



HAL
open science

Troubles mnésiques et attentionnels liés aux benzodiazépines chez des patients suicidants

Cyril Croiset

► **To cite this version:**

Cyril Croiset. Troubles mnésiques et attentionnels liés aux benzodiazépines chez des patients suicidants. *Psychiatrie et santé mentale*. 2020. dumas-02930210

HAL Id: dumas-02930210

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02930210v1>

Submitted on 4 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

**TROUBLES MNESIQUES ET ATTENTIONNELS LIES AUX BENZODIAZEPINES
CHEZ DES PATIENTS SUICIDANTS**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

Spécialité : PSYCHIATRIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Num : 2020 -55

LE 24 JUIN 2020

Par Cyril CROISET

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILLE

Monsieur le Professeur Frédéric BLOCH

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Bernard ANGERVILLE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

MD, PHD, HDR

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Psychiatrie et Addictologie Adultes

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma soutenance de thèse

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Merci pour la qualité de votre enseignement

A Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Neurologie)

Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559).

Chef du Service de Neurologie

Pôle "Autonomie"

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Avec gentillesse et disponibilité, vous avez accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILLE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pédopsychiatrie)
Coordonnateur du DES de psychiatrie

Vous me faites le plaisir et l'honneur d'évaluer ce travail.

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon sincère respect.

Merci pour la qualité de votre enseignement

A Monsieur le Professeur Frédéric BLOCH

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef du service de Gériatrie
(Gériatrie)

Avec gentillesse et disponibilité, vous avez accepté d'évaluer ce travail.

Veuillez accepter l'expression de ma respectueuse gratitude

A Monsieur le Docteur Bernard ANGERVILLE

Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux

Psychiatrie Adultes

Directeur de ce travail de thèse

Pour ta patience, ta bienveillance et ta disponibilité, je t'adresse mes plus sincères remerciements. Sans toi, rien de tout cela n'aurait été possible.

A mes amis, pour leur soutien de près comme de loin,

Aux équipes qui m'ont accueilli parmi eux au cours de ces années, qui ont partagé leur bonne humeur et leurs précieuses connaissances,

Aux patients, auprès de qui nous apprenons notre art et qui tolèrent nos imperfections,

A ma famille, pour votre soutien inconditionnel depuis toutes ces années,

A ma compagne pour tes conseils, ta patience, ton amour. Qui me porte (et me supporte) depuis toutes ces années,

A tous un grand merci.

Table des matières

Abréviations.....	13
I - Introduction	14
1/ Le suicide	14
1/ Définition.....	14
2/ Epidémiologie	14
2/ Troubles cognitifs induits par les benzodiazépines	15
1/ Amnésie antérograde.....	15
2/ Mémoire à court terme et attention	16
3/ Mémoire à long terme.....	16
4/ Outils d'évaluation	18
3/ Rationnel de l'étude	20
4/ Objectifs	21
II - Matériel et Méthodes	22
1/ Population :.....	22
2/ Procédure :.....	23
3/ Données socio-démographiques :	23
4/ Evaluation cognitive :	24
1/ Evaluation de la fonction mnésique :	24
2/ Evaluation de la fonction attentionnelle :	24
5/ Statistiques :.....	24
6/ Ethique :	25
III - Résultats :	26
1/ Nombre de patients inclus :.....	26
2/ Caractéristiques de la population :.....	26
3/ Evaluation des troubles cognitifs.....	29
1/ Altérations cognitives (IMV aux BZD vs témoins) :	29
2/ Récupération cognitive :	30

IV - Discussion :	31
1/ Discussion des résultats.....	31
2/ Limites.....	32
3/ Perspectives/ Implications	33
V - Conclusion	35
ANNEXES :	36
Equivalences en benzodiazépines :	36
Résumé de l'article pour l'APA	37
Résumé de l'article pour le CFP :	39
Références :	40
Résumé :	45
Abstract :	46

Abréviations

ATCD : antécédents

BEARNI : Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairment

BZD : Benzodiazépines

IMV : intoxication médicamenteuse volontaire

MMSE : Mini Mental State Examination

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

ONS : Observatoire National du Suicide

RDV : rendez-vous

TAD : Traitement à domicile

TMT : Trail Making Test

TS : Tentative de suicide

I - Introduction

1/ Le suicide

1/ Définition

La notion de suicide a été introduite en français au XVIIIème siècle. Elle provient du latin *sui* (soi) et *caedere* (abattre, tuer), et désigne l'acte de se donner volontairement la mort. Trois épithètes ont été construites à partir de ce terme : *suicidé* (sujet dont le geste autodestructeur a été mortel), *suicidaire* (sujet dont le discours ou le comportement exprime l'existence d'une potentialité suicidaire), et *suicidant* (sujet ayant survécu à son passage à l'acte).

2/ Epidémiologie

2.1/ Le suicide :

Selon l'Observatoire National du Suicide (ONS), 8.885 décès par suicide ont été enregistrés en France en 2014, soit environ 24 décès par jour (1). Chez les 15-24ans, le suicide représente 16.2% du total des décès, soit la deuxième cause de mortalité après les accidents de la circulation. Malgré une baisse de 26 % du taux de suicide entre 2003 et 2014, la France présente, au sein des pays européens, l'un des taux de suicide les plus élevés derrière les pays de l'Est, la Finlande et la Belgique. Au niveau mondial, c'est 800 000 suicides par an qui sont relevés par l'Organisation Mondiale de la Santé (2), soit environ une personne toutes les 40 secondes. Cela concerne tous les âges.

2.2/ Les tentatives de suicide :

Concernant les tentatives de suicide, l'ONS relevait 200 000 passages aux urgences pour ce motif en 2011(3). Le moyen le plus utilisé est l'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV), avec une fréquence allant de 68 à 80% suivant les études (4-6). Dans les trois quarts des cas, le médicament utilisé est une benzodiazépine (BZD) (7,8). A noter qu'il s'agit d'un moyen très disponible puisque, selon le rapport de 2017 de l'Agence nationale de sécurité du médicament (9), la prescription de BZD reste très élevée en France. Jusqu'en 2012, 1 Français sur 5 en consommait chaque année. De plus, les durées de consommation étaient plus longues que ce que préconisent les recommandations, allant jusqu'à plusieurs années, sans interruption de traitement pour certains patients. En 2015, au niveau européen, la France se situait au 2ème

rang de la consommation de BZD. La consommation européenne a diminué de 5,1 % entre 2012 et 2015, tandis qu'elle a baissé de 10 % en France.

2.3/ La récurrence :

Elle est fréquente. En effet, elle est supérieure à 10% dans l'année qui suit le geste (10). De plus, un patient suicidant qui n'aura pas eu l'occasion de rencontrer un psychiatre aura un risque de récurrence accru (11). Garder le contact avec le patient après sa sortie des urgences aurait en revanche l'effet inverse (12).

2/ Troubles cognitifs induits par les benzodiazépines

1/ Amnésie antérograde

Le principal trouble induit par les BZD est une amnésie antérograde (13–16). L'amnésie antérograde est liée aux effets agonistes des benzodiazépines sur les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (17,18) et se manifesterait principalement par :

- Une atteinte de la mémoire épisodique, en lien avec une altération de la capacité à encoder de nouvelles informations (19–21)

- Une atteinte de la mémoire implicite, par altération de l'amorçage (20)

- Des troubles de la consolidation (15,22)

- Une atteinte de la mémoire de travail par diminution des capacités attentionnelles et des capacités de traitement de l'information (19).

L'amnésie antérograde s'observe dès la dose thérapeutique (15,21,23,24). Cette altération des capacités mnésiques est transitoire et disparaît progressivement en fonction (14,21,25–27) :

- de la demi-vie de la substance ingérée,

- de la dose consommée,

- de la présence de métabolites actifs,

- du métabolisme de l'individu.

2/ Mémoire à court terme et attention

Appelée aussi mémoire de travail, il s'agit d'un processus actif qui nécessite une reconstruction cognitive et donc des capacités cognitives optimales (19,28). Elle permet de manipuler et retenir des informations pendant la réalisation d'une tâche ou d'une activité, elle intervient lors de l'élaboration d'un raisonnement, lors de la compréhension de la lecture ou encore lors d'une conversation (29,30).

L'attention est définie comme la sélection d'une information extérieure ou d'une pensée sous une forme claire et précise et son maintien dans la conscience (31). Elle est étroitement liée à la mémoire de travail. Les troubles attentionnels générés par les BZD n'expliqueraient cependant pas totalement les troubles mnésiques induits par cette substance (20,21,25).

Certains auteurs n'associent pas aux BZD une altération de la mémoire à court terme mais plutôt une atteinte de l'attention (21,26,32). D'autres mettent tout de même en avant des altérations de la mémoire de travail (23,33). Cette discordance pourrait s'expliquer par le fait qu'il est difficile d'étudier les déficiences cognitives de manière précise car les tâches de mesures pures d'une fonction cognitive sont rares (26). 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 (29). Dans l'ensemble, le lien entre les BZD et les atteintes de la mémoire à court terme ne semble pas encore clairement explicité.

3/ Mémoire à long terme

La mémoire à long terme comprend la mémoire explicite, ou déclarative, et la mémoire implicite, ou non déclarative. Elle repose sur trois grands processus de base :

- l'encodage ou acquisition,
- le stockage ou consolidation,
- la restitution ou récupération des informations.

Les BZD affectent différents aspects de la mémoire à long terme dès les doses thérapeutiques (25,27). D'après de nombreuses études, les atteintes de la mémoire à long terme résultent d'une altération de l'encodage (21,27,32,34,35). Cette altération est variable selon la dose de BZD (21). Certains auteurs parlent également d'une altération de la consolidation de l'information (15,33,36), correspondant 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 plusieurs mois, ce qui concerne plutôt les consommateurs chroniques de BZD. Cette atteinte n'a cependant pas été retrouvée par Ghoneim et al. (34). Ils comparent un groupe traité pendant 4 semaines par diazépam à un groupe ayant pris une dose unique de diazépam et ne retrouvent pas d'altération des fonctions mnésiques significativement supérieure dans l'un des 2 groupes.

La plupart des auteurs conviennent que les BZD ne produisent pas d'amnésie rétrograde (15,25,32,35,37-39), le stockage et le rappel des informations anciennes, apprises avant la prise de BZD, ne seraient pas altérés. Certains auteurs suggèrent tout de même l'existence d'une altération de la récupération (36,40). D'autre part, un effet de facilitation rétrograde a été retrouvé, c'est-à-dire que le sujet conserverait un souvenir plus précis des faits ayant précédé l'exposition aux BZD (24,41,42).

La mémoire explicite est une mémoire consciente qui comprend la mémoire épisodique, c'est-à-dire la mémoire des événements vécus, et la mémoire sémantique, c'est-à-dire la mémoire des connaissances générales (43). Il est admis que les BZD altèrent la mémoire épisodique (15,26,44). Pour la mémoire sémantique, bien que pour Roth et al. (15), elle soit également altérée, ce n'est pas le cas pour d'autres auteurs (21,26).

La mémoire implicite est une mémoire inconsciente qui comprend la mémoire procédurale, les conditionnements, les apprentissages non associatifs et l'amorçage (43). Pour certains auteurs, elle n'est pas altérée par les BZD (20,35). C'est cependant contredit par d'autres auteurs qui rapportent une atteinte de l'amorçage (20,26,44,45). Cela pourrait être dû à une variabilité des effets en fonction de la molécule étudiée (20).

4/ Outils d'évaluation

Il n'y a pas de gold standard pour l'évaluation des troubles attentionnels et mnésiques chez les patients ayant fait une tentative de suicide (TS) par IMV aux BZD.

4-1/ Outils neuropsychologiques :

Il n'existe pas de consensus quant à l'exploration neuropsychologique d'un sujet présentant des troubles de la mémoire et/ou de l'attention. La liste des tests psychométriques n'est pas exhaustive. Nous citerons :

- **Le Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) :** Publié initialement par Wechsler en 1955, il a subi plusieurs révisions successives pour être finalement publié par Pearson en 2008 sous sa forme actuelle. Ce test permet l'évaluation du quotient intellectuel chez l'adulte. Il est composé de 10 subtests principaux et 5 complémentaires. Ces subtests permettent d'obtenir 4 indices dont l'un correspond à la mémoire de travail, l'attention et la concentration. Il est utilisé par Salles et al. (33) pour évaluer l'altération de l'attention chez des patients suicidants aux BZD.
- **Le Trail Making Test (TMT) :** Il s'agit d'un test de passation simple et rapide, mis au point en 1944 dans le cadre d'une batterie d'évaluation cognitive de l'armée américaine. La partie A du TMT consiste à relier une série croissante de chiffres allant de 1 à 25 en sélectionnant à chaque instant le chiffre pertinent parmi les 25 items possibles, tandis que dans la partie B du TMT, le sujet doit mener de front deux séries en alternance : une série de chiffres et une série de lettres (1-A-2-B-3-C... 13). Il s'agit donc de planifier en parallèle, mais de manière alternée, deux séries automatisées sans qu'elles interfèrent entre elles, en activant en permanence la séquence pertinente et en inhibant temporairement la seconde. Dans certains syndromes cliniques, comme la schizophrénie, la dépression ou la toxicomanie, la prise en compte du type d'erreur dans le TMT a permis de mieux caractériser le déficit attentionnel des patients. Dassanayake et al. (24) classent le TMT-A comme un test explorant l'attention et le TMT-B comme explorant la mémoire de travail. Pour Salles et al. (34), le TMT A et B est un test d'attention.
- **Le test de Grober et Buschke :** Ce test permet d'étudier les fonctions de mémorisation, ou encodage, et les capacités de restitution de l'information, ou récupération. Le patient doit mémoriser une série de 16 mots présentés 4 par 4 : c'est l'encodage qui est alors contrôlé. Il doit se souvenir du maximum de mots sans aide de la part de l'examineur. Lorsqu'il y a des oublis, l'examineur donne un indice. Enfin, à distance de cette épreuve, on demande

à nouveau au sujet de restituer ces mots. Ce test peut permettre de faire la différence entre des troubles mnésiques imputables à un syndrome dépressif et une maladie d'Alzheimer. En effet, l'indilage facilite la récupération chez le sujet indemne de maladie d'Alzheimer. Ce test tient compte de l'âge des patients : les résultats sont étalonnés par tranches d'âge, mais pas au-delà de 88 ans. Une version réduite de ce test, dite l'épreuve des 5 mots, peut être réalisée en cabinet médical. Il permet de vérifier l'encodage, le rappel libre, l'indilage et le rappel différé. Dans leur étude, Pomara et al. (24) l'utilisent pour évaluer l'altération mnésique secondaire à l'administration d'une dose unique de lorazépam. Salles et al. utilisent quant à eux la version réduite pour évaluer la mémoire verbale chez des patients suicidants.

- **Doors and people test** : il s'agit d'un test de mémoire développé par Baddeley et al. en 1994. Le test dure environ 35 à 45 minutes et peut-être utilisé chez des personnes âgées de 18 à 80ans. Il se compose de 4 catégories : portes, personnes, formes et noms. La catégorie des portes teste la reconnaissance visuelle en montrant au participant une variété de portes de différentes couleurs qu'il doit se rappeler et reconnaître plus tard à partir d'une sélection de portes similaires. La catégorie personnes teste le rappel verbal où le participant doit se souvenir et rappeler quatre noms de personnes différents immédiatement et après un délai. La catégorie des formes teste le rappel visuel en demandant au participant de copier 4 motifs différents, puis de les rappeler de mémoire. Enfin, la catégorie de noms teste la reconnaissance verbale en demandant au participant de lire une collection de noms différents, puis de les reconnaître parmi une collection de 4 éléments de noms. Salles et al. ont utilisé la partie A de ce test pour évaluer la mémoire visuelle chez des patients suicidants.

4-2/ Outils d'évaluation rapide :

Parmi l'ensemble des tests d'évaluation cognitive, 3 sont fréquemment utilisés en pratique clinique pour l'évaluation rapide des troubles mnésiques :

- Le MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) : (46) Il s'agit d'un outil d'évaluation utilisé depuis sa publication en 1975 pour rechercher les atteintes neurocognitives. Il comprend 5 parties : orientation dans le temps et l'espace, mémoire, attention et calcul, langage et praxies. Du fait de sa simplicité d'utilisation et de sa rapidité de passation, il s'agit d'une des échelles les plus utilisées en pratique clinique. Ce test permettrait de dépister environ 75 % des personnes atteintes de troubles cognitifs

(sensibilité) et produirait environ 10 % de faux positifs (47,48). Il serait aussi sujet à un effet plafond, à savoir que les personnes ayant une atteinte neurocognitive plus légère ne seraient pas clairement dépistées avec le MMSE.

- Le Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairment (BEARNI) : Il s'agit d'un outil de dépistage des troubles neuropsychologiques liés à l'usage de l'alcool publié en 2015 (49). Il permet d'évaluer les troubles exécutifs, les troubles de l'équilibre, les troubles du langage, les troubles de la mémoire et les capacités visuo-spatiales. L'échelle permet un dépistage rapide (20-30 minutes) de ces différents troubles.
- Le MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA) : il s'agit d'un outil de dépistage des atteintes neurocognitives légères publié en 2005 (50,51). Sa passation est rapide et son utilisation facile. Il comprend une évaluation des fonctions exécutives, des capacités visuoconstructives, de la mémoire, de l'attention et du langage. Selon les études sur la version originale, la sensibilité du MoCA face aux déficits neurocognitifs légers est excellente (90 %) ce qui lui permet de les dépister, et est de 100 % face à l'atteinte cognitive majeure (démence). Il a donc l'avantage de ne pas être sujet à l'effet plafond rencontré avec le MMSE. La spécificité est aussi excellente pour l'atteinte cognitive légère, soit 87 %.

3/ Rationnel de l'étude

Après une IMV aux BZD, 50% des patients ne sont pas en mesure de reconnaître le psychiatre qui les a pris en charge aux urgences (16). Un tiers d'entre eux oublie les modalités de suivi et les orientations préconisées par le psychiatre aux urgences (52). Considérer ces troubles cognitifs et les dépister apparaît donc nécessaire pour améliorer la prise en charge des suicidants aux BZD. Or, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué les troubles cognitifs induits par les BZD à l'aide d'outils simples adaptés à l'urgence.

4/ Objectifs

L'objectif principal est de mettre en évidence l'altération des capacités mnésiques et attentionnelles à l'aide d'outils de mesure simple chez des patients suicidants aux BZD.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'évolution des capacités mnésiques et attentionnelles chez ces mêmes sujets avec les mêmes tests.

II - Matériel et Méthodes

1/ Population :

Nous avons inclus des patients pris en charge au CHU d'Amiens pour une TS entre mars 2018 et octobre 2019 et hospitalisés dans les services de médecine, de chirurgie et d'obstétrique, ainsi que dans les lits de l'unité d'hospitalisation de très courte durée.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient admis au CHU d'Amiens pour un geste suicidaire,
- âgé de 18 à 75ans,
- de langue maternelle française,
- inscrit à la sécurité sociale.

Les critères d'exclusion étaient :

- syndrome délirant,
- syndrome maniaque,
- syndrome confusionnel,
- maladie neurodégénérative évolutive,
- retard mental,
- consommation de toxique (cannabis, héroïne, amphétamines, cocaïne)
- prise de traitements tricycliques, antipsychotiques, anticholinergiques, opiacés
- sous mesure de protection,
- en situation de privation de liberté,

Les patients répondant à ces critères ont ensuite été répartis en 2 groupes : un groupe « IMV aux BZD » et un groupe témoin au sein duquel les sujets n'ont pris aucune BZD.

2/ Procédure :

Lors du screening, il a été proposé aux patients éligibles de participer à l'étude via un consentement écrit. Après consentement, à T0, c'est-à-dire dans les 24 à 48h après l'admission aux urgences, les patients ont été inclus dans l'étude. Le recueil des données socio-démographiques a été alors effectué, puis une première évaluation cognitive a été réalisée. Un rendez-vous (RDV) a ensuite été fixé avec le sujet dans les 4 à 14j (T1) pour une réévaluation cognitive (fig. 1).

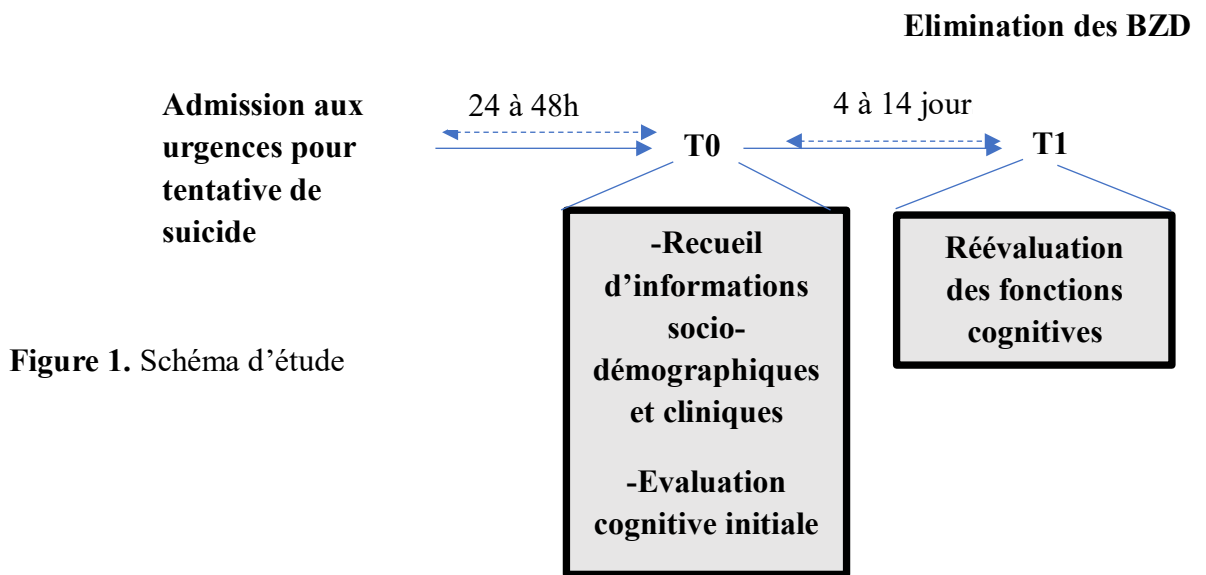


Figure 1. Schéma d'étude

3/ Données socio-démographiques :

Les données socio démographiques suivantes ont pu être recueillies : l'âge, le sexe, le niveau d'études et la situation matrimoniale. De plus, des informations cliniques ont été également recueillies :

- les doses de BZD en équivalent diazépam.
- Les antécédents (ATCD) somatiques, addictologiques et psychiatriques
- La prise de psychotropes à domicile, notamment d'antidépresseurs, de thymorégulateurs, d'antipsychotiques, de neuroleptiques sédatifs, d'hypnotiques, de BZD et autres anxiolytiques
- La prise de toxiques associée au geste (alcool, cannabis, amphétamines, cocaïne, héroïne, ecstasy, kétamine, et TSO).

4/ Evaluation cognitive :

1/ Evaluation de la fonction mnésique :

Pour évaluer la fonction mnésique des patients, nous avons sélectionné 3 tests pour leur simplicité d'utilisation et leur rapidité :

- Le M.M.S.E : Les parties « apprentissage » et « rappel » ont été utilisées. Elles consistent en la mémorisation de 3 mots, et la restitution de ceux-ci quelques minutes plus tard. Des listes de mots différents ont été utilisés à T0 et à T1 pour éviter l'effet d'apprentissage (53).
- Le BEARNI : Nous avons utilisé uniquement les parties « mémoire » et « mémoire verbale différée » comprenant une liste de 12 mots que le patient doit mémoriser puis redonner après un délai de 5 à 10 minutes. Des listes de mots différents ont été utilisées à T0 et à T1 pour éviter l'effet d'apprentissage.
- Le MoCA : Les parties « mémoire » et « rappel » ont été utilisées. Elles consistent en la mémorisation de 5 mots et la restitution de ceux-ci quelques minutes plus tard. Les 5 mots étaient identiques à T0 et à T1.

2/ Evaluation de la fonction attentionnelle :

Pour évaluer la fonction attentionnelle, 2 tests ont été utilisés pour les mêmes raisons que précédemment :

- Le M.M.S.E : La partie « attention et calcul » a été utilisée. Elle consiste en un exercice de calcul mental.
- Le MoCA : La partie « attention » a été utilisée, consistant en la répétition de séries de chiffres.

5/ Statistiques :

Les variables qualitatives ont été décrites à partir de leur fréquence et ont été comparées en utilisant le test du χ^2 . Les valeurs quantitatives ont été décrites à partir de leurs moyennes et de leurs écarts-types. Ces variables ont été comparées en utilisant le test t de Student. Le risque alpha a été fixé à 5% pour l'ensemble des analyses. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Xlstat 2019 1.3 ®.

6/ Ethique :

Le CHU d'Amiens Picardie est promoteur de cette étude. Cette recherche s'intègre dans le cadre d'une étude de type 3 (loi Jardé). Une autorisation auprès du Comité de Protection des Personnes a été obtenue le 06.07.2016. L'étude est enregistrée sous le numéro Protocole No : RNI2016-Dr Lalanne. Chaque sujet a reçu une information orale et écrite via un formulaire d'information pour la participation à une recherche non interventionnelle (**Annexe A**). Il leur a été précisé le déroulement de l'étude, les droits du patient et leur consentement écrit a été recueilli.

III - Résultats :

1/ Nombre de patients inclus :

130 patients ont été inclus dont 82 ayant réalisé une TS avec IMV aux BZD et 48 patients une TS sans BZD (groupe témoin). 35 patients du groupe IMV aux BZD ont été réévalués à T1, 45 ont été perdus de vue. Dans le groupe témoin, 26 patients ont pu être réévalués à T1 et 22 ont été perdus de vue (fig. 2).

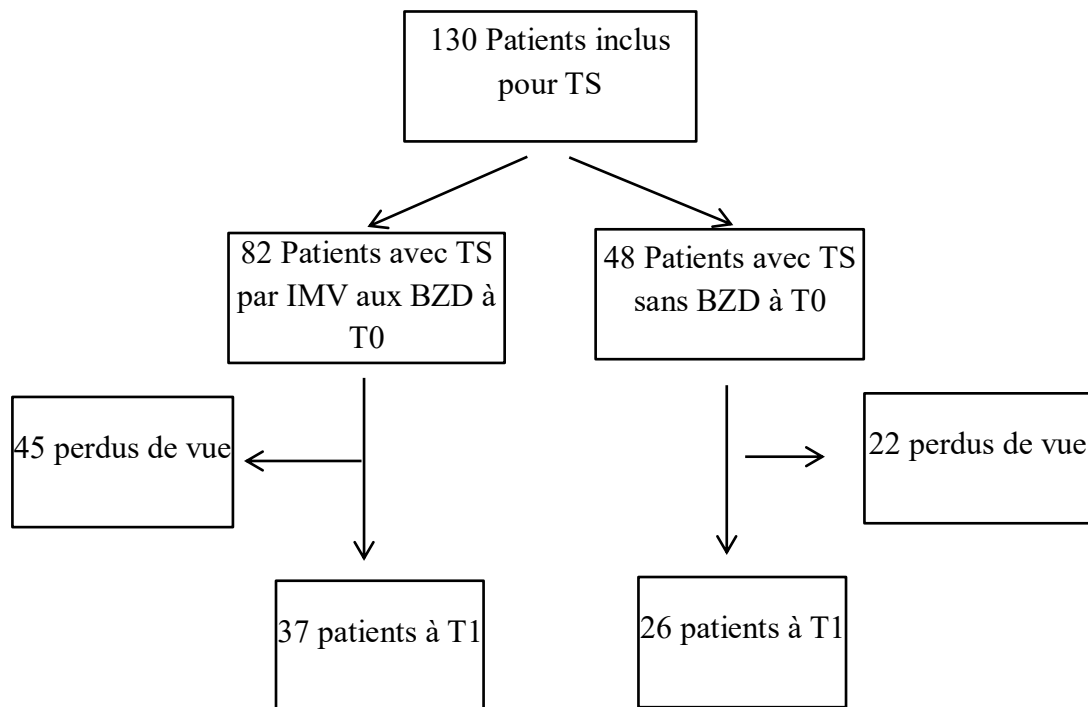


Figure 2 : Diagramme de flux

2/ Caractéristiques de la population :

L'âge moyen était de 39.7 ± 15.2 ans pour la population totale, avec 41.8 ± 14.9 ans pour le groupe IMV aux BZD et 36 ± 15.1 ans pour le groupe témoin ($t=-2.13$; $p=0,03$).

La durée moyenne entre l'IMV et la réévaluation à T1 était de 10.3 ± 5.7 jours, avec 10.7 ± 6.7 jours pour le groupe IMV aux BZD et 11 ± 3.9 jours pour le groupe témoin ($t=0.62$; $p=0.53$).

La dose moyenne cumulée de BZD utilisée lors de la tentative de suicide était de 143.1 ± 168.9 mg en équivalent diazépam.

Le reste des caractéristiques est référencé dans les tableaux 1 et 2. On note une fréquence significativement supérieure d'ATCD psychiatriques et de suivi psychiatrique en cours chez les sujets du groupe IMV aux BZD par rapport au groupe témoin (tableau 1). On note également une fréquence supérieure de prise à domicile de traitements anxiolytiques (BZD), hypnotiques, antidépresseurs, neuroleptiques sédatifs chez les sujets du groupe IMV aux BZD (tableau 2). Le reste des caractéristiques relevées était comparable dans les 2 groupes.

Tableau 1 : Caractéristiques des populations : Différences entre le groupe IMV aux BZD et le groupe Témoin

Caractéristiques	Groupe IMV aux BZD (n= 82)	Groupe Témoin (n= 48)	Khi-2	p-value
Mariés	31 (37.8%)	13 (27%)	1.55	0,21
Hommes	21 (25.6%)	19 (39.5%)	2.77	0.09
Niveau d'étude supérieur au BAC	47 (57.3%)	31 (64.6%)	0.6	0.4
ATCD psy	70 (85.3%)	27 (56.2%)	13.5	0.0002
Suivi psy en cours	42 (51.2%)	11 (23 %)	10.04	0.001
ATCD de TS	43 (52.4%)	22 (45.8%)	0.53	0.47
Trouble de la personnalité	11 (13.4%)	6 (12.5%)	0.02	0.88

Tableau 2 : traitement médicamenteux à domicile (TAD) :

TAD	Groupe IMV aux BZD (n= 82)	Groupe Témoin (n= 48)	<i>Khi-2</i>	p-value
Anxiolytiques benzodiazépines	71 (86.5%)	3 (6.2%)	79.69	<0.0001
Anxiolytiques non benzodiazépines	6 (7.3%)	2 (4.2%)	0.26	0.61
Hypnotiques	25 (30.5%)	4 (8.3%)	8.57	0.003
Thymorégulateurs	3 (3.6%)	1 (2.1%)	0.25	0.6
Antidépresseurs	36 (43.9%)	7 (14.6%)	11.76	0.0006
Antipsychotiques	2 (2.4%)	0 (0%)	1.20	0.27
Neuroleptiques sédatifs	13 (15.9%)	0 (0%)	8.45	0.004

3/ Evaluation des troubles cognitifs

1/ Altérations cognitives (IMV aux BZD vs témoins) :

Les scores permettant l'évaluation des troubles mnésiques ont été comparés entre le groupe IMV aux BZD et le groupe témoin à T0 et à T1 (Tableau 3). La même comparaison a été effectuée pour les scores évaluant les troubles attentionnels (tableau 4).

Tableau n°3 Evaluation des troubles mnésiques

Cognitive test	T0 évaluation				T1 évaluation			
	IMV aux BZD n=82	Témoins n=48	t-test	P-value	IMV aux BZD n=37	Témoins n=26	t-test	P-value
BEARNI (/6)	1.97 ± 1.23	3.28 ± 1.54	4.8	< 0.0001	3.81 ± 2.3	3.82 ± 1.2	0.03	0.9
MoCA (/5)	2.6 ± 1.5	3.6 ± 1.5	3.2	0.002	4.2 ± 1.1	4.4 ± 0.9	0.6	0.54
MMSE (/3)	2.26 ± 0.5	2.6 ± 0.9	2.6	0.001	2.54 ± 0.5	2.69 ± 0.6	1.06	0.28

Tableau n°4 Evaluation des troubles attentionnels

Cognitive test	T0 évaluation				T1 évaluation			
	IMV aux BZD n=82	Témoins n=48	t-test	P-value	IMV aux BZD N=37	Témoins n=26	t-test	P-value
MoCA (/6)	4.4 ± 1.7	5 ± 1.6	2	0.047	5.57 ± 1.06	5.54 ± 0.98	0.14	0.89
MMSE (/5)	2.26 ± 1.82	2.64 ± 1.87	2.6	0.01	4.3 ± 1.3	3.9 ± 1.8	1.8	0.28

2/ Récupération cognitive :

La comparaison des scores entre le T0 et le T1 au sein de chaque groupe était la suivante :

-Pour le groupe IMV aux BZD, les scores mnésiques du BEARNI et du MoCA présentaient une différence statistiquement significative entre T0 et T1 (BEARNI : $t = -6.59$; $p < 0.001$; MoCA : $t = -5.4$; $p < 0.0001$). Ce n'était pas le cas pour les scores mnésiques du MMSE ($t = -1.92$; $p = 0.058$).

-Chez les témoins, il y avait une différence statistiquement significative entre T0 et T1 des scores du MoCA ($t = -2.01$; $p = 0.049$), mais pas pour le BEARNI ni le MMSE (BEARNI : $t = -1.70$; $p = 0.09$; MMSE : $t = -0.38$; $p = 0.707$).

Concernant les scores attentionnels, il y avait une différence statistiquement significative entre T0 et T1 pour le groupe IMV aux BZD (MoCA : $t = -4.76$; $p < 0.0001$; MMSE : $t = -3.91$; $p = 0.0002$)

Il n'y en avait pas pour le groupe témoin (MoCA : $t = -1.92$; $p = 0.06$; MMSE : $t = -0.39$; $p = 0.70$).

IV - Discussion :

1/ Discussion des résultats

Cette étude est la première à mettre en évidence des troubles mnésiques et attentionnels chez des patients suicidants aux BZD via des tests simples d'utilisation quotidienne.

Les résultats des différents tests montrent à T0 des scores mnésiques et attentionnels significativement plus faibles chez les sujets du groupe IMV aux BZD par rapport aux sujets du groupe témoin. Ceci suggère la présence de troubles mnésiques et attentionnels chez les sujets suicidants aux BZD dans les 24 à 48h après leur admission aux urgences, mais également la possibilité de mettre en évidence ces troubles avec des tests d'évaluation simples. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Salles et al. (33) dans une étude publiée en 2017. Ils ont inclus 47 patients admis aux urgences pour IMV et les ont répartis en 2 groupes : un groupe IMV avec BZD (30 patients) et un groupe IMV sans BZD (17 patients). La mémoire et l'attention de ces patients a été évaluée à partir du Questionnaire d'Auto évaluation de la Mémoire (QAM), d'un test des 5 mots, du TMT-A et B et du WAIS au moment de l'évaluation psychiatrique, après l'admission aux urgences. Une réévaluation du patient a été effectuée à 24h, consistant en une évaluation des souvenirs de l'entretien psychiatrique via un rappel libre et un test de reconnaissance (Memory of Psychiatric assessment). Bien que les questionnaires utilisés diffèrent des nôtres, ils retrouvaient des troubles mnésiques et attentionnels significativement plus élevés dans le groupe IMV avec BZD. Ils observaient également un souvenir de l'entretien moindre chez les patients du groupe IMV aux BZD à 24h. Contrairement à notre étude, la récupération des fonctions cognitive n'a pas été évaluée. Ils mesuraient cependant systématiquement la concentration plasmatique en principe actif au moment de l'inclusion quand nous nous basions sur les déclarations du patient concernant la quantité ingérée. Cette procédure peut être à envisager pour une étude future et trouver une dose seuil. En effet, beaucoup de patient ne se souviennent pas précisément de la quantité de médicaments ingérée au moment du geste suicidaire.

Dans leur étude publiée en 2000, Verwez et al. ont quant à eux évalué 43 patients suicidants aux BZD à l'aide d'un test des 15 mots et d'une évaluation de la vigilance. Ces tests ont été pratiqués dans les 24h (J1) après l'admission aux urgences et 24h plus tard (J2). Les résultats des deux passations ont été comparés. Ils retrouvaient des scores d'évaluation mnésique plus faibles à J1 qu'à J2, indépendamment de la sédation, suggérant une altération des fonctions mnésiques dans les suites d'une IMV aux BZD. Ces résultats sont une fois de plus comparables à notre étude,

cette dernière ayant l'avantage d'un effectif plus important et l'utilisation d'un groupe contrôle.

Nous avons retrouvé une différence significative des scores attentionnels du groupe IMV aux BZD entre T0 et T1, suggérant une évolution favorable de cette fonction à distance de l'IMV. Les résultats sont plus hétérogènes pour ce qui est de l'évolution des troubles mnésiques. D'une part, l'évolution des scores mnésiques au MMSE entre T0 et T1 chez les sujets du groupe IMV aux BZD n'était pas significative, ce qui diffère des résultats des 2 autres tests. D'autre part, l'évolution entre T0 et T1 des scores mnésiques du MoCA chez les sujets du groupe témoin était significative, ce qui diffère également des résultats des autres tests. Ces contradictions peuvent être liées aux outils utilisés. Concernant le MMSE, sa sensibilité étant modérée (75%), il est réputé pour ne pas être adapté à l'évaluation des troubles cognitifs légers. De plus, avec son rappel constitué de seulement 3 mots, il pourrait être trop imprécis pour cette situation clinique, une simple erreur faisant perdre 1/3 des points attribués au score. En ce qui concerne l'amélioration des scores du MoCA pour le groupe témoin, ce résultat n'est pas en accord avec les résultats obtenus par le MMSE et le BEARNI. Le MoCA ne disposant que d'une liste de mots, il est possible que cela ait généré un effet d'apprentissage (53). Ces résultats pourraient également avoir été influencés par le nombre élevé de perdus de vue et de ce fait par le faible effectif évalué.

2/ Limites

Ces résultats sont à nuancer du fait de différentes limites :

-La principale est liée au nombre important de perdus de vue. Plus de la moitié des patients évalués à T0 ne se sont pas présentés lors de la réévaluation à T1. Cela a très probablement impacté nos résultats concernant la récupération des fonctions mnésiques et attentionnelles. Une autre hypothèse est que la motivation du patient à participer à une étude nécessitant deux sessions d'évaluation cognitive ait pu s'émousser entre la première rencontre et la réévaluation, ce qui pourrait avoir conduit à des annulations de RDV. La réalisation d'un rappel téléphonique entre l'inclusion et la réévaluation, voire l'envoi d'un courrier rappelant l'objectif de la recherche, le déroulement de l'étude et la date du RDV pourraient aider à limiter le nombre de perdus de vue (54,55).

- Une autre limite concerne l'absence de validation dans la littérature des tests utilisés dans les troubles cognitifs induits par les BZD. Il n'existe cependant à ce jour aucun test de référence

pour cet usage. Nous notons au contraire une grande hétérogénéité des tests employés au sein de la littérature.

- Concernant les caractéristiques de notre population, nous avons pu observer une hétérogénéité de certains paramètres. On note chez les sujets du groupe IMV aux BZD, d'une part une fréquence plus importante d'ATCD psychiatriques et de suivi psychiatrique en cours, d'autre part une fréquence supérieure de prise de BZD, d'hypnotiques et d'antidépresseurs à domicile. Ces différences pourraient avoir impacté nos résultats.

Le nombre élevé de suivis en cours suggère la présence de pathologies psychiatriques pouvant être pourvoyeuses de troubles cognitifs. En l'occurrence, la dépression peut être à l'origine de troubles cognitifs avec une atteinte de la mémoire à court terme, de l'attention et des fonctions exécutives (56–59), et est fréquemment associée à des gestes suicidaires. Pu et al. évoquent un lien direct entre troubles cognitifs et idées suicidaires (60). Shih et al. trouvent une fréquence plus élevée de TS chez des patients déprimés traités par BZD (61). Cette observation pourrait être directement liée aux troubles cognitifs induits par les BZD. La prévalence des troubles dépressifs chez les suicidants étant élevée, il semble cependant difficilement envisageable de les éliminer.

-Une autre limite concerne l'hétérogénéité des doses ingérées. La dose moyenne était de 143 mg eq diazépam mais allait de 5mg à 880mg et reposait sur les déclarations du patient. Certains patients inclus dans le groupe IMV aux BZD pourraient donc avoir déjà éliminé la BZD ingérée au moment de la première évaluation. Cela pourrait avoir impacté nos résultats dans le sens d'une sous-estimation des troubles mnésiques dans le groupe IMV aux BZD.

-Un dernier point concerne le délai choisi pour la réévaluation à T1. Celui-ci a été défini de façon arbitraire et était assez large (4 à 14j). Cela a permis une plus grande flexibilité et ainsi de faciliter les inclusions. Cependant, cela diminue la comparabilité des évaluations à T1 et pourrait impacter les résultats concernant notre objectif secondaire.

3/ Perspectives/ Implications

Cette étude suggère l'intérêt de l'évaluation des fonctions mnésiques et attentionnelles aux urgences chez les suicidants aux BZD. Un score trop faible justifierait de différer l'entretien psychiatrique afin que celui-ci ait lieu dans des conditions optimales, permettant ainsi de minimiser le risque de récurrence. Disposer d'un outil adapté à l'urgence permettant d'effectuer

une évaluation rapide et fiable est d'autant plus nécessaire que cette population, en crise au moment de la prise en charge, présente une compliance très variable. Un test trop long ou complexe serait donc difficilement réalisable.

Il est fréquent qu'après une tentative de suicide, le patient ne suive pas les recommandations faites par le psychiatre et ne se présente pas au RDV proposé. Cependant, on peut supposer que les troubles induits par les BZD participent à cette observation. L'hypothèse que nous pouvons formuler est que le patient oublie le RDV fixé du fait des troubles mnésiques induits par la substance. Comme l'ont montré Verwey et al., 50% des patients ne reconnaissent pas le psychiatre qu'ils ont vu quelques jours auparavant (16) et 30% d'entre eux oublient les recommandations faites par le psychiatre, après une IMV aux BZD (52).

Il serait intéressant d'identifier le test le plus adapté à cette situation clinique. Les tests utilisés dans notre étude sont faciles, rapides, et fréquemment utilisés en pratique courante, mais aucun des trois n'est validé dans l'évaluation des troubles cognitifs après intoxication aux BZD. Il pourrait être envisagé de les comparer à des tests neuropsychologiques plus élaborés. Malheureusement, la faisabilité de ce type de travail pourrait être rendue difficile par la fatigabilité des sujets concernés et un éventuel manque de compliance.

Il serait également intéressant d'affiner les délais nécessaires à la récupération des fonctions mnésiques en effectuant une réévaluation plus précoce, adaptée à la demi-vie de la substance ingérée. Cela donnerait plus de visibilité concernant le pronostic du patient suicidant arrivant aux urgences, en termes de temporalité pour effectuer l'évaluation psychiatrique dans des conditions optimales.

V - Conclusion :

Cette étude a mis en évidence la présence de troubles mnésiques et attentionnels dans les 24 à 48h suivant la prise de BZD, à l'aide de tests simples et rapides. En pratique courante, plusieurs outils de dépistage rapide pourraient être utilisés. Il serait cependant intéressant de comparer leurs caractéristiques psychométriques, et éventuellement de développer un outil spécifique adapté à cette situation clinique.

Nous avons également observé une amélioration des scores mnésiques et attentionnels dans les 4 à 14 jours. Cela suggère une récupération rapide des capacités cognitives du patient après élimination des BZD ingérées. Il serait intéressant d'affiner ce délai afin de mieux définir la temporalité nécessaire à l'évaluation des patients suicidants aux BZD.

Comme nous l'avons explicité, ces troubles cognitifs impactent directement la prise en charge des patients au quotidien, notamment en termes de risque de récurrence. Il semble nécessaire qu'une attention y soit portée en pratique courante, ce qui pourrait permettre d'effectuer les entretiens psychiatriques chez les suicidants dans de meilleures conditions et ainsi minimiser le risque de récurrence suicidaire qui est, rappelons-le, un problème de santé publique.

Equivalences en benzodiazépines :

benzo.org.uk : Benzodiazepine Equivalence Table

<http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm>[← back](#) · [exit frame](#) · [back to frame](#) · www.benzo.org.uk ▶**BENZODIAZEPINE EQUIVALENCE TABLE**

(Benzodiazepine Equivalency Table)

Revised April 2007

This Benzodiazepine Equivalence Table is based on the extensive research and clinical experience of [Professor C Heather Ashton](#), DM, FRCP, Emeritus Professor of Clinical Psychopharmacology at the University of Newcastle upon Tyne, England. Sources: NRHA Drug Newsletter, April 1985 and Benzodiazepines: How they Work & How to Withdraw ([The Ashton Manual](#)), 2002. The approximate equivalent doses to 10mg diazepam (Valium) are given.

For a discussion of half-lives and equivalencies see also the [Benzo FAQ document](#).

Benzodiazepines ¹	Half-life (hrs) ² [active metabolite]	Approximately Equivalent Oral dosages (mg) ³	Market Aim ⁴
Alprazolam (Xanax, Xanor, Tafil)	6-12	0.5	a
Bromazepam (Lexotan, Lexomil)	10-20	5-6	a
Chlordiazepoxide (Librium)	5-30 [36-200]	25	a
Clobazam (Frisium) ⁵	12-60	20	a,e
Clonazepam (Klonopin, Rivotril) ⁵	18-50	0.5	a,e
Clorazepate (Tranxene)	[36-200]	15	a
Diazepam (Valium)	20-100 [36-200]	10	a
Estazolam (ProSom, Nuctalon)	10-24	1-2	h
Flunitrazepam (Rohypnol)	18-26 [36-200]	1	h
Flurazepam (Dalmane)	[40-250]	15-30	h
Halazepam (Paxipam)	[30-100]	20	a

Résumé de l'article pour l'APA :

Cognitive impairments in patients who attempted suicide with benzodiazepines

J. Thilliez (1), B. Angerville (1, 2, 3), V. Barbier (1), C. Croiset (1), M. Naassila M. (2,3), C. Lalanne (1), A. Dervaux (1, 2, 3)

(1) Service de Psychiatrie et Addictologie de liaison. CHU Sud, 80054 Amiens, France.

(2) Université de Picardie Jules Verne. Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP) INSERM U1247, France.

(3) Institut de Psychiatrie (CNRS GDR 3557), Paris, France.

Background: More than 60% of suicides attempts are deliberate self-poisoning by psychotropic drugs. Benzodiazepines use induces anterograde amnesia and attention disorders which may happen even at therapeutic doses (Salles et al. 2017). Verwey et al. (2000) found that less than half of the patients recognized the psychiatrists and knew that they were the ones they had spoken to the day before (Verwey et al. 2000). The objective of the present study was to assess memory and attention impairments linked to benzodiazepines overdoses in patients who made suicidal attempts using simple tools.

Methods: A group of patients who made suicide attempts using benzodiazepines overdoses was compared to a group of patients who made suicide attempts using other medications or without medications. Patients with psychotic disorders and mania, current drug use disorders were excluded of the present study. Memory and attention impairments were assessed using the memory and attention items from the Mini-Mental State Exam (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA, Ridley et al. 2018), and Brief Screening Tool for Alcohol-Related Neuropsychological Impairments (BEARNI) (Ritz et al. 2015) within 48 hours after the suicidal attempts (T0). The patients were re-assessed within four to 14 days after the first assessment (T1).

Results: Sixty-one patients who made suicide attempts using benzodiazepines were included in the study (mean age: 42.8 ± 15.5 years; 74% of the patients were female). The mean diazepam equivalent dose of benzodiazepine was 131 ± 2.4 mg. They were compared to 36 controls patients (mean age: 35.4 ± 14 years; 61% of the control patients were females). Fifty-four patients (89%) who made suicide attempt using benzodiazepines and 22 controls patients (61%) presented psychiatric histories ($t = 2.7, p=0.005$). At T0, MMSE orientation to place item mean

score, MMSE attention and calculation item mean score, MMSE recall item mean score, and BEARNI delayed verbal memory item mean score were significantly lower in the group of patients who made suicide attempts using benzodiazepines overdoses compared to the group of control patients (respectively: 4.37 ± 0.81 vs 4.83 ± 0.37 ; $t = -3.14$; $p=0.002$; 3.22 ± 1.92 vs 3.97 ± 1.69 ; $t = -1.91$; $p=0.05$; 2.21 ± 0.93 vs 2.58 ± 0.6 ; $t = -2.12$; $p=0.03$, 2.21 ± 0.93 vs 2.58 ± 0.6 ; $t = -2.12$; $p=0.03$). At T1, there was no difference between the two groups regarding the mean scores of memory and attention items of the MMSE, of the MoCA and of the BEARNI.

Conclusions: The results of the present study suggest that patients who made suicide attempts using benzodiazepines present significant memory and attention impairments within 48 hours after suicide attempts, compared to control subjects. These impairments may be assessed in clinical practice using simple tools, such as MMSE, MoCA, and BEARNI and may be taking into account during the emergency psychiatric examination.

Keywords: benzodiazepines, suicide attempts, attention, memory

- 1) Salles, J., Pariente, J., Dimeglio, C., Gandia, P., Lemesle, B., Giron A, et al., 2017. Patient emergency assessment following deliberate self-poisoning with benzodiazepines: Can cognitive markers predict recall of the psychiatric interview? A pilot study. *J Psychopharmacol.* 31(10), 1362-1368.
- 2) Verwey, B., Eling P., Wientjes H., Zitman F.G., 2000. Memory impairment in those who attempted suicide by benzodiazepine overdose. *J. Clin. Psychiatry* 61(6), 456-459
- 3) Ridley, N., Batchelor, J., Draper, B., Demirkol, A., Lintzeris, N., Withall, A., 2018. Cognitive screening in substance users: Diagnostic accuracies of the Mini-Mental State Examination, Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, and Montreal Cognitive Assessment. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 40(2), 107-122.
- 4) Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., Bordas, N., Segobin, S., et al., 2015. Validation of a Brief Screening Tool for Alcohol-Related Neuropsychological Impairments. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 39(11):2249-2260.

Résumé de l'article pour le CFP :



Troubles mnésiques et attentionnels après une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire aux benzodiazépines

J. Thilliez (1), B. Angerville (1,2,3), V. Barbier (1), C. Croiset (1), C. Ammirati (4), M. Naassila M. (2,3), C. Lalanne (1), A. Dervaux (1,2,3)

- (1) Service de Psychiatrie et Addictologie de liaison. CHU Sud, 80054 Amiens, France.
 (2) Université de Picardie Jules Verne. Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP) INSERM U1247, France.
 (3) Institut de Psychiatrie (CNRS GDR 3557), Paris, France.
 (4) Service d'Urgences CHU Amiens.

I. CONTEXTE

Plus de 60% des tentatives de suicide (TS) sont réalisées par des intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) avec des médicaments psychotropes, en particulier des benzodiazépines. Les benzodiazépines induisent des troubles de l'attention et de la mémoire antérograde, même à posologies thérapeutiques. Ces troubles altèrent la qualité de l'entretien psychiatrique réalisé aux urgences [Salles 2017]. Dans ce contexte Verwey et al. [2000] ont retrouvé que la moitié des patients ne reconnaissent pas le psychiatre avec lequel ils s'étaient entretenus la veille et un tiers ne se souvenaient pas des recommandations faites pendant l'entretien.

II. OBJECTIFS

- Evaluer les troubles mnésiques et attentionnels, par des tests cognitifs simples, aux urgences, chez les patients ayant réalisé une IMV aux benzodiazépines.
- Evaluer une potentielle récupération de ces troubles, par les mêmes tests à distance de l'IMV.

III. METHODES

- Un groupe de patients ayant réalisé une IMV aux benzodiazépines (n = 61, âge moyen = 42,8 ± 15,5 ans, 74% de sexe féminin) a été comparé à un groupe témoin de patients ayant réalisé une tentative de suicide sans benzodiazépines (n = 36, âge moyen = 35,4 ± 14 ans, 61% de sexe féminin).
- 89% des patients du groupe IMV benzodiazépines et 61% des patients du groupe témoin avaient au moins un antécédent psychiatrique.
- Critères d'exclusion: présence d'un trouble psychotique, d'un accès maniaque, d'une dépendance aux opiacés et/ou au cannabis ou de troubles cognitifs préexistants.
- La mémoire et l'attention ont été évaluées à l'aide des items Orientation, Apprentissage, Attention-calcul et Rappel du Mini-Mental State Examination (MMSE), des items Mémoire verbale et Mémoire verbale différée du Brief Screening Tool for Alcohol-Related Neuropsychological Impairments (BEARNI) [Ritz 2015] et des items Visuospatial/Exécutif, Mémoire, Attention et Rappel du Montreal Cognitive Assessment (MoCA).
- Les patients ont été évalués moins de 48h après leur TS (T0) et réévalués entre 4 et 14 jours (T1).

III. RESULTATS

- Dans le groupe IMV aux benzodiazépines, la dose moyenne utilisée lors de la tentative de suicide était de 131,2 ± 2,4 mg d'équivalent diazépam.
- A T0: Le groupe IMV aux benzodiazépines présentait des scores au MMSE significativement plus bas que le groupe témoin : 4,37 ± 0,81 vs 4,83 ± 0,37; t = -3,14; p=0,002 pour l'orientation spatiale, 3,22 ± 1,92 vs 3,97 ± 1,69; t = -1,91; p = 0,05 pour l'attention et calcul et 2,21 ± 0,93 vs 2,58 ± 0,6; t = -2,12; p = 0,03 pour le rappel et des scores au BEARNI significativement plus bas que le groupe témoin : 2,15 ± 1,2 vs 3,4 ± 1,5; t = -4,7; p < 0,0001 pour la mémoire verbale différée.
- A T1 : Le groupe IMV aux benzodiazépines ne présentait pas de différence significative au MMSE, au BEARNI et au MoCA par rapport au groupe témoin.
- Entre T0 et T1 le groupe IMV aux benzodiazépines présentait des différences significatives sur le MMSE, le MoCA et le BEARNI (Tableau 1) et le groupe témoin ne présentait pas de différence significative sur le MMSE (en dehors de l'orientation spatiale), le MoCA et le BEARNI (tableau 2).

IV. CONCLUSIONS

Cette étude a retrouvé des troubles cognitifs et mnésiques dans les 48 premières heures après une IMV aux benzodiazépines, comme dans les études antérieures, mais ici évalués avec des outils simples. Entre 4 et 14 jours, les tests étaient comparables à ceux du groupe témoin. Il est nécessaire de tenir compte de ces troubles, qui altèrent l'évaluation psychiatrique aux urgences, en retardant le moment de l'évaluation initiale.

Tableau 1 : Scores MMSE, MoCA et BEARNI dans le groupe IMV aux benzodiazépines

	T0	T1	t	p
MMSE orientation temporelle (sur 5) : scores moyens ± ET	4,63 ± 0,97	4,93 ± 0,24	-1,7	NS
MMSE orientation spatiale (sur 5) : scores moyens ± ET	4,42 ± 0,79	4,96 ± 0,17	-3,86	0,0002
MMSE apprentissage (sur 3) : scores moyens ± ET	2,90 ± 0,66	3,00 ± 0	-0,99	NS
MMSE attention et calcul (sur 5) : scores moyens ± ET	3,12 ± 1,99	4,3 ± 1,53	-2,69	0,008
MMSE rappel (sur 3) : scores moyens ± ET	2,15 ± 0,97	2,42 ± 0,66	-1,33	NS
MoCA visuospatial/exécutif (sur 5) : scores moyens ± ET	3,34 ± 1,50	4,30 ± 0,98	-3,29	0,001
MoCA attention (sur 6) : scores moyens ± ET	4,49 ± 1,60	5,39 ± 1,10	-2,86	0,005
MoCA rappel (sur 5) : scores moyens ± ET	2,47 ± 1,85	3,30 ± 2,12	-1,89	NS
BEARNI mémoire différée (sur 6) : scores moyens ± ET	2,22 ± 1,26	3,43 ± 1,26	-3,90	0,0002

Tableau 2 : Scores MMSE, MoCA and BEARNI dans le groupe témoin

	T0	T1	t	p
MMSE orientation temporelle (sur 5) : scores moyens ± ET	4,86 ± 0,35	4,95 ± 0,23	-1,03	NS
MMSE orientation spatiale (sur 5) : scores moyens ± ET	4,72 ± 0,42	5,00 ± 0,17	-2,48	0,01
MMSE apprentissage (sur 3) : scores moyens ± ET	3,00 ± 0	3,00 ± 0	0	NS
MMSE attention et calcul (sur 5) : scores moyens ± ET	4,00 ± 1,69	3,86 ± 1,90	0,25	NS
MMSE rappel (sur 3) : scores moyens ± ET	2,59 ± 0,50	2,63 ± 0,40	-0,30	NS
MoCA visuospatial/exécutif (sur 5) : scores moyens ± ET	3,83 ± 1,48	3,90 ± 1,54	-0,18	NS
MoCA attention (sur 6) : scores moyens ± ET	5,00 ± 1,55	5,36 ± 1,25	-0,92	NS
MoCA rappel (sur 5) : scores moyens ± ET	2,80 ± 2,20	3,27 ± 2,20	-0,78	NS
BEARNI mémoire différée (sur 6) : scores moyens ± ET	3,40 ± 1,41	4,02 ± 1,19	-1,53	NS

Références :

1. ONS. Données épidémiologiques sur les décès par suicide - 3ème rapport [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche1-4.pdf>
2. OMS. Données et statistiques sur le suicide [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/fr/
3. ONS. Suicide : état des lieux des connaissances et perspectives de recherche - 1er rapport [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapportons2014-mel.pdf>
4. Doshi A, Boudreaux ED, Wang N, Pelletier AJ, Camargo CA. National Study of US Emergency Department Visits for Attempted Suicide and Self-Inflicted Injury, 1997-2001. *Annals of Emergency Medicine*. oct 2005;46(4):369-75.
5. Hawton K, Bergen H, Casey D, Simkin S, Palmer B, Cooper J, et al. Self-harm in England: a tale of three cities: Multicentre study of self-harm. *Soc Psychiat Epidemiol*. juill 2007;42(7):513-21.
6. Perry IJ, Corcoran P, Fitzgerald AP, Keeley HS, Reulbach U, Arensman E. The Incidence and Repetition of Hospital-Treated Deliberate Self Harm: Findings from the World's First National Registry. Scott JG, éditeur. *PLoS ONE*. 20 févr 2012;7(2):e31663.
7. Weber, Samuel R., and Anne-Marie 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+. Accessed 17 May 2020.
8. Glaser L, Alfonsi P, Mendes S, Pisapia M, Galiez F, Nouvellet S, et al. Intoxications médicamenteuses volontaires graves (IMVG) reçues au SAU: étude des critères de transfert en réanimation. *Journal Européen des Urgences*. mai 2007;20(1):102.
9. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
10. ONS. État des lieux des connaissances et perspectives de recherche - 2ème rapport/février 2016 [Internet]. 2016. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ons2016_mel_220216.pdf
11. Hickey L, Hawton K, Fagg J, Weitzel H. Deliberate self-harm patients who leave the accident and emergency department without a psychiatric assessment. *Journal of Psychosomatic Research*. févr 2001;50(2):87-93.
12. Vaiva G, Vaiva G, Ducrocq F, Meyer P, Mathieu D, Philippe A, et al. Effect of telephone contact on further suicide attempts in patients discharged from an emergency department: randomised controlled study. *BMJ*. 27 mai 2006;332(7552):1241-5.
13. Valerie Curran H, Schifano F, Lader M. Models of memory dysfunction? A comparison of the effects of scopolamine and lorazepam on memory, psychomotor performance and mood. *Psychopharmacology*. janv 1991;103(1):83-90.
14. Liebrez M, Schneider M, Buadze A, Gehring M-T, Dube A, Caflisch C. High-Dose Benzodiazepine Users' Perceptions and Experiences of Anterograde Amnesia. *J Am Acad Psychiatry Law*. sept

2016;44(3):328-37.

15. Roth T, Roehrs T, Wittig R, Zorick F. Benzodiazepines and memory. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18 Suppl 1:45S-49S.
16. Verwey B, Eling P, Wientjes H, Zitman FG. Memory Impairment in Those Who Attempted Suicide by Benzodiazepine Overdose. *J Clin Psychiatry.* 15 juin 2000;61(6):456-9.
17. McGaugh JL. Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. *Trends in Neurosciences.* sept 2002;25(9):456-61.
18. Savic MM, Obradovic DI, Ugrešić ND, Bokonjic DR. Memory Effects of Benzodiazepines: Memory Stages and Types Versus Binding-Site Subtypes. *Neural Plasticity.* 2005;12(4):289-98.
19. Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazenet C, Pérault-Pochat M-C. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database: Drugs and memory. *British Journal of Clinical Pharmacology.* déc 2011;72(6):898-904.
20. Bishop KI, Curran HV. Psychopharmacological analysis of implicit and explicit memory: a study with lorazepam and the benzodiazepine antagonist flumazenil. *Psychopharmacology.* sept 1995;121(2):267-78.
21. Lister RG. The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* mars 1985;9(1):87-94.
22. Luft T. Different time course for the memory facilitating effect of bicuculline in hippocampus, entorhinal cortex, and posterior parietal cortex of rats. *Neurobiology of Learning and Memory.* juill 2004;82(1):52-6.
23. Dassanayake TL, Michie PT, Jones A, Carter G, Mallard T, Whyte I. Cognitive Impairment in Patients Clinically Recovered From Central Nervous System Depressant Drug Overdose: *Journal of Clinical Psychopharmacology.* août 2012;32(4):503-10.
24. Pomara N, Facelle TM, Roth AE, Willoughby LM, Greenblatt DJ, Sidtis JJ. Dose-dependent retrograde facilitation of verbal memory in healthy elderly after acute oral lorazepam administration. *Psychopharmacology.* mai 2006;185(4):487-94.
25. Valerie Curran H. Benzodiazepines, memory and mood: a review. *Psychopharmacology.* mars 1991;105(1):1-8.
26. Buffett-Jerrott S, Stewart S. Cognitive and Sedative Effects of Benzodiazepine Use. *CPD.* 1 janv 2002;8(1):45-58.
27. Ghoneim MM, Hinrichs JV, Mewaldt SP. Dose-response analysis of the behavioral effects of diazepam: I. Learning and memory. *Psychopharmacology (Berl).* 1984;82(4):291-5.
28. Massin-Krauss M, Bacon E, Danion J-M. Effects of the Benzodiazepine Lorazepam on Monitoring and Control Processes in Semantic Memory. *Consciousness and Cognition.* mars 2002;11(1):123-37.
29. inserm. Comprendre le fonctionnement de la mémoire [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/memoire>

30. Degiorgio C., Van den Berge D., Watelet A. Comprendre la mémoire de travail [Internet]. Disponible sur: <http://www.crfna.be/Portals/0/MdTbrochurefinale.pdf>
31. E. Sieroff. Attention et vieillissement - Psychol NeuroPsychiatr Vieillesse 2004 ; vol. 2, n° 4 : 257-69.
32. Sellal F, Bacon E, Collard M. [Memory and benzodiazepines]. Rev Neurol (Paris). 1994;150(5):330-7.
33. Salles J, Pariente J, Dimeglio C, Gandia P, Lemesle B, Giron A, et al. Patient emergency assessment following deliberate self-poisoning with benzodiazepines: Can cognitive markers predict recall of the psychiatric interview? A pilot study. J Psychopharmacol (Oxford). 2017;31(10):1362-8.
34. Ghoneim MM, Mewaldt SP, Berie JL, Hinrichs JV. Memory and performance effects of single and 3-week administration of diazepam. Psychopharmacology. avr 1981;73(2):147-51.
35. Cole SO. Effects of benzodiazepines on acquisition and performance: A critical assessment. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. sept 1986;10(3):265-72.
36. Patat A, Klein MJ, Hucher M. Effects of single oral doses of clobazam, diazepam and lorazepam on performance tasks and memory. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32(5):461-6.
37. Venault P, Chapouthier G, de Carvalho LP, Simiand J, Morre M, Dodd RH, et al. Benzodiazepine impairs and β -carboline enhances performance in learning and memory tasks. Nature. juin 1986;321(6073):864-6.
38. Ghoneim MM, Mewaldt SP. Effects of diazepam and scopolamine on storage, retrieval and organizational processes in memory. Psychopharmacologia. 1975;44(3):257-62.
39. McNamara RK, Skelton RW. Diazepam impairs acquisition but not performance in the morris water maze. Pharmacology Biochemistry and Behavior. mars 1991;38(3):651-8.
40. Beracochea D. Anterograde and Retrograde Effects of Benzodiazepines on Memory. ScientificWorldJournal. 16 nov 2006;6:1460-5.
41. Cahill L, Brioni J, Izquierdo I. Retrograde memory enhancement by diazepam: its relation to anterograde amnesia, and some clinical implications. Psychopharmacology [Internet]. 1986 [cité 15 mai 2020];90(4). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF00174078>
42. File SE, Fluck E, Joyce EM. Conditions Under Which Lorazepam Can Facilitate Retrieval: Journal of Clinical Psychopharmacology. août 1999;19(4):349-53.
43. Squire LR. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. Neurobiology of Learning and Memory. nov 2004;82(3):171-7.
44. Vidailhet P, Danion JM, Kauffmann-Muller F, Grangé D, Giersch A, van der Linden M, et al. Lorazepam and diazepam effects on memory acquisition in priming tasks. Psychopharmacology (Berl). juill 1994;115(3):397-406.
45. Vidailhet P, Danion J-M, Chemin C, Kazès M. Lorazepam impairs both visual and auditory perceptual priming. Psychopharmacology. 3 déc 1999;147(3):266-73.
46. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". Journal of Psychiatric Research. nov

1975;12(3):189-98.

47. Grigoletto F, Zappala G, Anderson DW, Lebowitz BD. Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology*. 1 juill 1999;53(2):315-315.
48. Kochhann R, Varela JS, Lisboa CS de M, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement neuropsychol*. mars 2010;4(1):35-41.
49. Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Bordas N, Segobin S, et al. Validation of a Brief Screening Tool for Alcohol-Related Neuropsychological Impairments. *Alcohol Clin Exp Res*. nov 2015;39(11):2249-60.
50. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: Validity and Utility in a Memory Clinic Setting. *Can J Psychiatry*. mai 2007;52(5):329-32.
51. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäckström V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *Journal of the American Geriatrics Society*. avr 2005;53(4):695-9.
52. Verwey B, van Waarde JA, Bozdağ MA, van Rooij I, de Beurs E, Zitman FG. Reassessment of Suicide Attempters at Home, Shortly After Discharge from Hospital. *Crisis*. nov 2010;31(6):303-10.
53. Tiwari US, Aishwarya A, Bhale A. Influence of learning effect on reliability parameters and global indices of standard automated perimetry in cases of primary open angle glaucoma. *Rom J Ophthalmol*. déc 2018;62(4):277-81.
54. Vaiva G, Plancke L, Amariei A, Demarty AL, Lardinois M, Creton A, et al. Évolutions du nombre de tentatives de suicide dans le Nord-Pas-de-Calais depuis l'implantation de Vigilans : premières estimations. *L'Encéphale*. janv 2019;45:S22-6.
55. Jardon V, Debien C, Duhem S, Morgiève M, Ducrocq F, Vaiva G. Un exemple de système de veille post-hospitalière des suicidants : Vigilans. *L'Encéphale*. janv 2019;45:S13-21.
56. Sternberg DE. Memory Functions in Depression: Improvement With Antidepressant Medication. *Arch Gen Psychiatry*. 1 févr 1976;33(2):219.
57. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. févr 2012;11(2):141-68.
58. McIntyre RS, Xiao HX, Syeda K, Vinberg M, Carvalho AF, Mansur RB, et al. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder. *CNS Drugs*. juill 2015;29(7):577-89.
59. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *NDT*. mai 2019;Volume 15:1249-58.
60. Pu S, Setoyama S, Noda T. Association between cognitive deficits and suicidal ideation in patients with major depressive disorder. *Sci Rep*. déc 2017;7(1):11637.

61. Shih H-I, Lin M-C, Lin C-C, Hsu H-C, Lee H-L, Chi C-H, et al. Benzodiazepine therapy in psychiatric outpatients is associated with deliberate self-poisoning events at emergency departments—a population-based nested case–control study. *Psychopharmacology*. oct 2013;229(4):665-71.

Résumé :

Introduction: Plus de 60% des tentatives de suicide (TS) sont des intoxications médicamenteuses volontaires (IMV), notamment avec des benzodiazépines (BZD). Celles-ci induisent des troubles cognitifs pouvant altérer la qualité de l'entretien psychiatrique réalisé aux urgences.

L'objectif principal était de mettre en évidence l'altération des capacités mnésiques et attentionnelles à l'aide d'outils de mesure simples chez des patients suicidants aux BZD.

Matériel et Méthodes: Nous avons inclus des patients suicidants pris en charge aux urgences du CHU d'Amiens et les avons répartis en 2 groupes en fonction de la prise ou non de BZD. Ils ont été évalués dans les 24 à 48h après leur TS (T0) et réévalués entre 4 et 14 jours (T1). La mémoire et l'attention ont été évaluées à l'aide des items Apprentissage, Attention-calcul et Rappel du MMSE, des items Mémoire verbale et Mémoire verbale différée du BEARNI et des items Mémoire, Attention et Rappel du MoCA.

Résultats: 82 patients ont été inclus dans le groupe IMV aux BZD (âge moyen=41,8±15,2 ans, 74% de femmes) et 48 dans le groupe témoin (âge moyen=36±15.1 ans, 61% de femmes). A T0, les scores du groupe IMV aux BZD étaient significativement plus bas que ceux du groupe témoin pour la mémoire (BEARNI: $t=4.8$, $p<0.001$; MoCA: $t=3.2$, $p=0.002$; MMSE: $t=2.6$, $p=0.001$) et l'attention (MoCA: $t=2$, $p=0.047$, MMSE: $t=2.6$, $p=0.01$). A T1, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes.

Conclusion: Cette étude a retrouvé des troubles mnésiques et attentionnels dans les 24 à 48h suivant la prise de BZD, ainsi qu'une normalisation de ces fonctions cognitives entre 4 et 14 jours après le geste, à l'aide de tests simples et rapides.

Mots clé : Benzodiazépines, tentative de suicide, troubles mnésiques et attentionnels

Abstract :

Introduction: More than 60% of suicide attempts (SA) are Deliberate self-poisoning (DSP), in particular with benzodiazepines (BZD). These induce cognitive disorders which can alter the quality of the psychiatric interview carried out in the emergency room.

The main objective was to highlight the impairment of memory and attention skills using simple measurement tools in patients with BZD suicide.

Materials and Methods: We included suicidal patients treated in the emergency department of the Amiens CHU and divided them into 2 groups according to whether or not they took BZD. They were assessed within 24 to 48 hours after their SA (T0) and reassessed between 4 and 14 days (T1). Memory and attention were assessed using the Learning, Attention-calculus and MMSE recall items. , BEARNI Verbal Memory and Deferred Verbal Memory items and MoCA Memory, Attention and Recall items.

Results: 82 patients were included in the DSP group with BZD (average age = 41.8 ± 15.2 years, 74% of women) and 48 in the control group (average age = 36 ± 15.1 years, 61% of women). At T0, the DSP group scores for BZD were significantly lower than those for the control group for memory (BEARNI: $t = 4.8$, $p < 0.001$; MoCA: $t = 3.2$, $p = 0.002$; MMSE: $t = 2.6$, $p = 0.001$) and attention (MoCA: $t = 2$, $p = 0.047$, MMSE: $t = 2.6$, $p = 0.01$). At T1, no significant difference was found between the groups.

Conclusion: This study found memory and attention problems within 24 to 48 hours after taking BZD, as well as a normalization of these cognitive functions between 4 and 14 days after the gesture using simple and rapid tests.

Keywords: Benzodiazepines, suicide attempt, memory and attention problems