuil de résolution de conflit et en modifiant les mécanismes de contrôle, amène des perturbations de la mémoire sémantique. Les sujets donneraient une réponse plutôt que de s'abstenir.

La « récupération dépendante de l'état » est le nom donné au phénomène dans lequel la récupération de l'information est altérée si un sujet est dans un état différent de celui dans lequel l'information a été apprise (ex : sous médicament). L'administration aiguë d'une BZD réduit le niveau d'excitation d'un sujet, selon Lister [29] il est probable que les effets dépendants de l'état puissent contribuer à la baisse de performance des sujets traités aux BZD dans les tests d'apprentissage. Mais pour Cole [32] le degré auquel de tels déficits peuvent représenter des effets "dépendants de l'état" reste faible.

Enfin, la signification personnelle d'un événement passé et l'expérience émotionnelle qui y est associée, sont des facteurs qui influencent l'émergence du souvenir conscient de cet événement. Le souvenir conscient étant l'expérience volontaire de revivre mentalement un événement personnel. Les événements importants sur le plan personnel provoquant une forte émotion ont un meilleur encodage et leur récupération est améliorée. De plus, le niveau de souvenir conscient est aussi influencé par l'émotion ressentie pendant la récupération.

L'émotion est donc un composant de la mémoire explicite.

Précédemment, nous avons vu que les BZD étaient susceptibles d'altérer l'encodage et donc de réduire le niveau des souvenirs conscients en lien avec la mémoire explicite. Pernot-Marino et

al. (2003) [42] ont montré que lorsque le lorazépam était administré pendant la récupération, il augmentait cette fois le niveau du souvenir conscient. Lors des tests mnésiques réalisés, l'encodage avait lieu sans BZD, puis les sujets recevaient soit du lorazépam soit un placebo. Les résultats montrent que les sujets se remémoraient mieux les souvenirs conscients lorsqu'ils étaient sous lorazépam que sous placebo, avec une augmentation de l'intensité émotionnelle ressentie lors de la récupération. Cela provoquait une surestimation de la signification personnelle attribuée à l'évènement passé. Leurs résultats mettent en évidence l'action des BZD sur les processus émotionnels et la modification des ressentis affectifs liés aux évènements et aux souvenirs [42].

3.3.8 *Sédation et taux sanguin de benzodiazépine*

La sédation secondaire à la prise de BZD [28] limite l'évaluation psychiatrique réalisée après une TS, nécessitant souvent de la différer. La recherche d'une corrélation, entre sédation et amnésie, ou entre taux sanguin et amnésie, avait pour but de trouver des critères pour prédire plus rapidement si un patient est évaluable ou non

Lors de dosages importants, les effets sédatifs des BZD nuisent aux fonctions mnésiques par une altération des fonctions exécutives centrales dont les fonctions attentionnelles. Mais les diminutions des performances attentionnelles ne peuvent expliquer entièrement les troubles mnésiques [17]. A ce jour, la majorité des études sont en faveur d'une distinction entre amnésie et sédation. Les effets spécifiques des benzodiazépines sur le plan mnésique, en plus des effets sédatifs, font l'unanimité [17, 25, 29, 31, 36, 37].

Verwey et al. ont mené une étude prospective pour étudier la présence d'amnésie antérograde chez des sujets suicidaires ayant pris des BZD et la corrélation avec la sédation. Leurs résultats montraient que l'amnésie antérograde ne s'accompagnait pas nécessairement d'une diminution de la conscience [18]. De même Vidailhet et al (1999) [48] ont montré une altération cognitive, non liée à la sédation chez des volontaires sains, sous Lorazépam.

La sédation serait plus en lien avec des déficits de performance psychomotrice. En effet, dans une étude comparant les effets des BZD à ceux de la scopolamine, Curran et al. [46], ont mis en évidence des niveaux de sédation davantage liés à la performance psychomotrice qu'à la performance sur les tâches de mémoire, pour les deux types de molécules .

De plus, il existe une dissociation entre la sédation et l'amnésie, en fonction de la dose de BZD administrée [25,30]. Selon Curran [30], les preuves de la dissociation entre amnésie et sédation sont :

- la tolérance aux doses répétées de BZD qui accompagne les effets sédatifs, mais pas les troubles mnésiques. Des altérations mnésiques persistent toujours après plusieurs semaines de traitement alors que la sédation s'est amenuisée [25].
- le flumazénil qui inverse la sédation mais pas les effets amnésiants
- deux BZD peuvent avoir des effets sédatifs et psychomoteurs similaires mais des degrés d'altération de la mémoire différents [25, 29, 31]. L'étude de Patat et al., qui comparait trois BZD différentes, montrait moins d'effet amnésiant avec le lorazépam que le Diazépam, et une l'absence de troubles mnésiques pour le Clobazam. [31]

L'effet sédatif n'est donc pas un critère pour évaluer les capacités mnésiques des patients ayant réalisé une IMV aux BZD [22].

Concernant les taux sanguins, Verwey et al. [36] ont réalisé une étude pour évaluer les relations entre amnésie, sédation et taux sanguin de BZD dans les overdoses. Une forte corrélation était présente entre la variation de la quantité cumulée de BZD et celle des scores aux tests mnésiques. [36, 33], Mais par contre le taux plasmatique de BZD n'est pas corrélé à l'état de conscience. Les patients peuvent être éveillés ou stimulables même avec une concentration sanguine élevée [22].

Selon Salles et al., le taux plasmatique des BZD ne fait pas partie des meilleurs critères pour évaluer les capacités mnésiques des patients [22] car il n'existe à ce jour aucun seuil permettant de dire si les patients ont, ou non des troubles mnésiques.

3.3.9 *Troubles mnésiques et flumazénil*

Le flumazénil (Anexate ®) est l'antidote des BZD. Commercialisé depuis 1987, il s'agit d'un antagoniste compétitif des BZD au niveau des récepteurs centraux [4].

Son utilisation peut diminuer le recours ou la durée des soins intensifs, et est indiquée chez les patients en état comateux [49]. Il inverse les effets des BZD sur le niveau de somnolence. Il a une action brève (inférieure à une heure) avec la nécessité d'injections renouvelées ou en continues, tout en surveillant la sédation [50]. Il a peu d'effets secondaires lors de son utilisation pour overdose aux BZD seules, mais il est contre indiqué en cas de co-ingestion de

produits pro-convulsivants [51], en cas de dépendance aux BZD ou lorsqu'il existe des antécédents d'épilepsie [15]. Par ailleurs, le flumazénil n'affecte pas la composante motrice de la sédation [44].

Concernant les troubles mnésiques secondaires aux BZD, le flumazénil ne semble pas utile dans leur prise en charge. Il provoque une amélioration de la sédation mais n'agirait pas sur l'amnésie, comme le montrent Curran et Birch en 1991. Leur étude n'a pas trouvé de preuves d'une inversion des effets amnésiants du lorazépam par le flumazénil, que ce soit en utilisant des mesures directes (explicites) ou indirectes (implicites) de la mémoire [30]. Les études sur le flumazénil ont même permis de mettre en avant la dissociation dans le temps entre la sédation et l'amnésie [25], comme évoqué précédemment, avec un effet sédatif plus facile à contrer que l'effet amnésiant [25,31].

Pour expliquer cette différence d'action du flumazénil sur la sédation et les troubles mnésiques, l'une des hypothèses évoquées serait liée au pourcentage d'occupation des récepteurs aux BZD au niveau central. Différents pourcentages d'occupation de récepteurs BZD seraient nécessaires pour produire les divers effets cognitifs des BZD. Les effets de l'attention et de la sédation nécessiteraient peut-être un pourcentage plus élevé d'occupation du récepteur, tandis que les effets sur la mémoire surviendraient avec une plus faible occupation. Par conséquent, la concentration de flumazénil utilisée dans des études pourrait suffire à bloquer la sédation en occupant un certain nombre de récepteurs mais ceux restant occupés par les BZD seraient toujours suffisants pour provoquer des déficits mnésiques [28].

3.4 Benzodiazépines et troubles comportementaux

3.4.1 *Désinhibition et agressivité sous benzodiazépines*

Les troubles du comportement sous benzodiazépines sont décrits dans la littérature et sont mis en lien avec leur effet désinhibiteur.

L'inhibition est la fonction exécutive qui nous permet de bloquer certains comportements, de nous les interdire, et elle est en lien avec le contrôle cognitif [41].

Les BZD altèrent cette inhibition, les sujets présentent alors des comportements inappropriés, trop familiers, associés à une perte des convenances, une plus grande impulsivité et une exacerbation de leurs traits de personnalité [23,35].

La description de ces troubles comportementaux peut se rapprocher de certains états d'ivresse sous alcool, en tant qu'états de conscience altérés, associés à des perceptions fausses ou insuffisantes de la réalité et entraînant des comportements inadaptés. Menecier (2012) [52] décrit l'ivresse comme la traduction d'un déséquilibre entre le niveau d'excitation émanant du milieu et le dynamisme propre de la pensée. Il apparaît alors une perte de contrôle de soi, de ses émotions, de ses actes. Cette description nous semble assez proche des mécanismes cognitifs en jeu dans la désinhibition sous BZD.

Depuis 1960, des réactions paradoxales d'agressivité sous BZD sont décrites dans la littérature, avec une prévalence en population générale qui serait de l'ordre de moins de 1%. [39]. Ces réactions d'agressivité paradoxales font partie d'un ensemble de réactions paradoxales décrites sous BZD qui correspondent à l'apparition ou à l'aggravation d'effets contraires à l'effet recherché, qui est d'apaiser, de baisser l'anxiété des sujets. Elles peuvent apparaître dès les doses thérapeutiques. Les symptômes qui ont été décrits sont [39] :

- une désinhibition psychomotrice
- une agitation
- une irritabilité
- un fort niveau d'anxiété et de tension interne
- une intolérance à la frustration
- un comportement violent pouvant aller de l'agressivité verbale jusqu'à l'agression physique.

Ces réactions d'agressivité paradoxales ont un caractère imprévisible, sans prodrome identifiable, et avec une soudaineté du passage à l'acte [39]. Il a aussi été décrit des cas où la désinhibition était associée à un sentiment d'invincibilité, avec l'agressivité, cela aurait été à l'origine d'activités criminelles [23].

Un syndrome anxieux postcritique est souvent associé aux épisodes d'agitation, d'agressivité sous BZD [39]. L'origine de ce syndrome anxieux pourrait être en lien avec l'absence de souvenir et la constatation des troubles comportementaux dans lesquels les sujets ne se reconnaissent pas forcément. Comme nous l'avons abordé précédemment, les sujets

n'ont pas bien encodé les événements qui se sont déroulés lorsqu'ils étaient sous BZD, et les déficits de mémoire peuvent être des phénomènes anxiogènes lorsque l'on en prend conscience par la suite. De plus, l'action anxiolytique des BZD s'estompe dans le temps ce qui favorise les rebonds d'anxiété.

Pour certains auteurs, l'activité neurobiologique des BZD serait pro-agressive, par son action indirecte sur la sérotonine (cf. *Figure 1*). La sérotonine est un neuromédiateur qui joue un rôle dans la régulation de l'agressivité. De plus, les patients suicidaires présentent, au niveau du SNC, une carence dans le système sérotoninergique. Cette diminution du taux de sérotonine est donc associée à une agressivité augmentée [53].

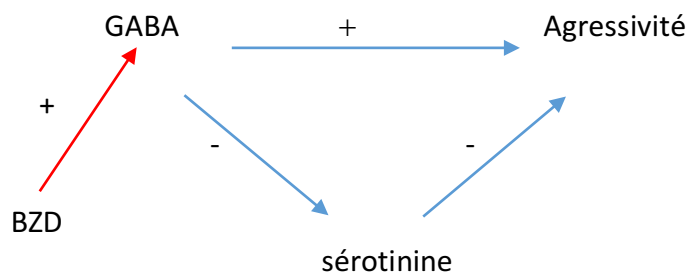


Figure 1 : BZD, neuromédiateurs et agressivité

En 2014, Albrecht et Al. [54], ont réalisé une revue de littérature systématique sur les comportements agressifs sous benzodiazépines. Leurs résultats ont mis en avant le faible nombre d'études de haut niveau de preuve permettant de conclure sur l'existence d'une relation entre BZD et agressivité. Pour eux, cette relation n'est que modérée et reste à étudier.

3.4.2 Rôle de l'hostilité et du niveau d'anxiété

Dans leur revue de littérature, Albrecht et Al. [54] ont mis en avant le rôle des niveaux d'anxiété et d'hostilité des sujets comme facteurs de vulnérabilité dans l'apparition des réactions d'agressivité sous BZD

Gardos et al. (1984) [55], ont réalisé une étude qui compare les effets différentiels de deux BZD, le Chlordiazépoxyde (Librium®) et l'oxazépam (Seresta®), à un placebo sur le sentiment d'hostilité dans trois groupes de patients de niveaux d'anxiété différents. Ils ont

décrit différents types d'hostilité : agressif, l'hostilité verbale, l'hostilité indirecte, l'irritabilité, le ressentiment, la suspicion, le négativisme et la culpabilité. Les deux BZD ont réduit de manière significative l'anxiété dans les groupes à haut et moyen niveau d'anxiété, mais elles ont eu tendance à l'augmenter chez les patients du groupe peu anxieux. L'oxazépam n'a pas eu d'effet sur les scores d'hostilité. Le chlordiazépoxyde a augmenté les scores d'hostilité chez les sujets des groupes d'anxiété de niveau moyen et élevé. Cette augmentation était statistiquement significative dans le groupe forte anxiété. Le chlordiazépoxyde a donc abaissé le niveau d'anxiété chez les patients très fortement anxieux tout en augmentant les scores de l'agressivité, de l'hostilité indirecte et de l'irritabilité. Pour les sujets moyennement anxieux, c'est l'hostilité verbale qui était la plus augmentée. Les auteurs ont conclu à une action spécifique du chlordiazépoxyde, puisque l'oxazépam, tout en présentant le même effet anxiolytique, n'a pas provoqué d'hostilité accrue.

Les modifications comportementales observées dans cette étude, sous chlordiazépoxyde, ressemblent aux réactions d'agressivité paradoxales décrites plus haut, cette molécule n'est plus commercialisée mais elle peut être rapprochée, sur un plan pharmacocinétique, des BZD de demi-vie longue. Les auteurs ont recommandé l'utilisation de l'oxazépam chez des patients ayant des antécédents de comportements destructeurs, agressifs car elle agirait sur le niveau d'anxiété sans effet sur l'hostilité.

Rothschild (1992) [56], dans une revue de littérature sur le triazolam (Halcion ®) , a aussi rapporté une association entre les réactions de désinhibition comportementale sous BZD et le niveau d'hostilité avant le traitement.

De plus, l'hostilité peut amener à un sentiment de persécution. Lorsqu'un sujet est irritable, hostile, il ne rencontre que des réactions négatives à son égard et peut donc se sentir persécuté. Les événements déclenchant une contrariété, une frustration, seraient souvent à l'origine des réactions d'agressivité sous BZD, en favorisant le sentiment de persécution et l'hostilité des sujets. Or dans la littérature un vécu persécutif des événements est retrouvé dans des contextes d'agressivité sous BZD [39].

Si le rôle de l'hostilité comme facteur de vulnérabilité à des réactions d'agressivité semble assez clair, celui du niveau d'anxiété avant la prise de BZD nous paraît moins bien identifié. D'après Gardos et al. [55] les hauts niveaux d'anxiété sont plus à risque de présenter une augmentation de leur niveau d'hostilité sous chlordiazépoxyde et donc de présenter des réactions d'agressivité, qui est une des formes d'hostilité. Dans cette étude, les sujets peu anxieux avant la prise de BZD ont présenté des réactions anxieuses paradoxales après. Saïas

et Gallarda [39], ont réalisé une revue de littérature (non systématique) et leurs résultats vont aussi dans le sens d'une augmentation de l'anxiété sous BZD, chez les sujets faiblement anxieux initialement. Et pour eux les BZD auraient un effet désinhibiteur plus intense chez les sujets dont le niveau d'anxiété de base est élevé.

Mais Albrecht et Al. [54] ont rapporté des résultats d'études réalisées en laboratoire assez différents. L'apparition de réactions d'agressivité sous diazépam était plutôt associée à de faibles niveaux d'anxiété initiaux.

Il nous semble donc difficile de conclure sur le niveau d'anxiété qui pourrait favoriser ou non une réaction agressive suite à une prise de BZD.

3.4.3 Rôle des troubles de la personnalité

Comme nous venons de le voir, les BZD ont un effet désinhibiteur qui peut provoquer des troubles du comportement par déficit des capacités de contrôle mnésique des sujets [57], associé à une majoration de l'impulsivité [32,35]. De plus la prévalence des troubles de personnalité limite en population de suicidant est de 10 à 55 % [58, 59]. Il nous paraît donc logique d'avoir retrouvé dans la littérature un lien entre les BZD et les troubles de la personnalité borderline, dont l'impulsivité est connue.

En effet les actes agressifs sous BZD surviendraient plus fréquemment chez des personnalités limites. Ces personnalités sont caractérisées par un manque de contrôle pulsionnel et une faible capacité à gérer et à interioriser leurs émotions et les conflits [46,60]. Elles traversent des périodes d'anxiété et peuvent avoir des comportements auto ou hétéro-agressifs [39,57]. Nous retrouvons donc dans les caractéristiques de ces personnalités les deux facteurs de vulnérabilité aux réactions d'agressivité sous BZD, que sont l'hostilité et l'anxiété, ainsi que des capacités d'inhibition, de contrôle cognitif, déjà altérées. Ces sujets sont déjà prédisposés à l'impulsivité, à l'hétéro-agressivité et aux TS.

Gardner et Cowdry [57] se sont intéressés aux effets des BZD chez les personnalités borderline et ont émis l'hypothèse que les effets désinhibiteurs de l'alprazolam seraient majorés chez ces sujets. Ils ont comparé les effets de l'alprazolam versus placebo chez deux groupes de patients ayant un trouble de la personnalité borderline et des histoires de dyscontrôle avec troubles du comportement. Ils ont observé une fréquence significativement plus élevée de désinhibition comportementale sévère dans le groupe alprazolam et ont donc conclu à un lien entre une plus grande incidence de perte de contrôle avec l'alprazolam (82%)

qu'avec le placebo (67%). Les effectifs étaient assez faibles (n=12) et les deux améliorations, dans le groupe alprazolam, leur font relativiser leurs résultats, sur un rôle peu clair de l'alprazolam dans le déclenchement de troubles du comportement.

Mais il semble adapté de faire preuve de prudence dans la prescription d'Alprazolam, voire de la déconseiller, chez les patients présentant un trouble de la personnalité borderline.

Nous pensons que les personnalités histrioniques présentent aussi des éléments de vulnérabilité aux réactions d'agressivité sous BZD. Leur labilité émotionnelle et leur impulsivité en font des sujets avec un déficit d'inhibition comportementale et anxieux. Mais nous n'avons pas retrouvé d'étude montrant un lien entre une majoration de la désinhibition sous BZD et le trouble de la personnalité histrionique.

Les personnalités psychopathiques ou dyssociales, présentent également une plus grande tendance aux réactions d'agressivité paradoxales sous BZD [39]. Il s'agit aussi de personnalités ayant un manque de contrôle pulsionnel, une intolérance à la frustration, des difficultés à intérioriser leurs émotions et à gérer les conflits [46,60]. Une corrélation entre les décompensations agressives sous benzodiazépines et les antécédents de comportements violents est donc retrouvée chez ces personnalités de type psychopathique [39].

Le niveau d'anxiété jouant probablement un rôle dans le déclenchement de réactions agressives sous BZD, nous pouvons supposer que les personnalités ayant des difficultés à se contrôler dans des situations de stress, intolérantes à la frustration, sont plus à risque de présenter des comportements hostiles sous BZD [39].

3.4.4 Impact des benzodiazépines sur les émotions

L'une des causes des réactions paradoxales sous BZD pourrait être un retentissement sur la reconnaissance des émotions. Au niveau cérébral, les récepteurs aux BZD ont une distribution relativement étendue, avec des concentrations plus élevées dans le système limbique dont l'amygdale, et le cortex frontal. L'amygdale joue un rôle dans la reconnaissance des expressions effrayantes ou tristes, tandis que le cortex orbito-frontal joue un rôle dans la reconnaissance des expressions de colère [61].

Blair et Curran [61] ont comparé les effets du diazépam avec un placebo, sur la capacité de reconnaître les expressions émotionnelles. Les six émotions fondamentales que sont la tristesse, la joie, la colère, le dégoût, la peur et la surprise ont été présentées aux patients. Leurs résultats ont montré une altération sélective de la capacité des sujets à reconnaître les expressions de colère sous diazépam. Cette altération de la reconnaissance de la colère a été statistiquement significative ($P < 0,03$). La reconnaissance des expressions des autres émotions n'aurait pas été affectée.

Gardos et al [55] vont aussi dans ce sens et ont décrit les réactions d'agressivité paradoxale comme des « réactions de colère paradoxales ». Pour Saïas et Gallarda [39], l'altération des processus de reconnaissance des émotions, et en particulier de la colère chez autrui, provoquerait un défaut d'adaptation sociale chez les patients sous BZD.

La désinhibition et les difficultés de contrôle de soi, associées au déficit des capacités d'interprétation des réactions d'autrui, notamment de la colère, pourrait être à l'origine d'une baisse des capacités d'adaptation sociale chez les sujets sous BZD [39]. Cela pourrait expliquer l'augmentation du seuil d'hostilité et donc d'agressivité.

De plus, les personnalités qui sont probablement plus à risque de réactions agressives sous BZD sont des personnalités qui ont déjà des tendances alexithymiques. Leurs difficultés à identifier, différencier ou à exprimer leurs émotions peuvent donc venir se surajouter aux déficits de la reconnaissance de la colère provoqués par les BZD et probablement expliquer leur vulnérabilité face à ces troubles comportementaux.

3.4.5 Ressenti et conscience des troubles comportementaux

En plus d'avoir des difficultés à identifier la colère, Albrecht et Al. [54] ont estimé qu'entre 1% et 20% des utilisateurs de benzodiazépines ressentiraient une forme de colère accrue. Liebrez et al. [23] ont exploré le ressenti des expériences des utilisateurs de BZD à fortes doses, d'un point de vue qualitatif. Les utilisations à fortes doses sont des situations qui se rapprochent des IMV. Ils se sont intéressés aux croyances des sujets sur leur propre comportement au cours des phases de troubles de la mémoire. Près des deux tiers des sujets, qui ont présenté des symptômes d'amnésie antérograde, ont signalé un comportement agressif ou violent menant à une lésion corporelle, à la suite de l'utilisation du Flunitrazépam (Rohypnol®) ou du Midazolam (Buccolam®). Les expériences vécues ont été perçues

comme désagréables, imprévisibles, embarrassantes et inexplicables. Dans la plupart des cas, le comportement agressif a été considéré comme non conforme à leur conception de soi ou à leur comportement habituel mais il a semblé trouver une part de responsabilité chez l'autre. Certains sujets ont eu le sentiment d'être eux même des victimes pendant les phases d'amnésie antérograde, de ne pas être à même de se défendre. Les comportements désinhibés et impulsifs ont été perçus comme ayant des conséquences négatives sur les relations interpersonnelles et les interactions sociales. Certains participants ont estimé que ces comportements étaient douloureux. Presque tous ont considéré cette altération de leur comportement comme résultant d'une désinhibition, liée à la diminution de leurs capacités de contrôle, et d'une altération de la mémoire.

En plus des ressentis désagréables, voire douloureux, d'incompréhension et d'embarras, il semble que les patients sous BZD aient présenté un déficit d'insight. Comme pour l'amnésie, les troubles du comportement seraient associés à une faible conscience des troubles, voire à une anosognosie [23,37].

Dans l'étude de Liebrecht et al. [32] la plupart des sujets se sont sentis capables de prendre des décisions rationnelles sous BZD. La conscience des épisodes d'amnésie antérograde et de trouble du comportement ne s'est développée qu'après. Elle a été le plus souvent déclenchée par les descriptions des comportements par des tiers, malgré quelques souvenirs isolés et difficilement rattachables les uns aux autres.

3.4.6 *Pharmacologie et troubles du comportement*

Albrecht et Al. [54] dans leur revue de littérature de 2014 ont montré des incohérences sur les effets des différentes doses de BZD dans les résultats des 46 études analysées. Certaines études ont montré que les benzodiazépines consommées à doses régulières étaient associées à un risque réduit de violence alors qu'un risque accru de violence était associé à une consommation inhabituellement élevée de benzodiazépines. Une prise importante, voire massive, est en effet retrouvée dans de nombreux cas [39,56], mais cela reste variable selon les sujets et selon la molécule utilisée. L'effet de dose n'a pas expliqué de manière adéquate le lien entre agressivité et BZD [54]. Mais les posologies ne sont pas les seules variables pharmacologiques pouvant expliquer l'apparition de troubles du comportement agressif.

Toutes les BZD ne semblent pas être associées à une désinhibition ou provoquer des réactions d'agressivité paradoxale. L'oxazépam, une BZD de demi-vie courte (8-10h), n'est pas associé à une augmentation de la désinhibition, à une perte de contrôle ou à une majoration de l'hostilité [55]. Mais, en dehors de cette molécule, la relation entre agressivité et BZD semblerait plus importante avec celles ayant une courte durée d'action [54].

L'alprazolam, une autre BZD de demi-vie courte (10-20h), est fréquemment associé à des symptômes de perte d'inhibition [57]. Mais Rothschild et al. (2000) [62], ont étudié la fréquence des troubles du comportement associés à la prise d'un traitement par alprazolam, par clonazépam ou ne comportant pas de benzodiazépine, dans une population psychiatrique hospitalisée. Ils n'ont pas trouvé de différence significative (le traitement était à dose thérapeutique). Cela suggérerait pour eux que l'alprazolam ne possédait pas d'activité désinhibitrice unique [59].

Le diazépam (Valium®) et le clonazépam (Rivotril®), deux BZD de demi-vie longue (32-47h pour le diazépam et 30 à 40h pour le clonazépam) n'ont pas été mentionnés comme étant des BZD à l'origine de troubles du comportement dans l'étude de Liebrecht et al. [23]. Pourtant, le Librium®, dont la demi-vie est longue (une trentaine d'heure) a été associé à une augmentation de l'hostilité et des réactions d'agressivité paradoxales.

Il semble difficile de distinguer des différences dans la fréquence ou l'intensité de la symptomatologie selon la dose ou le type de benzodiazépine ingérée. Une association dose/effet n'est à ce jour pas démontrée [39,54]. Mais, il est cependant admis de manière consensuelle que la durée des troubles se rapproche en moyenne de la demi-vie d'élimination de la molécule responsable de la décompensation [39].

L'un des points communs entre les BZD ayant été mentionnées comme associées à des troubles du comportement dans l'étude de Liebrecht et al. [23] est leur rapidité d'action. Le flunitrazépam (Rohypnol®) et le midazolam (Buccolam®) sont deux molécules dont le pic d'action survient rapidement (30min à 1h environ). L'alprazolam est aussi une BZD dont le pic d'action est bref (30min à 2h) et elle est aussi liée à des réactions de désinhibition. Plus que la demi-vie d'élimination, le pic plasmatique des BZD pourrait être à étudier en lien avec les réactions paradoxales.

Selon Saïas et Gallarda [39], il n'y aurait pas de distinction mise en évidence entre les consommateurs réguliers ou non et les réactions paradoxales. Peu d'études cliniques ont mis en valeur un effet de première prise dans la survenue de réactions paradoxales agressives [39].

Mais pour Albrecht et Al. [54] les BZD à courte durée d'action seraient associées à des troubles du comportement en cas de prise aiguë mais isolée, tandis que les BZD à longue durée d'action y seraient associées en cas d'abus au long cours, de mésusage.

3.4.7 Effets de l'alcool

Les réactions agressives sous BZD sont potentialisées lorsque la prise médicamenteuse est associée à une consommation importante d'alcool. L'alcool prolongerait les impulsions agressives sous BZD et favoriserait la désinhibition [39]. L'association BZD et alcool provoque un risque accru d'agressivité mais qui ne serait pas supérieur à celui de l'alcool seul [54].

L'hypothèse de la potentialisation par l'alcool vient de la proximité des points d'impact cérébraux de l'alcool et des BZD au niveau limbique, et de la similarité de leur action sur la transmission gabaergique. L'alcool et les BZD augmentent le contrôle du système gabaergique sur les neurones sérotoninergiques et diminuent l'influence inhibitrice des neurones sérotoninergiques sur l'impulsivité [39]. Les BZD et l'alcool activent le GABA qui réduit l'action des neurones sérotoninergiques (du système limbique) ce qui favorise l'expression de conduites agressives.

Comme nous l'avons vu dans la description de la désinhibition liée aux BZD, les troubles comportementaux qui en résultent sont proche d'un état d'ivresse. Or l'alcool aussi est à l'origine d'un état de conscience altéré, d'une perte d'inhibition cognitive et motrice. Les perceptions de la réalité sont aussi modifiées et des troubles du comportement sont fréquemment rapportés. Les effets neurologiques similaires entre les BZD et l'alcool pourraient être des facteurs contribuant à l'agressivité [54]. Cela semble en effet cohérent que deux substances ayant des actions neurobiologiques proches et des modifications comportementales similaires se potentialisent, comme elles le font déjà dans le risque de dépression du SNC.

Dans la pratique clinique, l'association alcool et BZD lors d'IMV est une situation fréquemment rencontrée.

4. Discussion

La mémoire est une capacité cognitive dont l'altération est préjudiciable au fonctionnement quotidien d'une personne. Ses atteintes, d'autant plus quand elles sont associées à une désinhibition, peuvent provoquer des altérations du jugement et nuire aux capacités relationnelles des sujets. En médecine, le dialogue et la prise en charge des patients doivent être ajustés à leurs capacités cognitives. De même ils ne peuvent se mettre en place de manière équitable dans la rencontre avec un patient présentant des troubles aigus du comportement, c'est à dire non encore protégé d'un état de crise.

La prise de BZD lors d'IMV est donc à risque de perturber la prise en charge des suicidants tant dans leur évaluation qu'au niveau de l'impact thérapeutique de la rencontre. Nous rappelons qu'en psychiatrie, la décision d'imposer des soins sans son consentement à une personne ne doit se prendre qu'après avoir tenté de la mettre dans les meilleures conditions de compréhension possibles.

Le travail de revue de la littérature que nous avons effectué nous semble avoir permis d'améliorer nos connaissances sur le sujet, et de dégager des axes de réflexion pour approfondir notre démarche en lien avec la clinique.

4.1 La clinique

4.1.1 *Caractéristiques des troubles mnésiques*

Les BZD provoquent dès les doses thérapeutiques une amnésie antérograde, liée à une altération de l'encodage telle que décrit dans de nombreuses études. Ce phénomène est reconnu comme majoré par la surdose. Ce déficit d'acquisition de nouvelles informations dans la mémoire épisodique rend les suicidants inaptes à se rappeler volontairement les informations nouvelles tant qu'ils sont sous l'effet des BZD. Les déficits d'encodage nuisent aussi à l'amorçage perceptuel, surtout lors du pic plasmatique de la BZD utilisée et durent moins longtemps que les déficits de la mémoire explicite. Il est probable qu'ils se produisent plutôt en amont de la prise en charge médicale, au domicile du patient, ou au début de celle-ci. Mais étant donné les variations entre les BZD, les doses et les éventuelles associations de molécules prise lors de l'IMV, il est difficile de prédire quand les déficits d'amorçage vont modifier le fonctionnement habituel des sujets.

Les patients ayant fait une TS par IMV aux BZD sont donc à haut risque de présenter des troubles mnésiques. Cela pose problème pour la prise en charge psychiatrique car il est

important que les suicidants puissent se souvenir de l'entretien, notamment concernant les décisions médicales pour leur devenir à court terme.

Les troubles mnésiques sont aussi liés à des atteintes des fonctions exécutives. Comme nous l'avons vu les déficits de la mémoire de travail semblent intriqués avec ceux de l'attention. La planification et la vitesse de traitement des informations sont aussi atteintes et l'ensemble nuit aux capacités de raisonnement des sujets. Le cas de Mr A. nous paraît assez représentatif de ces difficultés. Il n'était pas accessible aux explications que nous lui apportions concernant la nécessité d'une hospitalisation, son raisonnement était altéré avec un discours très circulaire en retour.

Or dans notre prise en charge psychiatrique, où le consentement des patients est recherché, un patient qui ne peut raisonner correctement ne peut pas consentir aux soins de façon éclairée.

L'amnésie provoquée par les BZD est une amnésie temporaire ce qui nous semble justifier le fait de différer l'évaluation psychiatrique, pour laisser au patient le temps de récupérer ses capacités mnésiques. L'exemple de Mme L., qui lors du suivi nous a rapporté avoir mis plusieurs jours avant de se sentir dans son état normal, nous conforte dans cette idée sans pour autant que nous sachions définir encore le meilleur délais d'évaluation et le temps d'observation nécessaire.

4.1.2 Altérations du jugement

L'ensemble des déficits mnésiques modifie les capacités de jugement des sujets. Les suicidants ayant pris des BZD présentent un déficit de la métamémoire. Ils évaluent et contrôlent moins bien leurs propres compétences mnésiques et ne se rendent pas compte qu'ils ont un traitement incomplet des informations à leur portée. Si un individu ne perçoit pas qu'il ne se souvient de rien, il peut en conclure à tort qu'il n'y avait rien à mémoriser, ce qui explique que la plupart des patients traités par BZD ne se plaignent pas de troubles mnésiques. La formulation de Mme L. pour nous parler de son état durant les quelques jours après sa sortie de l'hôpital ne faisait pas directement référence à des difficultés liées à sa mémoire, elle parle de « flou », de ralentissement mais pas de perte de mémoire franche. Un déficit d'insight est aussi retrouvé concernant les troubles du comportement, les sujets n'ont pas conscience du caractère anormal de leurs réactions. Cela peut entraîner des difficultés de compréhension avec les soignants ou les proches, un décalage.

Les déficits des performances de la mémoire explicite épisodique provoquent des souvenirs imprécis, que les sujets ont du mal à interpréter, ce qui peut être très perturbant et amener un sentiment de mal être. Dans le cas des suicidants, il peut leur être difficile de faire le lien avec leur présence à l'hôpital, ils se souviennent du geste, mais ils ne se souviennent pas clairement de la venue des secours, de leur arrivée aux urgences. Et comme nous l'avons évoqué, leurs capacités de raisonnement sont altérées, donc la mise en lien entre le geste suicidaire et la nécessité de soins, peut ne pas se faire de manière adaptée.

De plus, le déficit d'amorçage perceptuel lié aux BZD fait que les patients vont avoir besoin de plus d'éléments pour interpréter et reconnaître leur environnement. Celui-ci peut donc devenir moins lisible, plus difficile à appréhender, ce qui peut renforcer l'effet angoissant du milieu hospitalier, en opposition avec l'action normalement thérapeutique des BZD.

De plus, le ressenti des émotions est modifié par les BZD. Prises pendant la récupération, les BZD provoquent une surestimation de la signification personnelle des événements passés et donc, là encore, faussent la perception de la réalité des sujets. Les événements ayant amenés aux gestes suicidaires peuvent donc être perçus et rapportés par le patient comme plus graves qu'ils ne le sont en réalité. Comme pour Mr A. les altercations avec la famille de son amie et son amie elle-même, ont pris un caractère dramatique, il était incapable de relativiser ces événements ce qui participait à son mal être.

Les suicidants aux BZD se retrouvent donc dans un état psychique fragile, avec des déficits cognitifs et comportementaux dont ils n'ont pas pleinement conscience, qui modulent leurs pensées, leurs émotions, associés à une perception angoissante de leur environnement et à une perte de contact avec la réalité.

4.1.3 Retentissement relationnel

Les suicidants aux BZD présentent donc un mode relationnel particulier, leur jugement sur leur environnement est altéré et ils peuvent se sentir plus facilement persécuté. De plus les BZD majorent le niveau d'hostilité des sujets et ils ont plus de mal à percevoir la colère chez leur interlocuteur, ce qui provoque une mauvaise adaptation à l'autre, un décalage avec les événements. Associé à la désinhibition psychomotrice ils sont donc plus à risque de présenter une agitation comme Mme L. ou des réactions d'agressivité paradoxale, comme Mr A. qui

sont probablement les manifestations d'angoisses, d'un mal être, qu'ils n'arrivent pas à expliquer.

Or les situations d'agitation aux urgences sont souvent mal vécues, tant par les patients que par les soignants et elles peuvent créer un climat de rejet si les soignants n'en comprennent pas leurs mécanismes. Les déficits de métacognitions, dont le manque de contrôle inhibiteur qui se retrouve tant sur le plan mnésique que comportemental, participent à ces réactions d'agitation, plus ou moins intenses, qui nuisent à la prise en charge et à l'alliance thérapeutique en créant un décalage entre les soignants et les patients.

Les patients désinhibés suite à la prise de BZD filtrent moins leurs pensées et s'expriment plus facilement, ce qui peut fausser les entretiens psychiatriques par une perte des convenances sociales, car ils sont plus familiers, plus impulsifs. Une légère désinhibition psychique peut donner l'impression aux soignants que le patient a confiance en son interlocuteur, il lui répond et se confie facilement, sans que pour autant il y ait d'alliance qui se soit nouée, de relation de confiance qui se soit faite pour lui. De même, si le praticien perçoit les déficits mnésiques et doit différer l'entretien, ou en tout cas la conduite à tenir, il est de son devoir d'en informer le patient. Le sujet peut ne pas comprendre l'intérêt de prolonger la période d'évaluation car lui ne perçoit pas ses propres difficultés mnésiques. Il peut ne pas comprendre les informations du praticien et s'opposer à l'idée de rester à l'hôpital qui est un lieu souvent angoissant, alors que l'amnésie est aussi une source d'angoisse. Il peut alors perdre confiance en l'intervenant. Le psychiatre doit donc être au fait du caractère anxiogène des troubles mnésiques liés aux BZD lors de son évaluation et des déficits de métamémoire.

Les réactions d'agressivité sont aussi liées à un sentiment de persécution chez les sujets sous BZD, et elles sont aussi facilitées par le retard d'ajustement psychologique au stress aigu provoqué par les BZD. Les réactions d'agressivité ont un caractère imprévisible, bien qu'une association avec une frustration initiale soit envisagée et qu'un lien avec une prise massive de BZD soit assez souvent observé. Le cas de Mr A. est un exemple des conséquences de la désinhibition et de la perte de métacognition. Bien qu'ayant entendu qu'il n'était pas sortant, il a réagi de manière impulsive et à tenter de partir. En se retrouvant face à la sécurité il s'est montré provocateur et insultant. Sa peur d'être hospitalisé en psychiatrie l'a poussé à réagir de manière irrationnelle.

Les réactions paradoxales d'agressivité, ne sont pas des effets secondaires très fréquents mais elles posent problème aux soignants lorsqu'elles se produisent dans le cadre des soins. Les

sujets présentent alors un caractère oppositionnel qui peut provoquer un rejet chez les soignants, qui ne savent pas comment réagir. Comment garder de la distance face à l'agressivité, à l'opposition ? Quel sens lui donner ? Et comment prendre en charge ces sujets ? La compréhension des mécanismes d'apparition de l'agressivité et le lien avec la prise de BZD, permet de la voir comme un symptôme et de rester soignant face à ces sujets.

Les études cherchant des facteurs prédictifs des comportements paradoxaux sous BZD évoquent un lien avec les personnalités borderline. Il s'agit de personnalités fragiles émotionnellement, impulsives, avec un niveau d'anxiété élevé et une alexithymie fréquente. L'ensemble de ces éléments, à la lumière des informations sur les troubles comportementaux liés aux BZD, nous paraissent en effet favoriser ces troubles lors de la prise massive de BZD. Les personnalités histrioniques et dyssociales sont aussi des personnalités impulsives, et même si le lien avec les réactions agressives nécessite encore des explorations, l'impulsivité que ces personnalités présentent, associée à la désinhibition des BZD, les expose à des troubles du comportement qui dans le cadre des IMV peut nuire à la prise en charge.

Les réactions d'agressivité paradoxale sont associées à des troubles mnésiques des troubles du comportement. Les mécanismes expliquant cette amnésie et les troubles du comportement ne sont pas clairement explicités, mais la perte des capacités de contrôle pourrait être en une des causes. Les sujets ne se rendent pas compte qu'ils n'encodent pas toutes les informations. Lorsqu'ils sont confrontés à des situations faisant appel à ces informations, ils sont alors exposés à une contrariété. Comme ils sont désinhibés sur le plan moteur, leurs réactions sont plus intenses et ils peuvent avoir une attitude qui n'est pas celle qu'ils auraient en temps normal.

4.1.4 Biais cliniques

Parallèlement au déficit d'acquisition, nous avons trouvé l'existence d'un effet de facilitation rétrograde sous BZD. Cet effet de facilitation sur les souvenirs précédant la prise de traitement peut venir biaiser l'évaluation des capacités cognitives. Les sujets peuvent donner l'impression d'être en pleine possession de leurs facultés cognitives lorsqu'ils sont interrogés sur les éléments datant d'avant la prise de BZD, car ils se rappellent très bien cette période.

De même, les BZD n'ont pas d'effet amnésiant rétrograde, ce qui peut être trompeur lors d'un entretien car lors de l'anamnèse le patient peut rapporter les éléments sans sembler présenter de troubles cognitifs, et peut donner l'illusion que ses capacités mnésiques sont intactes, donc qu'il est parfaitement évaluable.

Le syndrome anxieux post critique nuit à la prise en charge des patients suicidants en majorant le mal être de sujets déjà fragilisés. Comme nous l'avons vu avec Mme L. qui présentait probablement un syndrome anxieux post critique le matin où nous l'avons rencontrée. Il peut favoriser une recrudescence ou l'apparition d'une agitation. Or l'agitation est un symptôme difficile à prendre en charge car elle nuit à l'instauration d'une alliance thérapeutique. Le cumul des troubles comportementaux avec une amnésie des faits rend l'évaluation psychiatrique non réalisable. L'entretien doit pouvoir être différé pour ne pas prendre de décisions erronées sur le devenir du patient.

Les BZD en modifiant le ressenti émotionnel vont provoquer une modification de la signification personnelle des événements. Cela peut interférer avec l'entretien où les émotions peuvent être faussement intensifiées et rendre le sujet plus inquiétant qu'il ne l'est en réalité. Il est aussi possible que cela provoque une labilité émotionnelle pendant le déroulement de la prise en charge.

Les recommandations d'experts incitent à rechercher des troubles de la personnalité chez les suicidants en général. Mais la désinhibition provoquée par les BZD accentue les traits de personnalité, cela peut révéler un trouble de la personnalité pré-existant ou mettre en avant des traits de personnalité qui à l'état de base ne présenteraient pas de trouble constitué. Le clinicien doit donc être très attentif à ne pas porter de diagnostic de trouble de la personnalité chez un patient encore désinhibé. Les suicidants ne sont pas dans leur état de fonctionnement psychique habituel mais sous l'effet d'un médicament qui, dans le cas des IMV a été surdosé chez des sujets en état de crise.

Dans la pratique quotidienne, les réactions d'agressivité aux urgences en cas d'IMV aux BZD nous paraissent se produire plus souvent lorsque l'alcool y a été associé. L'alcool prolongerait la durée des troubles comportementaux. L'association des BZD avec de l'alcool potentialise l'effet des BZD, dont l'agressivité. Les suicidants, qui ont déjà une carence en sérotonine, se retrouvent avec trois facteurs favorisant l'agressivité. Il est donc primordial de

rechercher la prise d'alcool en cas d'IMV aux BZD, dans le but d'anticiper une éventuelle agitation avec hétéro agressivité.

L'association de ces deux produits est d'autant plus à étudier que certaines BZD restent un traitement de choix dans la prise en charge de l'intoxication alcoolique.

4.1.5 Dissociation entre sédation et amnésie

Pour améliorer la prise en charge des IMV aux BZD, une éventuelle corrélation entre l'amnésie et la sédation a été recherchée, mais les études ont montré qu'elle n'existait pas. Les patients sédatisés ont des capacités attentionnelles altérées, donc la sédation peut jouer un rôle dans les troubles mnésiques, mais ils ont une entité à part entière. La sédation n'est donc pas un critère d'évaluation du niveau des déficits mnésiques.

Elle reste tout de même un signe clinique à surveiller car elle peut engager le risque vital en fonction de sa profondeur et les sujets n'ont pas conscience de leur propre état de diminution de vigilance.

Pour les cliniciens, il faut donc bien avoir en tête qu'un patient vigile n'est pas forcément un patient en pleine possession de ses capacités cognitives. D'autre part il existe des interactions entre la mémoire, la vigilance et l'anxiété. Les BZD influencent ces interactions, de manière différentes en fonction de la molécule utilisée, et d'un individu à l'autre. Cela rend plus difficile l'anticipation de la survenue des différents effets secondaires et de leur ampleur.

Nous avons recherché le rôle que pouvait avoir le flumazénil qui est un agoniste des BZD et qui est utilisé en cas d'intoxication aux BZD pure et avec coma. Ce traitement ne peut malheureusement pas contrebalancer les effets mnésiques des BZD, contrairement à son action sur la sédation. Il n'a donc pas sa place dans la prise en charge systématique des IMV aux BZD.

Les interdépendances entre les troubles psychomoteurs et les troubles mnésiques ne sont pas encore très claires et semblent encore une fois très variables en fonctions des BZD. La prise en charge clinique doit donc être la plus personnalisée possible. Les patients suicidants aux BZD ne sont pas aptes à prendre de décisions sur leur devenir à court terme et à s'en rappeler dans le temps. Une prise en charge trop rapide, sans tenir compte de l'ensemble des déficits psycho-comportementaux secondaires au BZD, peut expliquer que nous soyons régulièrement exposés à des cas d'hospitalisations en psychiatrie dans les suites d'IMV aux BZD, vécues

comme abusives. Le patient ne se rappelle pas que cela lui ai été proposé ni d'y avoir consenti et cela peut nuire à la prise en charge ultérieure.

Dans la situation de Mr A. par exemple, la persistance du risque suicidaire nécessitait la poursuite des soins, mais c'est sa réticence vis-à-vis de la psychiatrie et ses troubles majeurs du comportement qui ont donné lieu à une hospitalisation sous contrainte. La désinhibition et les troubles cognitifs ont interféré avec ses capacités de consentement.

4.2 Intérêts et limites

4.2.1 *Intérêts*

Un grand nombre d'études a été mené pour étudier les effets des benzodiazépines sur la mémoire. Les troubles du comportement ont été moins fréquemment étudiés, mais leurs mécanismes d'apparition semblent très intriqués avec ceux de la mémoire, avec des liens concernant le rôle des fonctions de contrôle et les émotions. Cette revue de littérature permet de refaire un état des lieux sur l'ensemble des connaissances sur les troubles psychocomportementaux secondaires aux BZD et de les remettre dans le contexte des tentatives de suicide par IMV aux BZD. Car la plupart des études que nous ayons analysées concernait les effets cognitifs des BZD après des doses uniques chez des participants normaux sans antécédents de consommation de BZD ou d'autres médicaments psychotropes.

Bien que l'amnésie soit un phénomène connu, les effets subcliniques qui la composent le sont moins, ainsi que les facteurs déclenchant les réactions d'agressivité paradoxales. En soulignant à nouveau les effets secondaires sur la mémoire et les potentiels troubles du comportement, cette revue de littérature remet en avant l'intérêt d'affiner la prise en charge de ces patients.

4.2.2 *Limites*

Nous avons réalisé une revue de littérature avec extraction libre des données, ce qui expose à plusieurs limites, tel qu'une faiblesse dans l'exhaustivité des informations avec un possible biais d'information, ou bien le risque de se baser davantage sur des opinions que sur des faits, en ne passant pas par une revue de littérature systématique.

Des biais cognitifs sont possibles du fait de l'extraction libre, en lien avec ce que nous avons retenus de l'analyse des différents articles. Par exemple, il peut exister un biais de confirmation, c'est-à-dire une tendance à privilégier les informations qui confirment nos hypothèses et/ou à accorder moins de poids aux hypothèses et informations jouant en défaveur de nos conceptions.

Nous avons aussi pu favoriser un biais de publication, dû à une tendance naturelle à plutôt publier les expériences les plus réussies, les plus valorisantes et celles avec des résultats positifs. De même en complétant nos recherches avec les bibliographies des différents articles, en choisissant des auteurs qui revenaient plus fréquemment d'une bibliographie à l'autre, il est possible que les articles ainsi trouvés créent un biais de publication.

La plupart des études rapportées sont assez anciennes, ce qui peut être un biais. En effet, certaines BZD étudiées ne sont plus commercialisées en France comme le triazolam [56], ou le chlordiazépoxyde [55]. Des parallèles peuvent néanmoins être faits avec d'autres BZD en se basant sur des similitudes pharmacologiques (similitudes dans les pics plasmatiques et demi-vies d'élimination).

Certaines des limites viennent des études analysées. Il existe des difficultés à étudier les déficiences cognitives associées à l'administration de BZD car les tâches qui sont des mesures "pures" de sédation, d'attention ou de mémoire sont rares [28], il est donc compliqué de conclure à l'altération d'une fonction mnésique en particulier si on sait que le test en explore plusieurs à la fois.

La plupart des études, concernant les effets des doses aiguës des BZD sont réalisées chez des participants sains sans antécédents de prise de BZD ou d'autres médicaments psychotropes [28], ce qui n'est pas représentatif de la population des suicidants. En effet, la majorité ont déjà fait des gestes suicidaires et sont déjà sous BZD. Il est fréquent qu'ils utilisent leur propre traitement et les BZD font parties des traitements les plus prescrits.

4.3 Perspectives

4.3.1 *Recherche clinique*

Les études sur les troubles mnésiques sont pour la plupart réalisées en laboratoire. Tandis que les troubles du comportement en lien avec la consommation de BZD sont plutôt considérés comme des aléas cliniques constatés rétrospectivement. Il y a un manque d'études cliniques portant sur la relation entre la prise de BZD et les comportements agressifs. Une meilleure compréhension des troubles que présentent les sujets ayant fait une IMV aux BZD pourrait permettre de mieux anticiper ces situations, et de mesurer leur impact sur l'alliance thérapeutique avec un patient, pour lequel le risque de récurrence suicidaire est avant tout recherché.

La recherche de paramètres cliniques et paracliniques permettant de prédire l'évolution mnésique ou l'apparition de réactions d'agressivité pourrait être envisagée. Mais l'un des principaux freins à ces études est lié aux caractéristiques des IMV :

- elles consistent le plus souvent en des associations de plusieurs molécules aux effets pharmacologiques et à la pharmacocinétique variables.
- elles sont souvent associées à des substances non médicamenteuses sédatives (alcool surtout, cannabis).
- les doses prises sont souvent mal estimées, ainsi que leur heure d'ingestion.
- chez des sujets rarement naïfs de prise de BZD dans les jours voire semaines précédant le geste.
- les paramètres liés au terrain individuel sont mal connus (sexe, poids, comorbidités, caractéristiques génétiques, etc..)

De plus, il nous semble difficile d'affirmer que certaines BZD ont plus d'effets amnésiants que d'autres, ou que certaines sont plus souvent associées à des réactions d'agressivité.

Les preuves scientifiques sont trop faibles et des études plus spécifiques de comparabilité des différentes BZD entre elles sont encore nécessaires. D'autant plus que le groupe des benzodiazépines contient de nombreuses molécules, sachant qu'on y associe aussi les molécules « apparentées » comme le zolpidem et le zopiclone, qu'elles peuvent relever d'indications de prescription dans plusieurs spécialités, et surtout elles diffèrent toutes par leurs caractéristiques pharmacodynamiques.

Etudier de manière plus approfondie le lien entre l'utilisation des BZD lors des IMV et le trait de personnalité impulsif pourrait permettre de mieux connaître les profils de patients suicidants, et mieux adapter leur prise en charge sur un plan relationnel.

Du fait des résultats des études sur la désinhibition sous BZD, on peut se demander si les patients utilisant ces molécules sont davantage atteints de troubles de la personnalité dyssociale, histrionique ou borderline, ou si le contexte de la prise de substances ne provoque pas chez eux la survenue d'un mode relationnel analogue à ces personnalités. Car comme nous l'avons vu les BZD altèrent la perception de certains processus émotionnels, ce qui pourrait modifier les capacités d'interaction des sujets au point de changer leur mode relationnel.

L'évaluation des troubles mnésiques pourrait être envisagée régulièrement au cours de la prise en charge de suicidants aux BZD. De nombreux tests cognitifs existent mais ils ont été validés dans d'autres contextes. Leur utilisation peut permettre néanmoins de déceler des déficits qui seraient passés inaperçus cliniquement, mais nous manquons de tests spécifiques pour déceler les troubles sub-cliniques.

Des études comparant plusieurs tests d'évaluations mnésiques, permettraient de pouvoir proposer un test réalisable dans un contexte d'urgence, sans perte de temps pour les soignants, et éventuellement de le valider dans le contexte des surdosages en BZD. Une étude est d'ailleurs en cours au sein du CHU d'Amiens, utilisant des sous tests tirés du MMSE (Mini-Mental State Examination) du MoCA (Montreal Cognitive Assessment) et de la BEARNI (Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairment).

L'utilisation du dosage sanguin du taux de benzodiazépines, en dehors des contraintes de laboratoire, n'aurait démontré aucun réel intérêt diagnostique ou prédictif. Mais dans l'absolu c'est aussi une meilleure information du clinicien sur les particularités de l'intoxication aux benzodiazépines qui serait nécessaire.

4.3.2 Formation des professionnels et lien avec l'entourage

Actuellement, il n'existe pas de consensus de prise en charge permettant d'évaluer l'évolution mnésique des suicidants aux BZD, notamment sur la durée d'observation nécessaire à cette évaluation.

Les troubles sont plus marqués lors de prise massive, comme une intoxication volontaire. Ils s'estompent progressivement, avec l'élimination des produits, mais moins rapidement que les effets sur la vigilance. Ils justifient une période d'observation, de surveillance adaptée pour les suicidants aux BZD, afin que l'évaluation psychiatrique du geste suicidaire soit la plus pertinente possible.

L'hostilité présentée par les suicidants aux BZD, peut entraîner des visions contradictoires de leur prise en charge. Pour les urgentistes par exemple elle peut rendre nécessaire la décision d'un transfert en psychiatrie, tandis que pour le psychiatre elle sera le signe d'une capacité altérée à comprendre et interagir, et donc le signe d'une intoxication encore active, devant faire différer une décision de transfert pour éviter une hospitalisation sous contrainte vécue ultérieurement comme abusive par le patient.

Ce paradoxe de perception nécessite à notre avis que l'ensemble des intervenants susceptibles de participer à la prise en charge des IMV aux BZD soit formés à leur particularités sémiologiques et relationnelles.

Enfin, le caractère temporaire de l'amnésie et une amélioration de toutes les compétences mnésiques après l'élimination des BZD, justifie le fait de différer l'évaluation psychiatrique pour laisser aux patients le temps de récupérer leurs capacités pour mieux encoder l'entretien et les décisions prises. Ils pourront ainsi mieux vivre la suite du processus médical en s'y sentant acteurs, garantissant par-là l'instauration d'une meilleure alliance thérapeutique notamment dans la perspective de soins ambulatoires. Nous rappelons à cette occasion que les tentatives de suicide ne font l'objet d'une hospitalisation longue qu'en cas de comorbidités graves tant psychiatriques que somatiques. La grande majorité des TS bénéficient de temps d'hospitalisation courts afin d'éviter une psychiatrisation et une désocialisation inadaptées, notamment aux processus de crises relationnelles comme c'est le cas dans les TS.

Comme nous l'avons vu les troubles mnésique et comportements peuvent être la source d'incompréhensions pour les soignants, qui se retrouvent face à des sujets en détresse mais pouvant présenter une désinhibition qui peut aller jusqu'à de l'agressivité à leur égard. Des conflits institutionnels peuvent ainsi découler tant de la discordance des perceptions cliniques que de la contagiosité de ce phénomène de désinhibition et d'agressivité.

Cet aspect plus institutionnel nous semble important à transmettre à tous les acteurs concernés. En les sensibilisant sur ces effets infra-cliniques mnésiques et sur ces troubles du comportement, ils seraient probablement plus aptes à les prendre en charge et à leur donner un

sens clinique. Des formations spécifiques des soignants au contact des suicidants aux BZD nous semblent nécessaires.

Du côté des familles et des proches, leur intervention peut être nécessaire dans la prise en charge (connaissance des antécédents et du contexte ou réassurance éventuelle d'un suicidant angoissé) tout en étant parfois l'objet de réactivations conflictuelles comme dans les cas cliniques exposés. Car nous le rappelons, les TS sont dans la grande majorité des cas en lien avec une problématique relationnelle, avec des enjeux préexistants mais surtout les altérations cognitives décrites dans notre travail.

Il faut donc pouvoir aussi sensibiliser l'entourage des phénomènes en cours, sachant qu'ils peuvent être un appui sécurisant face aux troubles cognitifs légers éventuellement encore présents après une sortie.

4.3.3 Evolutions institutionnelles

Sur le plan institutionnel des solutions existent pour permettre une meilleure adaptabilité des soignants au cas par cas, et pourraient être généralisées. Les sujets suicidants ne souffrent pas forcément de pathologie psychiatrique nécessitant une hospitalisation en milieu spécialisé. Mais pour autant, après une IMV ils ont besoin d'un temps adapté, pour éliminer la molécule de leur organisme, ainsi que pour assimiler le geste suicidaire et les événements qui les y ont conduits. Des lits dédiés permettent de proposer ce temps d'observation mais il n'en existe pas sur le CHU Amiens Picardie où nous travaillons. Pourtant elles offrent un lieu neutre, non stigmatisant, qui n'est pas au sein d'un hôpital psychiatrique. Elles permettent au patient un temps d'éveil post geste suicidaire plus long, ce qui favorise l'alliance thérapeutique au long court et une prise en charge plus adaptée au patient. Elles permettent de réaliser l'ensemble de la prise en charge recommandée, c'est-à-dire le bilan somatique, psychiatrique, avec rencontre d'un tiers et le bilan social, qu'il est parfois difficile de faire quand on ne dispose que de 24heures (temps d'hospitalisation maximal en UHTCD).

4.3.4 Prévention

Lorsque l'on se place du point de vue de la prévention du suicide, une régulation de la prescription des BZD pourrait être une solution à approfondir. Il existe bien un début de

régulation de la prescription de certaines benzodiazépines ou de médicaments assimilés aux BZD. Le Tranxène® (chlorazébate) 20mg et le Stilnox® (zolpidem) doivent être prescrits sur ordonnance sécurisée, comme des stupéfiants [63, 64]. Peut-être que cette régulation pourrait être généralisée à l'ensemble des BZD, devant le grand nombre d'IMV aux BZD. La possibilité d'un lien avec des troubles de la personnalité plus à risque d'addiction et de TS pourrait aussi s'inclure dans la réflexion des professionnels qui prescrivent des BZD pour choisir celles les moins à risque d'entraîner une désinhibition.

L'effet des BZD sur le GABA provoque probablement une diminution du taux de sérotonine, qui comme nous l'avons vu, est lié à la régulation de l'agressivité. Mais la sérotonine est aussi très basse chez les patients dépressifs, qui sont à haut risque de tentative de suicide. La prescription des BZD à visée anxiolytique de manière quasi systématique chez les sujets déprimés est remise en question car cela provoque un effet inverse des antidépresseurs sur le taux de sérotonine mais pourrait aussi les exposer à une désinhibition et une plus grande agressivité, notamment auto-agressivité.

5 Conclusion

Comme nous l'avons explicité dans notre travail, les tentatives de suicide aux benzodiazépines sont des situations rencontrées quotidiennement à l'hôpital général, notamment aux Urgences. Leur prise en charge est complexe et ne peut se faire sans avoir tenté d'apaiser la crise que traverse le patient, afin de mettre en place la meilleure alliance thérapeutique possible avec lui. Celui-ci doit pouvoir disposer des meilleures capacités cognitives possibles lors de l'évaluation psychiatrique, tant pour établir un lien avec lui que pour évaluer sa capacité à consentir aux soins. Or les BZD sont connues pour agir sur les fonctions cognitives, dès les doses thérapeutiques, avec une variabilité qui dépend de nombreux paramètres pour lesquels il n'existe pas de consensus clinique et pharmacologique. Il apparaît alors fréquemment une discordance dans ces prises en charges. D'un côté un contexte d'IMV souvent sans risque vital immédiat du point de vu des intervenants en charge de l'urgence, et d'un autre côté, du fait du contexte toxique, une situation à risque de perturber l'établissement d'un lien relationnel sécurisant. Notamment dans le cadre de l'évaluation psychiatrique où l'ajustement aux capacités d'interaction et de décision du patient est primordial.

Nous avons exposé, au travers de situations cliniques que nous avons rencontrées, les problématiques concrètes auxquelles les psychiatres, qui participent à ces prises en charge, se heurtent le plus souvent. Il s'agit de troubles mnésiques et comportementaux, avec une plus grande fréquence de conflits institutionnels qui en découlent.

Nous avons ensuite cherché dans la littérature à confronter ces problématiques afin de mieux délimiter les connaissances actuelles sur les IMV aux benzodiazépines. Ces psychotropes modifient la mémoire épisodique, la mémoire implicite et les fonctions exécutives avec des effets sur la mémoire de travail. Les sujets peuvent mettre plusieurs jours à récupérer leurs capacités cognitives. Ils sont aussi susceptibles de présenter des troubles du comportement allant d'une désinhibition à des réactions d'agressivités. Les données retrouvées confortent ainsi notre expérience clinique.

Par ailleurs, aucun lien n'a été établi entre intensité de la sédation sous BZD et les troubles psycho-comportementaux, ce qui rappelle l'absence de corrélation entre l'administration du flumazenil et l'amélioration de l'amnésie ou de l'agitation.

Un lien entre prise de benzodiazépines, troubles mnésiques et défaut de perception de certains signaux émotionnels a été établi. Il s'agit de signaux externes, comme la colère chez autrui, et internes, comme l'intensité du vécu émotionnel ou la capacité à contextualiser les actions en

cours. Les capacités du patient à juger et à consentir aux soins sont ainsi possiblement altérées, de même que la fiabilité du lien thérapeutique établi, alors que le sujet est encore sous l'emprise de produits.

Il est également souligné la plus grande fréquence de ces troubles chez les patients souffrant de personnalité émotionnellement labiles, eux même plus sujets aux TS et plus souvent consommateurs de BZD. Une prise importante de BZD majore leur impulsivité préexistante, en lien avec la désinhibition que ces molécules provoquent. Rappelons qu'à l'inverse, une telle clinique en aigüe ne permet pas de conclure à un trouble de personnalité sous-jacent car le comportement change au fur et à mesure de la récupération des capacités cognitives.

Les IMV aux BZD ne sont donc pas des situations à banaliser. Elles engendrent des effets psycho-comportementaux qui, même si ils sont sub-cliniques au regard des connaissances actuelles, peuvent être délétères dans la prise en charge des suicidants.

Au décours de notre travail, il nous semble que des améliorations de ces prises en charges sont possibles. D'abord de par l'approfondissement des études concernant les effets des BZD dans les suites d'IMV et préférentiellement sur les fonctions cognitives supérieures, avec une considération donnée aux particularités pharmacologiques et métaboliques des différentes benzodiazépines et apparentés. La recherche d'outils de mesure des troubles cognitifs en pratique clinique permettant d'objectiver ces phénomènes serait à envisager, et une étude de ce type est d'ailleurs en cours au CHU d'Amiens. Ensuite, une meilleure information des intervenants, tant prescripteurs qu'évaluateurs, sur la clinique de ces troubles pourrait être envisagée. Enfin la généralisation de l'existence de lits dédiés à la prise charge des patients suicidants, notamment ceux ayant fait l'objet d'une IMV aux BZD, permettrait de poursuivre l'évaluation de ces troubles et de sécuriser une prise en charge que le clinicien en psychiatrie sait demandeuse d'un temps d'évaluation de quelques jours, mais qu'il est difficile d'anticiper dès l'entrée, du fait des multiples variables en jeux.

BIBLIOGRAPHIE

1. InVS, Hospitalisations et recours aux urgences pour tentative de suicide en France métropolitaine à partir du PMSI-MCO 2004-2011 et d'Oscour® 2007-2011.
2. Conférence de consensus. La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Oct 2000. Paris
3. Shih, Hsin-I, M-C Lin, C-C Lin, H-C Hsu, H-L Lee, C-H Chi, F-C Sung, Y-J Chang, et C-H Kao. « Benzodiazepine Therapy in Psychiatric Outpatients is Associated with Deliberate Self-Poisoning Events at Emergency Departments—a Population-Based Nested Case–control Study ». *Psychopharmacology* 229, n° 4 (octobre 2013) : 665-71.
4. Hoizey, Guillaume, H. Marty, D. Lamiable, et R. Vistelle. « Intoxications aiguës par les benzodiazépines ». *Revue Française des Laboratoires* 2000, n° 322 (avril 2000) : 47-52.
5. Weber, Samuel R., and A-M Duchemin. « BENZODIAZEPINES » : Sensible prescribing in light of the risks : Understand the risks and consider alternative treatments, especially in high-risk patients. » *Current Psychiatry*, vol.17, no.2, 2018, p.22.
6. Mouquet MC, Bellamy V, Carasco V. Suicides et tentatives de suicides en France. *Études et Résultats*. 2006;(488) :1-8.
7. ONS, SUICIDE Enjeux éthiques de la prévention, singularités du suicide à l'adolescence. 3^e rapport, Fév.2018, p17
8. HAS. Quelle place pour les BZD dans l'anxiété. Juin 2018.
9. Andréjak et al. VigipharmAmiens. Juillet-Aout 2018. p6.
10. ANSM, Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, Avril 2017
11. ONS. SUICIDE Connaître pour prévenir : dimensions nationales, locales et associatives. 2^e rapport. Fév. 2016. p18
12. Prise en charge des suicides et tentatives de suicide au CHU Amiens-Picardie. Analyse préliminaire à partir des données PMSI 2017. CHU Amiens-Picardie. Départements d'information médicale (DIM). 27/07/2018 Document de travail

13. Giurca, Dan. « Decreasing suicide risk with math. » *Current Psychiatry*, vol.17, no. 2, 2018, p57.
14. Mokrani, Z., S. Valéro, N. Illi, F. Peyras, et K. Morin. « Profil clinique et toxique des patients admis pour tentative de suicide et hospitalisés au sein de l'UHCD du CHG de Salon-de-Provence ». *Journal Européen des Urgences* 21 (mars 2008) : A133.
15. Thomson JS, Donald C, Lewin K. Use of Flumazenil in Benzodiazépine overdose. *Emergency Medicine Journal* 2006 ; 23 :162.
16. Miroslav M. Savic, D I. Obradovic, N D. Ugreic and D R. Bokonjic. « Memory Effects of Benzodiazépines: Memory Stages and Types versus Binding-Site Subtypes » Freund Publishing House vol. 12, no. 4, 2005
17. Curran, H.V « Benzodiazépines, Memory and Mood : A Review ». *Psychopharmacology* 105, n° 1 (mars 1991) : 1-8.
18. Verwey, B., P. Eling, H. Wientjes, et F. G. Zitman. « Memory Impairment in Those Who Attempted Suicide by Benzodiazépine Overdose ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 61, n° 6 (juin 2000) : 456-459 ; quiz 460.
19. Verwey, Bas, J A. van Waarde, M A. Bozdağ, I van Rooij, E de Beurs, et F G. Zitman. « Reassessment of Suicide Attempters at Home, Shortly After Discharge from Hospital ». *Crisis* 31, n° 6 (novembre 2010) : 303-10.
20. American Psychiatric Association (APA). *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Masson. (2015).
21. CIM-10/ICD-10. Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). 1994
22. Salles, J, J Pariente, C Dimeglio, P Gandia, B Lemesle, A Giron, N Franchitto, L Schmitt, et E Very. « Patient Emergency Assessment Following Deliberate Self-Poisoning with Benzodiazépines : Can Cognitive Markers Predict Recall of the Psychiatric Interview ? A Pilot Study ». *Journal of Psychopharmacology* 31, n° 10 (octobre 2017) : 1362-68.

23. Liebreuz M., D. Anish, C. Caflisch, M. Schneider, A. Buadze, et M-T Gehring. « High-Dose Benzodiazepine Users Perceptions and Experiences of Anterograde Amnesia. », 2016.
24. Chavant,F. « Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database », décembre 2011, Br J Clin Pharmacol édition, sect. 72(6): 898–904.
25. SELLAL, F. « L'action amnésiante des benzodiazépines chez l'homme », MS. Médecine sciences, 1995 ; Vol.11, no.11 :1519-23- EDK
26. Ghoneim, M. M., S. P. Mewaldt, J. L. Berie, et J. V. Hinrichs. « Memory and Performance Effects of Single and 3-Week Administration of Diazepam ». *Psychopharmacology* 73, n° 2 (avril 1981) : 147-51.
27. Ghoneim, M. M., J. V. Hinrichs, et S. P. Mewaldt. « Dose-Response Analysis of the Behavioral Effects of Diazepam: I. Learning and Memory ». *Psychopharmacology* 82, n° 4 (mars 1984) : 291-95.
28. Buffett-Jerrott, S., et S. Stewart. « Cognitive and Sedative Effects of Benzodiazepine Use ». *Current Pharmaceutical Design* 8, n° 1 (1 janvier 2002) : 45-58.
29. Lister, Richard G. « The Amnesic Action of Benzodiazepines in Man ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9, n° 1 (mars 1985) : 87-94.
30. Curran, H.V, et Birch.B « Differentiating the Sedative, Psychomotor and Amnesic Effects of Benzodiazepines: A Study with Midazolam and the Benzodiazepine Antagonist, Flumazenil ». *Psychopharmacology* 103, n° 4 (avril 1991) : 519-23.
31. Patat, A., M. J. Klein, et M. Hucher. « Effects of Single Oral Doses of Clobazam, Diazepam and Lorazepam on Performance Tasks and Memory ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 32, n° 5 (1987) : 461-66.
32. Cole, Sherwood O. « Effects of Benzodiazepines on Acquisition and Performance : A Critical Assessment ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 10, n° 3 (septembre 1986) : 265-72.

33. Roth, T, T Roehrs, R Wittig, et F Zorick. « Benzodiazepines and Memory. » *British Journal of Clinical Pharmacology* 18, n° S1 (février 1984) : 45S-49S.
34. Curran, H. V, S. Barrow, M. Lader, M. Bernik, et H. Weingartner. « Encoding, Remembering and Awareness in Lorazepam-Induced Amnesia ». *Psychopharmacology* 122, n° 2 (novembre 1995) : 187-93.
35. Dassanayake, Tharaka L., P. T. Michie, A. Jones, G. Carter, T. Mallard, et I. Whyte. « Cognitive Impairment in Patients Clinically Recovered From Central Nervous System Depressant Drug Overdose » : *Journal of Clinical Psychopharmacology* 32, n° 4 (août 2012) : 503-10.
36. Verwey, Bas, A. Muntendam, K. Ensing, G. E. Pieternel, C.M. Pasker-de Jong, F L.A. Willekens, et F G. Zitman. « Clinically Relevant Anterograde Amnesia and Its Relationship with Blood Levels of Benzodiazepines in Suicide Attempters Who Took an Overdose ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29, n° 1 (janvier 2005) : 47-53.
37. File, Sandra E., et S J. Cooper. « Benzodiazepines and Behavior ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9, n° 1 (mars 1985) : 1-3.
38. Vidailhet, Pierre, J-M. Danion, F. Kauffmann-Muller, D. Grangé, A. Giersch, M. Van Der Linden, et J-L. Imbs. « Lorazepam and Diazepam Effects on Memory Acquisition in Priming Tasks ». *Psychopharmacology* 115, n° 3 (juillet 1994) : 397-406.
39. Saïas, T., et T. Gallarda. « Réactions d'agressivité sous benzodiazépines : une revue de la littérature ». *L'Encéphale* 34, n° 4 (septembre 2008) : 330-36.
40. Massin-Krauss, Marilyne, E. Bacon, et J-M Danion. « Effects of the Benzodiazepine Lorazepam on Monitoring and Control Processes in Semantic Memory ». *Consciousness and Cognition* 11, n° 1 (mars 2002) : 123-37.
41. Mémoire. Comprendre le fonctionnement de la mémoire. Inserm.fr. Octobre 2014. Consulté le 22 août 2018. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/memoire>

42. Pernot-Marino Elodie, J-M Danion, et G Hedelin. « Relations between Emotion and Conscious Recollection of True and False Autobiographical Memories : An Investigation Using Lorazepam as a Pharmacological Tool ». *Psychopharmacology* 175, n° 1 (août 2004).
43. Curran, H.V, J M. Gardiner, R I. Java, et D Allen. « Effects of Lorazepam upon Recollective Experience in Recognition Memory ». *Psychopharmacology* 110, n° 3 (février 1993) : 374-78.
44. Bishop, K. I., et H. V. Curran. « Psychopharmacological Analysis of Implicit and Explicit Memory : A Study with Lorazepam and the Benzodiazepine Antagonist Flumazenil ». *Psychopharmacology* 121, n° 2 (septembre 1995) : 267-78.
45. Boucart, Muriel, I. Biederman, C. Cuervo, J-M Danion, et J. Wagemans. « Effect of benzodiazepines on structural and conceptual/lexical priming ». *Psychopharmacology* 165, n° 1 (1 décembre 2002) : 43-50.
46. Curran, H.V, F. Schifano, et M. Lader. « Models of Memory Dysfunction? A Comparison of the Effects of Scopolamine and Lorazepam on Memory, Psychomotor Performance and Mood ». *Psychopharmacology* 103, n° 1 (janvier 1991) : 83-90.
47. BACON E. (INSERM Unité 405) « Étude de la métamémoire et de la mémoire chez l'homme normal et sous l'effet de médicaments psychotropes » RAPPORT DE FIN DE RECHERCHE COG 53b
48. Vidailhet, Pierre, J.-M. Danion, C. Chemin, et M. Kazès. « Lorazepam impairs both visual and auditory perceptual priming ». *Psychopharmacology* 147, n° 3 (3 déc. 1999) : 266-73.
49. Veiraiah, Aravindan, J. Dyas, G. Cooper, P A Routledge, et J P Thompson. « Flumazenil Use in Benzodiazepine Overdose in the UK : A Retrospective Survey of NPIS Data ». *Emergency Medicine Journal* 29, n° 7 (juillet 2012) : 565-69.
50. Kyong, Yeon Young, J T. Park, et K H. Choi. « Serial Monitoring of Sedation Scores in Benzodiazepine Overdose ». *The American Journal of Emergency Medicine* 32, n° 11 (novembre 2014) : 1438.e5-1438.e6.

51. Singh, P. K. « Flumazenil and suspected benzodiazepine overdose ». *Emergency Medicine Journal* 17, n° 3 (1 mai 2000) : 214-214.
52. Menecier P., M.A. Texier, R. Las, et L. Ploton. « Peut-on parler d'ivresse benzodiazépinique ? À propos d'intoxications benzodiazépiniques aiguës, ni suicidaires ni mortifères ». *L'Encéphale* 38, n° 1 (février 2012) : 25-30.
53. Sderpalm BO, A I. Svensson « Naloxone reverses disinhibitory/aggressive behavior in 5,7-DHT-lesioned rats; involvement of GABA_A receptor blockade? »
Neuropharmacology 38 (march 1999) 1851–1859
54. Albrecht, B., P K Staiger, K. Hall, P. Miller, D. Best, et D I Lubman. « Benzodiazepine Use and Aggressive Behaviour: A Systematic Review ». *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 48, n° 12 (décembre 2014) : 1096-1114.
55. Gardos, G. « Differential Actions of Chlordiazepoxide and Oxazepam on Hostility ». *Archives of General Psychiatry* 18, n° 6 (1 juin 1968) : 757.
56. Rothschild, A. J. « Disinhibition, Amnestic Reactions, and Other Adverse Reactions Secondary to Triazolam: A Review of the Literature ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 53 Suppl (déc. 1992) : 69-79.
57. Gardner D-L et Al., « Alprazolam-Induced Dyscontrol in Borderline Personality Disorder ». *American Journal of Psychiatry* 142, n° 1 (janvier 1985) : 98-100.
58. Cailhol, L., C. Damsa, E. Bui, R. Klein, E. Adam, L. Schmitt, et A. Andreoli. « La recherche d'un diagnostic de trouble de personnalité borderline chez les suicidants est-elle utile aux urgences ? » *L'Encéphale* 34, n° 1 (janvier 2008) : 23-30.
59. Turecki, Gustavo, et D A Brent. « Suicide and Suicidal Behaviour ». *The Lancet* 387, n° 10024 (mars 2016) : 1227-39.
60. Palmaro, Aurore, J. Dupouy, et M. Lapeyre-Mestre. « Benzodiazepines and Risk of Death: Results from Two Large Cohort Studies in France and UK ». *European Neuropsychopharmacology* 25, n° 10 (octobre 2015) : 1566-77.

61. Blair, R J Richard, et H. V. Curran. « Selective impairment in the recognition of anger induced by diazepam ». *Psychopharmacology* 147, n° 3 (3 déc. 1999) : 335-38.
62. Rothschild AJ, Shindul-Rothschild JA, Viguera A, Murray M, Brewster S.
Comparison of the frequency of behavioral disinhibition on alprazolam, clonazepam, or no benzodiazepine in hospitalized psychiatric patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* : February 2000- volum 20 –Issue 1- p7-11
63. ANSM : Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de Zolpidem administrés par voie orale, publié au JORF n°0008 du 10 janvier 2017.
64. Arrêté du 9 mars 2012 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépan administrés par voie orale, aux médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale, aux médicaments à base de clonazépan administrés par voie orale et à certains médicaments à base de clorazépane dipotassique administrés par voie orale, publié au JORF n°0068 du 20/03/2012
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2012/3/9/ETSP1207340A/jo/texte/fr>. Consulté le 2/09/2018

ANNEXE

Benzodiazépines par voie orale, indiquées dans le « traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialité	Demi-vie
Clotiazépam	VERATRAN	4 h
Oxazépam	SERESTA	8 h
Alprazolam	XANAX*	10 - 20 h
Lorazépam	TEMESTA*	10 - 20 h
Bromazépam	LEXOMIL*	20 h
Clobazam	URBANYL	20 h
Clorazépate dipotassique	TRANXENE	30 - 150 h
Nordazépam	NORDAZ	30 – 150 h
Prazépam	LYSANXIA*	30 – 150 h
Diazépam	VALIUM*	32 - 47 h
Loflazépate d'éthyle	VICTAN	77 h

* Spécialités génériques