

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 2016

N°

Anxiolytiques et troubles de la mémoire en pratique quotidienne

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 13 janvier 2016
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par	DEROUICHE Abdelkader
Né le	7 avril 1978
A	Beni-Saf, Algérie

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 2016

N°

Anxiolytiques et troubles de la mémoire en pratique quotidienne

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 13 janvier 2016
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par	DEROUICHE Abdelkader
Né le	7 avril 1978
A	Beni-Saf, Algérie

Doyen :1^{er} Assesseur :

Assesseurs :

M. Frédéric HUET

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

		Discipline	
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Charles	BENAIM	Médecine physique et réadaptation
(Mise à disposition pour convenances personnelles jusqu'au 31/10/2016)			
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
Mme	Claire	BONITHON-KOPP	Thérapeutique
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie- réanimation chirurgicale.
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Philippe	CAMUS	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Maurice	GIROUD	Neurologie
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Patrick	HILLON	Thérapeutique
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Denis	KRAUSE	Radiologie et imagerie médicale
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Philippe	MAINGON	Cancérologie-radiothérapie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques

M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Eric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
M.	Jean-Raymond	TEYSSIER	Génétique moléculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGES	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2019)
M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(surnombre jusqu'au 31/08/2016)
M.	Philippe	ROMANET	(surnombre du 10/07/2013 au 31/08/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	André	PECHINOT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/09/2011 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	François	MARTIN	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Patricia	MERCIER	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Catherine	AUBRY	Médecine Générale
M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire
Mme	France	MOUREY	Sciences et techniques des activités physiques et sportives

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	--------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

**NOTE A INSERER APRES LA LISTE DU PERSONNEL DE L'UFR DES SCIENCES DE SANTE, CIRCONSCRIPTION
MEDECINE**

L'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : M. le Professeur BONIN Bernard

Directeur de thèse : M. le Docteur MOREL Gilles

Membres : M. le Professeur HILLON Patrick
M. le Professeur D'ATHIS Philippe
M. le Docteur MEILLE Vincent

REMERCIEMENTS

*Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent
du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers
par qui nos âmes sont fleuries.*

Marcel Proust

Le seul moyen de se délivrer d'une tentation, c'est d'y céder paraît-il ! Alors j'y cède en disant en grand Merci aux personnes qui ont cru en moi et qui m'ont permis d'arriver au bout de cette thèse.

La thèse est un passage entre l'apprentissage initial et l'apprentissage continu.

L'occasion me permet d'évoquer les « blouses » que j'ai rencontrées : toutes m'ont apporté et un peu façonné, quelle que soit leur taille ou leur couleur ; certaines m'ont marqué, et je me plais à me souvenir de telle recommandation reçue, lorsque la situation qui avait valu cet enseignement se répète.

J'adresse mes plus vifs remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Bernard Bonin
Professeur, Chef de Service de Psychiatrie, CHU Dijon

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance pour nous avoir permis de réaliser ce travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien tout au long de cette expérience.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Docteur Gilles Morel,
Directeur de thèse, Docteur en Médecine Générale

Pour avoir accepté de diriger ce travail.

Nous vous remercions d'avoir partagé cette épreuve avec nous et de nous avoir aidés tout au long de ce travail.

Nous vous sommes reconnaissants pour le temps conséquent à nous avoir accordé, vos qualités pédagogiques et scientifiques, votre franchise et votre sympathie. Nous avons beaucoup appris à vos côtés et nous vous adressons notre gratitude pour tout cela.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Docteur Philippe D’Athis
Maître de Conférences, Bio-statistiques – épidémiologie, CHU Dijon

Tout au long du travail d’écriture de cette thèse, vous avez été attentif et disponible malgré vos nombreuses charges. Votre compétence, votre rigueur scientifique et votre clairvoyance nous ont beaucoup appris. Nous vous adressons toute notre gratitude et vous remercions de juger ce travail.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Hillon
Professeur, service Hépatogastroentérologie, CHU Dijon

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Docteur Vincent MEILLE
Praticien Hospitalier, Psychiatrie addictologie, CHU Dijon

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez trouver dans ce travail, notre sincère reconnaissance.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Jean-Noël Beis
Directeur du Département de Médecine Générale de la Faculté de Médecine de Dijon

Nous vous adressons toute notre gratitude pour votre soutien tout au long de nos années d'internat.

Nous vous remercions pour votre engagement pour la médecine générale.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Frédéric Huet
Doyen de la Faculté de Médecine de Dijon, chef de service de Pédiatrie

Nous vous adressons toute notre gratitude pour votre soutien tout au long de nos années d'internat.

REMERCIEMENTS

Une thèse est l'aboutissement de quelques semestres d'internat. Je tiens à adresser mes vifs remerciements à toutes personnes que j'ai croisé tout au long de ces années d'internat, ces personnes qui m'ont soutenu moralement, qui m'ont accompagné dans mes stages et auprès de qui j'ai beaucoup échangé. Je pense tout particulièrement au Docteur Marais, au Docteur François Dumont, au Docteur Bonnardot, au Docteur Jean Michel Garnier, au Docteur François Soto ou au Docteur Guillaume Mollins.

Je remercie également pour leur sympathie, leur amitié mes collègues du Centre de Planification du CHU de Dijon. Je pense au Docteur Catherine Tisserand, à Bénigna, Christine, Marie-Hélène, Claudine et Catherine pour son aide et son soutien. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mes amis qui m'ont soutenu tout au long de ces longues années médicales, je pense à Hocine et Mourad, mes amis d'enfance, à Giedrius, Nabila ou Jules.

Je remercie également ma famille au travers de mes sœurs Fadela, Djamila, Zorha, Amaria, Hanane et mes frères Mohamed, Youcef, Lakhdar qui m'ont apporté leur soutien, leur patience et encouragements.

J'adresse mes plus profonds remerciements à mon cousin Lakhdar et à ma tante Amaria pour leur accueil. Lorsque je suis arrivé en France, votre domicile et votre gentillesse furent mes points d'encrage français. Vous m'avez soutenu, aidé moralement, guidé. Sans votre aide, ma vie aurait été bien plus difficile et compliquée. Merci.

J'ai une pensée toute particulière à mes parents, tous deux décédés. Vous m'avez encouragé, soutenu. Merci.

Je souhaite dédier cette thèse à ma mère. Une grande dame au cœur immense. Tu as consacré tout ton temps et toute ta jeunesse à tes enfants malgré les difficultés de la vie en Algérie. Tu nous as nourri, donné le goût de l'effort, soutenu dans nos choix et pour ma part tu as accepté que je quitte le foyer familial pour poursuivre mes études de médecine en France. Je te suis reconnaissant pour ton soutien inconditionnel.

Tu resteras à jamais dans mon cœur.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

INTRODUCTION	1
METHODES	3
1 -LES CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	4
2 -LE QUESTIONNAIRE	4
3 -ANALYSE STATISTIQUE	6
RESULTATS	7
1- SEXE	8
2- AGE	8
3- LA NATURE DES ANXIOLYTIQUES CONSOMMES	9
4- DUREE DE CONSOMMATION DES ANXIOLYTIQUES	10
5- NOMBRE DE PRISES D'ANXIOLYTIQUES PAR JOUR	11
6- NATURE DES ANXIOLYTIQUES ET DUREE DE PRISE	12
7- ETUDE PAR SEXE DE LA RELATION ENTRE DUREE DE PRISE ET CHAQUE ITEM D'OUBLI	12
8- ETUDE PAR SEXE DE LA RELATION ENTRE NOMBRE DE PRISES ET CHAQUE ITEM D'OUBLI	12
9- ETUDE PAR AGE DE LA RELATION ENTRE NOMBRE DE PRISES ET CHAQUE ITEM D'OUBLI	13
10- RELATION ENTRE AGE ET NATURE DES ANXIOLYTIQUES	14
11- ASSOCIATION ENTRE AGE ET NOMBRE DE PRISES D'ANXIOLYTIQUES PAR JOUR	14
DISCUSSION	16
LES FACTEURS DE RISQUE	17
1°- LA NATURE DES ANXIOLYTIQUES	17
2°- LA DUREE DE CONSOMMATION DES ANXIOLYTIQUES.....	17
2°-1 Association entre sexe et durée de la prise	18
3°- AGE	18

4°- LA POSOLOGIE D'ANXIOLYTIQUES CONSOMMEE	18
4°-1 Association entre sexe et nombre de prises d'anxiolytiques par jour.....	19
4°-2 Association entre âge et nombre de prises d'anxiolytiques par jour.....	19
5°- ASSOCIATION ENTRE NATURE DE L'ANXIOLYTIQUE ET DUREE DE LA PRISE	19
CONCLUSION	20
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	22
Annexe	27

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
DCI :	Dénomination Commune Internationale
SEP :	Sclérose en plaques
HAS :	Haute Autorité de Santé

INTRODUCTION

La France est l'un des pays où il y a le plus de consommateurs d'anxiolytiques en Europe, le deuxième pays européen après le Portugal [1] ; 134 millions de boîtes de benzodiazépines et d'hypnotiques vendues en 2010 dont 50,2 % d'anxiolytiques et 37,6 % d'hypnotiques. Un cinquième de la population française a consommé au moins une fois un anxiolytique ou apparenté [1].

Les anxiolytiques sont commercialisés depuis les années 1960. Depuis 2002, la consommation a diminué. Cependant, on a observé une augmentation en 2009, les chiffres restant stables ensuite, entre 130 et 134 millions de boîtes [1, 28].

Toujours selon l'AFSSAPS 2012, les anxiolytiques, toutes classes confondues, sont prescrits essentiellement par les médecins généralistes (dans plus de 90 % des cas), les consommateurs sont majoritairement des femmes (60 %) [18].

Le chiffre d'affaire global des anxiolytiques en 2010 était de 183 millions d'euros, soit 0,7 % des ventes totales des médicaments en France (pourtant les anxiolytiques sont des médicaments peu onéreux, le prix varie entre 1,43 et 5,35 euros la boîte, avec une majorité de prix compris entre 2 et 3 euros) [2, 19].

Selon le rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé publié en 2006 [24] : 15 à 20 % des Français avaient un usage ponctuel des anxiolytiques et 10 % un usage régulier [44]. La part de la population ayant pris un médicament psychotrope au cours des douze derniers mois représente 25 % (elle serait le double de la moyenne des pays européens limitrophes de la France).

Les anxiolytiques agissent directement sur le système nerveux central [22, 45], ces molécules possèdent toutes des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anti convulsivantes [42, 43]. Leur consommation à long terme provoque une accoutumance, une dépendance [25, 26]. Le syndrome de sevrage fait son apparition lors de l'arrêt brutal de l'anxiolytique ou lors d'un sevrage progressif lorsque la dose administrée devient inférieure à 25 % de la dose initiale ; les principaux symptômes : les céphalées, douleur et faiblesse musculaire, le rebond de l'anxiété et de l'insomnie, les cauchemars, agitation, tremblements, sueurs ; plus sévèrement : changement d'humeur, dépression, désorientation, hallucinations et épilepsie [3].

Plusieurs études, réalisées récemment, ont incriminé les anxiolytiques dans la survenue de troubles de la mémoire [4, 16, 31], une baisse de la vigilance et une altération des fonctions psychomotrices mais à des niveaux variés en fonction de leurs structures chimiques [5, 14, 17].

L'objectif de cette étude est de comparer différents anxiolytiques pour leur impact sur la mémoire dans une population âgée de 40 à 80 ans.

La plupart des études sur les anxiolytiques et les troubles de la mémoire ont été faites sur des populations âgées [4, 5], sans préciser si les anxiolytiques ont été prescrits à but anxiolytique ou hypnotique.

La particularité de notre étude est de viser une population de 40 à 80 ans, prenant des anxiolytiques.

METHODES

L'étude a été menée dans le département de l'Yonne, au sein d'une population âgée de 40 à 80 ans, prenant des anxiolytiques depuis au moins 3 mois.

L'hypothèse étudiée était : "les anxiolytiques provoquent des troubles de mémoire variables suivant les molécules".

1 -LES CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

L'enquête a concerné des patients faisant un séjour ou une visite à l'hôpital, au Centre Hospitalier d'Auxerre, de Joigny, ou de Sens. La prise d'anxiolytiques a été repérée sur une ordonnance informatisée de l'établissement.

Les critères d'inclusion :

⇒ patients âgés de 40 à 80 ans, prenant des anxiolytiques à effet anxiolytique depuis plus de 3 mois, à raison d'une fois minimum par jour.

Les critères d'exclusion :

- ⇒ un âge inférieur à 40 ans ou supérieur à 80 ans,
- ⇒ une pathologie qui pouvait altérer les centres de la mémoire : maladies neurologiques (vasculaire, tumorale, SEP, maladie de Parkinson, épilepsie) actuelle ou dans le passé, une pathologie psychiatrique (psychotique ou névrotique) actuelle ou dans le passé,
- ⇒ prise d'autres médicaments qui peuvent interférer avec les anxiolytiques (antidépresseurs, hypnotiques, neuroleptiques, les antiparkinsoniens, les anti épileptiques, les analgésiques narcotiques).

Le recrutement s'est étalé sur huit mois : d'avril à novembre 2013.

La prise d'anxiolytiques a été repérée sur une ordonnance informatisée, puis les patients ont été vus dans le service où ils ont été hospitalisés.

2 -LE QUESTIONNAIRE

L'enquêteur a interrogé les patients recrutés à l'aide du questionnaire de Mac Nair. Ce questionnaire est composé de quinze items et permet de comptabiliser un score de 0 à 45, un score supérieur à 15 témoignant d'un trouble de la mémoire [37, 38, 39, 40].

Quatre questions complémentaires ont été posées.

Les items ajoutés ont porté sur le nombre de comprimés d'anxiolytiques pris par jour, la durée de prise, le nombre de prises par jour et le nom du médicament pris.

Le questionnaire :

Le patient(e) : Age : Sexe : M F

Il faut entourer chacune des propositions selon le score suivant :

Jamais : 0 rarement : 1 parfois : 2 la plupart du temps : 3

1 - Avez-vous des difficultés à vous rappeler des événements de l'actualité récente ?	0	1	2	3
2 - Avez-vous des difficultés à suivre un film (ou une émission de TV ou un livre) parce que vous oubliez ce qui vient de se passer ?	0	1	2	3
3 - Vous arrive-t-il d'entrer dans une pièce et de ne plus savoir ce que vous venez chercher ?	0	1	2	3
4 - Vous arrive-t-il d'oublier de faire des choses importantes que vous aviez prévues ou que vous deviez faire (payer des factures, aller à un rendez-vous ou à une invitation) ?	0	1	2	3
5 - Avez-vous des difficultés à vous souvenir des numéros de téléphone habituels ?	0	1	2	3
6 - Oubliez-vous le nom ou le prénom des personnes qui vous sont familières ?	0	1	2	3
7 - Vous arrive-t-il de vous perdre dans des lieux familiers ?	0	1	2	3
8 - Vous arrive-t-il de ne plus savoir où sont rangés les objets usuels ?	0	1	2	3
9 - Vous arrive-t-il d'oublier d'éteindre le gaz (ou les plaques électriques, ou de fermer le robinet, ou la porte de la maison) ?	0	1	2	3
10 - Vous arrive-t-il de répéter plusieurs fois la même chose parce que vous oubliez de l'avoir déjà dite ?	0	1	2	3
11 - Avez-vous des difficultés à trouver des noms propres de personnes ou de lieux (acteurs connus, relations, lieux de vacances...) ?	0	1	2	3
12 - Avez-vous des difficultés à apprendre des choses nouvelles (jeux de cartes ou de société, nouvelle recette, mode d'emploi.....)	0	1	2	3
13 - Avez-vous besoin de tout noter ?	0	1	2	3
14 - Vous arrive-t-il de perdre des objets ?	0	1	2	3
15 - Vous arrive-t-il d'oublier immédiatement ce que les gens viennent de vous dire ?	0	1	2	3

16 - Combien de comprimés par jour prenez-vous pour l'anxiété :	un quart		
	la moitié		
	1		
	2		
	autre		
17 - Depuis quand vous êtes sous médicaments pour l'anxiété :	moins d'un an		
	plus d'un an		
18 - Combien de prise par jour prenez-vous votre traitement ?	1		
	2		
	3		
	4		
	autre		
19 - Quel est le nom du médicament que vous prenez pour l'anxiété ?			

Pour ce qui concerne les items du questionnaire : les fréquences ont été notées de la façon suivante : "0" : jamais, "1" : rarement, "2" : parfois et "3" : la plupart du temps.

Le questionnaire final a été présenté en neurologie (service de neurologie au CHU de Dijon) pour approbation, et a été validé avant le début de l'étude.

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été vérifiés avant chaque recueil.

Le questionnaire était rempli par le même enquêteur, face à face avec le patient afin d'éviter un biais de sélection.

Les résultats ont été regroupés et analysés à l'aide des logiciels Excel et Triomphe.

Des groupes d'anxiolytiques ont été formés pour répondre aux questions : quels sont les anxiolytiques qui provoquent le moins de troubles de la mémoire ? Quelle est la durée de prise à ne pas dépasser ? Combien de prises journalières ? Les groupes ont été faits selon : le sexe (masculin, féminin), la durée de prise d'anxiolytiques (> à un an et < à un an), le nombre de prises par jour, la dose journalière et l'âge.

Nous avons défini :

- ⇒ consommation de longue durée lorsque le patient prend des anxiolytiques depuis plus d'un an,
- ⇒ consommation de courte durée lorsque le patient prend le traitement depuis moins d'un an.

La limite d'un an a été prise en se référant aux études publiées auparavant (Inserm, Wu et al).

3 -ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel TRIOMPHE (développé au service de bio statistique et informatique médicale du CHU de Dijon).

Nous avons procédé dans un premier temps à l'analyse descriptive des données recueillies. Pour cela, nous avons représenté les variables qualitatives par des pourcentages de fréquence, et les variables quantitatives par des moyennes et des écarts types.

Par la suite, nous avons procédé à une étude comparative : nous avons utilisé le test exact de Fisher ou le test de Chi 2 pour les variables qualitatives, et le test de Mann Whitney ou celui de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. L'analyse multi variée a été effectuée par régression logistique. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RESULTATS

134 ordonnances ont été analysées sur 152 regroupées ; 18 patients ont été exclus de l'étude car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion et d'exclusion.

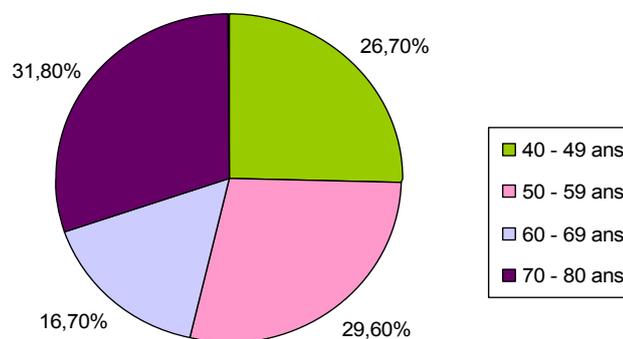
1- SEXE

Sexe	Nombre	Score de Mac Nair > 15
Homme	66	27,3%
Femme	68	23,5%
Total	134	

Un score de Mac Nair supérieur à 15, qui signale des troubles de mémoire, n'est pas significativement ($p=0,693$) moins fréquent chez les femmes (23,5 %) que chez les hommes (27,3 %).

2- AGE

Les 134 patients de notre étude étaient âgés de 40 à 80 ans.



Age	Nombre	Score de Mac Nair > 15
40 à 49 ans	15	26,7 %
50 à 59 ans	27	29,6 %
60 à 69 ans	48	16,7 %
70 à 80 ans	44	31,8 %

La fréquence d'un score de Mac Nair supérieur à 15 varie d'une tranche d'âge à l'autre, mais la différence entre les tranches d'âge n'est pas significative ($p=0,379$).

En fonction des tranches d'âge, pour trois items du questionnaire énoncés dans le tableau ci-dessous, on note une différence significative :

Fréquence	Items d'oubli	40 - 49 ans	50 - 59 ans	60 - 69 ans	70 - 80 ans	P
"Parfois" ou "la plus part du temps" ("2" ou "3")	"payer une facture"	40 %	25,9 %	14,58 %	9,09 %	0,039
	"des numéros de téléphone"	13,3 %	29,62 %	31,25 %	52,27 %	0,024
	"des noms familiers"	13,33 %	0 %	0 %	9,09 %	0,041

Par contre, pour le reste des autres items d'oubli du questionnaire,

- ◇ "des actualités récentes"
- ◇ "répéter"
- ◇ "les difficultés à apprendre des nouveautés"
- ◇ "la tendance à tout noter"
- ◇ "suivre un film"
- ◇ "que faire dans une pièce"
- ◇ "se perdre"
- ◇ "objets usuels"
- ◇ "éteindre – fermer"
- ◇ "noms des lieux"
- ◇ "perdre des objets"
- ◇ "de ce qui est dit"

la différence entre les différentes tranches d'âge est non significative.

3- LA NATURE DES ANXIOLYTIQUES CONSOMMÉS

Le tableau ci-après montre que la fréquence d'un score de Mac Nair supérieur à 15 varie significativement ($p=0,0027$) selon la nature des anxiolytiques consommés.

DCI	n (Patients)	Mac Nair > 15 (fréquence)
oxazepam	13	53,8 %
alprazolam	22	45,4 %
lorazepam	18	44,4 %
prazepam	8	25 %
bromazepam	43	14 %
nordazepam	5	20 %
hydroxyzine	10	0 %
acéprométazine	2	0 %

chlohydrate d'étifoxine	6	0 %
clorazepate dipotassique	3	0 %
clobazam	4	0 %

Cela fait apparaître une opposition significative ($p=0,0027$) entre le groupe hydroxyzine, bromazepam, prazepam, acéprométazine, nordazepam, chlorhydrate d'étifoxine, clorazepate dipotassique, clobazam où un score élevé est constaté dans à peu près 10 % des cas, et le groupe oxazepam, lorazepam, hydroxyzine où un score élevé est constaté dans à peu près 50 % des cas.

4- DUREE DE CONSOMMATION DES ANXIOLYTIQUES

La fréquence du score de Mac Nair supérieure à 15 est significativement plus grande ($p=0,0020$) après plus d'un an de consommation (33,0 %) qu'à moins d'un an (7,5 %).

Le tableau ci-après met bien en évidence le lien entre la durée de prises d'anxiolytiques et chacun des items d'oubli suivants, pour les fréquences "2" : "parfois" et "3" : "la plupart du temps" :

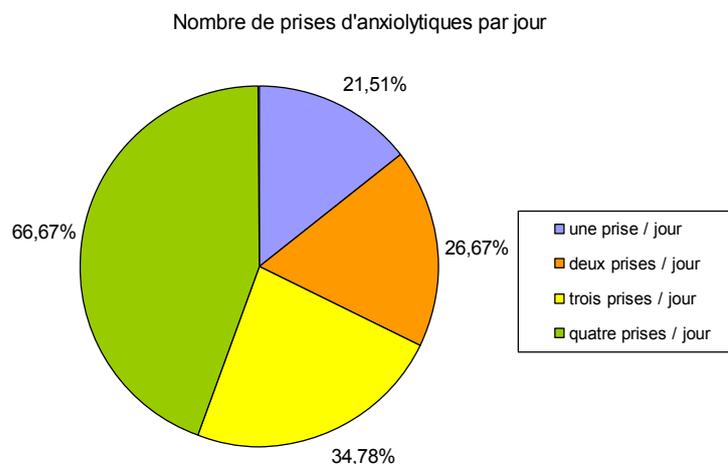
Modalités "2" - "3" pour les items d'oubli	Moins d'1 an	Plus d'1 an	P=
"Les actualités récentes"	7,5 %	34,00 %	0,002
"Que faire dans une pièce"	10,0 %	38,29 %	0,002
"Les numéros de téléphone"	20,0 %	42,55 %	0,018
"Objets usuels"	15,0 %	38,29 %	0,008
"Eteindre, fermer"	5,0 %	21,27 %	0,021
"Répéter"	5,0 %	22,34 %	0,022
"Apprendre des nouveautés"	5,0 %	22,34 %	0,022
"Perdre des objets"	7,5 %	25,53 %	0,018
"Ce qui est dit"	5,0 %	21,27 %	0,021
"Suivre un film"	2,5 %	9,57 %	0,280
"Payer une facture, rendez-vous"	12,5%	19,14 %	0,456
"Noms familiers"	0,0 %	6,38 %	0,178
"Se perdre"	0,0 %	7,44 %	0,102
"Tout noter"	32,5 %	51,06 %	0,059

Modalité "2" : "parfois" et modalité "3" : "la plupart du temps".

Note : face à la molécule, le nom des médicaments prescrits sont : oxazepam : Seresta®, alprazolam : Xanax®, lorazepam : Temesta®, prazepam : Lysanxia®, bromazepam : Lexomil®, nordazepam : Nordaz®, hydroxyzine : Atarax®, acéprométazine : Noctran®, chlohydrate d'étifoxine : Stresam®, clorazepate dipotassique : Tranxene®, clobazam : Urbanyl®.

5- NOMBRE DE PRISES D'ANXIOLYTIQUES PAR JOUR

Le cas le plus fréquent est 4 prises par jour :



La fréquence de score de Mac Nair supérieur à 15 semble augmenter avec le nombre de prises d'anxiolytiques par jour, mais cette variation n'est pas significative ($p=0,196$).

Nombre de prises / j	Score de Mac Nair > 15
Une prise /j	21,51 %
Deux prises /j	26,67 %
Trois prises /j	34,78 %
Quatre prises /j	66,67 %

On observe une différence significative pour certains items d'oubli quand le nombre de prises par jour est supérieur à 2 :

Modalités "2" - "3" pour les items	1-2 p/j	3-4 p/j	P=
"Les actualités récentes"	19,40 %	53,80 %	0,0007
"Payer une facture"	13,88 %	30,76 %	0,0485
"Faire répéter"	12,96 %	34,61 %	0,013
"Tout noter"	40,74 %	65,38 %	0,0289
"Des numéros de téléphone"	35,18 %	38,46 %	0,821
"Des noms familiers"	4,62 %	3,84 %	1
"Perdre des objets"	4,62 %	7,69 %	0,0557
"Suivre un film"	5,55 %	15,38 %	0,102
"Que faire dans une pièce"	27,77 %	38,46 %	0,34
"Se perdre"	4,62 %	7,69 %	0,62
"Objets usuels"	32,40 %	26,92 %	0,645
"Eteindre, fermer"	14,81 %	23,07 %	0,375
"Noms de lieux"	43,51 %	53,84 %	0,385
"Apprendre des nouveautés"	14,81 %	26,92 %	0,154

Modalité "2" : "parfois" et modalité "3" : "la plupart du temps".

6- NATURE DES ANXIOLYTIQUES ET DUREE DE PRISE

Le score de Mac Nair supérieur à 15 est plus fréquent avec oxazepam, lorazepam ou alprazolam, quelle que soit la durée de prise.

En effet, pour une prise d'un de ces trois anxiolytiques durant moins d'un an, la fréquence est de 25 % contre 0 % pour les autres anxiolytiques ($p=0,0223$). Et pour une prise durant plus d'un an, la fréquence s'élève à 53,8 % pour oxazepam, lorazepam ou alprazolam contre 18,2 % pour les autres anxiolytiques ($p=0,0004$).

7- ETUDE PAR SEXE DE LA RELATION ENTRE DUREE DE PRISE ET CHAQUE ITEM D'OUBLI

La relation entre la durée de prise d'anxiolytiques et chacun des items d'oubli ("Actualité récente", "Suivre un film"...) n'apparaît pas différente entre les hommes et les femmes, à une exception près : pour "Noms familiers" les modalités "2" - "3" est chez la femme significativement plus fréquente si la durée dépasse 1 an (11,5 % contre 0 %), car elle est toujours absente chez l'homme.

8- ETUDE PAR SEXE DE LA RELATION ENTRE NOMBRE DE PRISES ET CHAQUE ITEM D'OUBLI

Quelque soit le sexe, pour les modalités "2" - "3", l'oubli des "actualités récentes" est plus fréquent chez les patients qui prennent des anxiolytiques en 3 ou 4 prises par jour : $p=0,01$ chez les femmes (57,1 % vs 20,4 %) que chez les hommes (50,0 % vs 18,5 %, $p=0,031$).

⇒ L'oubli de "payer des factures"

◇ chez les femmes, pourrait être plus fréquent avec prise d'anxiolytiques 3 ou 4 fois par jour (35,7 % vs 13,0 %, $p=0,061$),

◇ chez les hommes, la même tendance apparaît mais est loin d'être significative (25,0 % vs 14,8 %, $p=0,673$).

⇒ Concernant l'item "répéter" :

◇ Chez les femmes, les troubles de la mémoire se voient plus avec 3 ou 4 prises par jour (35,71 % (modalités "2" - "3") vs 11,10 %, $p=0,041$).

◇ La même tendance est notée chez les hommes mais n'est pas significative, (33,33 % (modalités "2" - "3") vs 14,81 %, $p=0,208$).

⇒ Chez les hommes, les difficultés à "apprendre des nouveautés" apparaissent souvent avec 3 ou 4 prises par jour (50 % (modalités "2" - "3") vs 11,11 %, $p=0,005$), mais ce n'est pas le cas chez les femmes (7,14 % (modalités "2" - "3") vs 18,52 %, $p=0,437$).

9- ETUDE PAR AGE DE LA RELATION ENTRE NOMBRE DE PRISES ET CHAQUE ITEM D'OUBLI

Items d'oubli, modalités "2" - "3"	Age	1 - 2 p/j	3 - 4 p/j	P=
"des actualités récentes"	40 - 49	18,20 %	100,0 %	0,011
	50 - 59	20,00 %	85,71 %	0,004
	60 - 69	13,51 %	27,27 %	0,361
	70 - 80	25,00 %	25,00 %	1
"de payer une facture"	40 - 49	18,18 %	100,0 %	0,011
	50 - 59	20,00 %	28,57 %	1
	60 - 69	16,21 %	09,09 %	0,674
	70 - 80	7,50 %	25,00 %	0,326
"répéter"	40 - 49	27,27 %	50,00 %	0,56
	50 - 59	10,00 %	57,14 %	0,024
	60 - 69	10,81 %	18,18 %	0,609
	70 - 80	12,50 %	25,00 %	1
"apprendre des nouveautés"	40 - 49	18,18 %	25,00 %	1
	50 - 59	10,00 %	57,14 %	0,024
	60 - 69	8,10 %	00,00 %	0,576
	70 - 80	22,50 %	50,00 %	0,557
"tout noter"	40 - 49	27,27 %	50,00 %	0,56
	50 - 59	30,00 %	100,0 %	0,02
	60 - 69	32,43 %	63,63 %	0,085
	70 - 80	57,50 %	25,00 %	Effectifs faibles

Modalité "2" : "parfois" et modalité "3" : "la plupart du temps".

Ainsi, l'on peut noter que :

- ⇒ Chez les patients âgés de 40 - 59 ans, l'oubli des "actualités récentes" est plus fréquent avec 3 à 4 prises par jour qu'avec 1 à 2 prises par jour.
 - ◇ Chez les patients de 59-80 ans, la même tendance est notée.
- ⇒ Chez les patients de 40 - 49 ans, l'oubli de "payer une facture" est plus fréquent avec 3 à 4 prises par jour qu'avec 1 à 2 prises par jour.
 - ◇ Chez les patients de 50 - 59 ans, 60 - 69 ans et 70 - 80 ans, la même tendance est notée.
- ⇒ Chez les patients de 50 - 59 ans, les troubles de mémoire (item "répéter") sont plus fréquents avec 3 à 4 prises par jour qu'avec 1 à 2 prises par jour.
 - ◇ La tendance est la même pour les autres âges.
- ⇒ Chez les patients de 50 - 59 ans, les difficultés à "apprendre les nouveautés" sont plus fréquentes avec 3 ou 4 prises par jour qu'avec 1 à 2 prises par jour.
 - ◇ La tendance est la même pour les autres patients, à l'exception des 60 - 69 ans.
- ⇒ Les patients de 50 - 59 ans sont plus fréquents "à tout noter" s'ils ont 3 ou 4 prises par jour qu'avec 1 à 2 prises par jour.
 - ◇ La tendance est la même pour les 40 - 49 et 60 - 69 ans.
 - ◇ Chez les 70 - 80 ans, les effectifs sont trop faibles pour juger si la différence est significative.

10- RELATION ENTRE AGE ET NATURE DES ANXIOLYTIQUES

Concernant la prise d'oxazepam, alprazolam et lorazepam, en fonction de l'âge des patients, on note :

Age	Fréquence de prescription
40 – 49	53,33 %
50 – 59	44,44 %
60 – 69	33,33 %
70 – 80	34,09 %

P=0,446

Selon ces statistiques, on constate que la fréquence de prescription d'oxazepam, alprazolam et lorazepam tend à accroître avec l'âge, mais de façon non significative. On ne peut donc pas dire que ces anxiolytiques sont plus fréquents chez les personnes âgées.

Age	Fréquence de Mac Nair > 15 oxazepam, alprazolam, lorazepam	Fréquence de Mac Nair > 15 autres molécules	P=
40 - 49	50,0 %	34,00 %	0,002
50 - 59	58,3 %	6,66 %	0,008
60 - 69	31,3 %	9,37 %	0,096
70 - 80	53,3 %	20,68 %	0,042

On constate que le score de Mac Nair supérieur à 15 est plus fréquent dans le groupe oxazepam, alprazolam et lorazepam, quelque soit l'âge.

11- ASSOCIATION ENTRE AGE ET NOMBRE DE PRISES D'ANXIOLYTIQUES PAR JOUR

L'association de dose et âge montre sur les items d'oubli :

- ◇ "des actualités récentes"
- ◇ "de payer des factures"
- ◇ "répéter"
- ◇ "les difficultés à apprendre des nouveautés"
- ◇ "la tendance à tout noter"

on observe des différences significatives, pour les tranches d'âge, entre prise forte (3 ou 4 fois par jour) et faible (1 ou 2 fois).

items	Nombre de prises	âge	P
"Actualités récentes"	3 ou 4 prises	40 – 49 ans 50 – 59 ans	0,011
"Payer une facture"	3 ou 4 prises	40 – 49 ans	0,004
"Répéter"	3 ou 4 prises	50 – 59 ans	0,011
"Apprendre une nouveauté"	3 ou 4 prises	50 – 59 ans	0,024
"Tout noter"	3 ou 4 prises	50 – 59 ans	0,002

La différence est non significative sur les items d'oubli suivants :

- ◇ "Suivre un film"
- ◇ "Que faire dans une pièce"
- ◇ "Les numéros de téléphone"
- ◇ "Les noms familiers"
- ◇ "Se perdre"
- ◇ "Objets usuels"
- ◇ "Eteindre –fermer"
- ◇ "Noms des lieux"
- ◇ "Perdre des objets"
- ◇ "Ce qui est dit"

DISCUSSION

Notre étude montre que les patients âgés de 40 à 80 ans qui prennent des anxiolytiques, à raison d'une fois au moins par jour, sont exposés à des troubles de la mémoire. Les 3 facteurs les plus importants qui augmenteraient ce risque sont :

- la nature de l'anxiolytique consommé,
- la durée de sa consommation,
- et l'âge.

Ces résultats sont à considérer avec prudence : d'une part d'autres éléments peuvent intervenir dans cette relation, comme notamment la tolérance aux anxiolytiques qui diffère d'une personne à l'autre [33, 35], et d'autre part le mécanisme de survenue d'un trouble de la mémoire qui est mal connu en raison de sa complexité [31, 36, 41].

Les anxiolytiques sont des molécules chimiques complexes, chaque constituant pouvant jouer un rôle [32, 34].

Depuis les années 1980, de nombreuses études ont été réalisées mais leurs résultats sont controversés [10, 29, 30].

LES FACTEURS DE RISQUE

1°- LA NATURE DES ANXIOLYTIQUES

Selon la HAS, les anxiolytiques à demi-vie longue (20 h au moins) sont plus à risque de troubles de mémoire à cause de l'effet cumulatif dans l'organisme [6, 19].

Notre étude montre une opposition entre le groupe hydroxyzine, bromazepam, prazepam, Noctran®, nordazepam, étifoxine, clorazepate dipotassique, clobazam, où un score de Mac Nair supérieur à 15 est constaté dans environ 10 % des cas, et le groupe oxazepam, lorazepam, alprazolam où un tel score apparaît dans à peu près 50 % des cas.

Oxazepam (8 h), lorazepam (10 - 20 h), alprazolam (10 - 20 h) étant des anxiolytiques à demi-vie courte (inférieure à 20 h), ces résultats vont à l'encontre des informations de la HAS. On peut expliquer cette discordance par le fait que ces trois anxiolytiques ne représentent pas la totalité des benzodiazépines à demi-vie courte. D'autres études sont sans doute nécessaires pour éclaircir ce point.

2°- LA DUREE DE CONSOMMATION DES ANXIOLYTIQUES

Lagnaoui et al, en 2002 [8, 13], en suivant pendant huit ans (1989 - 1997) 3 777 patients âgés de 65 ans ou plus, ont démontré un plus grand risque de démence chez les consommateurs de longue durée. Comme ils ne retrouvent pas d'association entre démence et prise récente d'anxiolytiques, cela suggère qu'un usage de longue durée impacterait la survenue d'une démence.

Wu et *al* ont réalisé en 2009 [9], au département de psychiatrie du Far Eastern Memorial Hospital à Taiwan, une étude cas-témoins sur 779 patients âgés de 45 ans et plus, inscrits entre 1997 et 2004 dans une base de données de l'assurance maladie : ils retrouvent un risque plus important de démence pour les consommateurs d'anxiolytiques sur le long terme.

Dans notre étude, les résultats sont très significatifs : les patients avec un score de Mac Nair supérieur à 15 sont plus fréquents quand la consommation d'anxiolytiques dépasse un an ($p=0,002$).

2°-1 Association entre sexe et durée de la prise

Un score de Mac Nair supérieur à 15 est plus fréquent quand les anxiolytiques sont consommés depuis plus d'un an, cela aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

Pamphile-Gervais et *al* [25, 46] en 2013, Département de médecine et pharmacie, Québec, Canada ont suivi 707 patients sur une durée de 233 jours. Ils ont démontré que les femmes deviennent plus dépendantes aux anxiolytiques que les hommes. Les patients les plus à risque étaient des femmes. L'impact des anxiolytiques sur la mémoire dans leur étude n'a pas été étudié.

3°- AGE

Notre étude ne montre pas de différence significative entre les différentes tranches d'âge, mais un score de Mac Nair supérieur à 15 qui tend à être moins fréquent chez les 60 - 69 ans : 26,7 % pour 40 - 49 ans, 29,6 % pour 50 - 59 ans, 16,7 % pour 60 - 69 ans et 31,8 % pour 70 - 80 ans.

On attendait une fréquence plus importante que 29 % pour la tranche d'âge 60 - 69 ans, et on ne voit pas d'explication pour cette observation particulière.

4°- LA POSOLOGIE D'ANXIOLYTIQUES CONSOMMEE

Wu et *al*, dans l'étude citée en 2°, trouvent un risque de démence proportionnel à la dose ingérée d'anxiolytiques. Cette étude a été critiquée car elle est basée sur des ordonnances, sans indiquer comment les anxiolytiques ont été pris.

Dans notre étude, les résultats sont non significatifs pour la dose d'anxiolytiques (0,196), ce qui peut s'expliquer soit parce que le risque de troubles de la mémoire n'est pas lié à la dose, et n'est pas corrélé au risque de démence, soit parce que nos effectifs sont insuffisants.

4°-1 Association entre sexe et nombre de prises d'anxiolytiques par jour

Si on prend en compte le sexe, on constate :

- ◊ sur l'item "répéter", que les troubles de la mémoire sont plus fréquents avec 3 à 4 prises par jour qu'avec 1 à 2 prises par jour et cela, tant chez les femmes que chez les hommes ;
- ◊ que l'oubli des "actualités récentes" est plus fréquent avec 3 à 4 prises par jour qu'avec 1 à 2 prises par jour, et cela tant chez les femmes que chez les hommes.

On déduit que la multiplication des prises quotidiennes d'anxiolytiques augmente le risque d'un trouble de mémoire que ce soit chez les hommes ou les femmes.

4°-2 Association entre âge et nombre de prises d'anxiolytiques par jour

Concernant les items d'oubli tels "des actualités récentes", "de payer des factures", "répéter", "les difficultés à apprendre des nouveautés", "la tendance à tout noter", l'association dose - âge montre des différences significatives, pour les tranches d'âge, entre prise forte (3 ou 4 fois par jour) et prise faible (1 ou 2 fois).

Par contre, la différence est non significative sur les items d'oubli suivants : "suivre un film", "que faire dans une pièce", "les numéros de téléphone", "les noms familiers", "se perdre", "objets usuels", "éteindre -fermer", "noms des lieux", "perdre des objets", "ce qui est dit".

On en déduit que l'accroissement du nombre de prises d'anxiolytiques par jour augmente le risque de trouble de mémoire beaucoup plus chez les patients âgés de 40 à 60 ans. Cette remarque ne concerne que quelques items du questionnaire. Chez les patients âgés de 70 à 80 ans, l'effectif était trop faible pour juger si une différence significative existe.

5°- ASSOCIATION ENTRE NATURE DE L'ANXIOLYTIQUE ET DUREE DE LA PRISE

Notre étude montre, comme celles de Lagnaoui et *al* et de Wu et *al*, qu'une consommation prolongée d'anxiolytiques augmente le risque de trouble de la mémoire : un score de Mac Nair supérieur à 15 est significativement plus fréquent après plus d'un an de consommation d'anxiolytiques.

En prenant en compte la nature des anxiolytiques consommés, on constate un score de Mac Nair supérieur à 15 plus fréquent avec oxazepam, lorazepam ou alprazolam, quelle que soit la durée de consommation ($p=0,0223$ pour une durée de moins d'un an, et $p=0,0004$ pour une durée de plus d'un an).

CONCLUSION

Nos résultats montrent que la survenue d'un trouble de mémoire est liée d'une part à la nature de l'anxiolytique et d'autre part à la durée de la prise d'anxiolytiques.

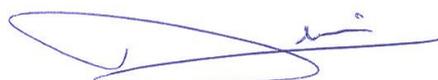
Une prise prolongée d'anxiolytiques supérieure à un an pourrait favoriser la survenue de troubles de mémoire.

Dans notre étude, certains anxiolytiques apparaissent plus à risque que d'autres, comme l'oxazepam, le lorazepam et l'alprazolam dont les demi-vies sont inférieures à 20 heures. Ce résultat est en contradiction avec les recommandations de l'HAS.

Notre étude montre également que la multiplication des prises d'anxiolytiques favoriserait la survenue d'un trouble de mémoire, indépendamment du sexe. Ces résultats vont dans le même sens que les données de la bibliographie.

En conséquence, il semble préférable de limiter la durée de prise d'anxiolytiques, et de prescrire des molécules telles que l'hydroxyzine et le bromazepam (demi-vie moins de 20 h) qui provoqueraient moins de troubles de mémoire ; il conviendrait aussi d'éviter de multiplier les prises quotidiennes en préférant une prise unique.

Le Président de la Thèse,



P. B. BONIN

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 10 DECEMBRE 2015

Le Doyen



P. F. HUET

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- M.Briot. Le bon usage des médicaments psychotropes, office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS), Rapport N° 3187, Paris, 500 P, Juin 2006.
- 2- Gasquet I *and al.* Psychotropic drug and mental psychiatric disorders in France , results of general population, ESEMED /MHEDEA 2000 epidemiological study, *Encephale*, 31: 195-2006, 2005.
- 3- Lecadet J *and al.* Médicaments psychotropes, consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine, données nationales 2000, *Rev Med Ass Maladie*, 34: 75-84, 2003.
- 4- Legrain M, Lecomte T. Psychotropic drug consumption in France and several European countries, *Bull Acad Nat Med*, 181: 1073-1084, 1997.
- 5- Fourrier A *and al.* Benzodiazepine use in an elderly community dwelling population, characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 57: 419-25, August 2001.
- 6- Améliorer la prescription des psychotropes, démarche participative de la HAS, disponible sur www.has-sante.fr, Octobre 2007
- 7- Association psychiatrique américaine. DSM-IV, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris. Masson.
- 8- Lagnaoui R, Begaud B, Moore N. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J. Clin. Epidemiol*, 55: 314-8, 2002.
- 9- Wu CS, Wang SC, Chang IS. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case - control study using claims data. *Am. J. Geriatric Psychiatry*, 17: 614-20, 2009.
- 10- Gallacher J, Elwood P, Peckering J. Benzodiazepine use and risk of dementia, evidence from the caerphilly Prospective Study, *J Epidemiol Community Health*. Oct 2011.
- 11- Barbeaux E, Tramonie E, Joubert S *et al.* Evaluation de la mémoire de reconnaissance visuelle, les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer. Marseille: Salal, p85-101, 2004.
- 12- Derouesne C, Alperovitch A, Boyer P. Performances cognitive objectives et plaints mnésiques. *Psycholmed* ; Paris, 24: 1075-85, 1992.
- 13- Lagnaoui R, Tournier M. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use, 38: 226-8, 2009.

- 14- Lapeyre-Mestre M, Bœuf-Cazou O. Rapport sur les médicaments et substances psychoactives en milieu du travail : analyse des facteurs de risques et de l'impact d'une exposition chronique, CEIP de Toulouse, 60p, 2011.
- 15- Eustache F, Desgranges B, Lalevée C. L'évaluation clinique de la mémoire. *Rev neurologique*, 154, 2S18-2D32, 1998.
- 16- Ergis AM, Gely-Nargeot MC, Van der Linden M. Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer. Marseille, Salal, 2004.
- 17- Desgranges B, Eustache F. Evaluation classique de la mémoire épisodique. Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques. Marseille, Salal, p123-40, 2003.
- 18- Sécurité d'emploi des benzodiazépines et produits apparentés. *Afssaps* 2001. Consulté le 10/09/2014, Disponible sur www.afssaps.fr/infos-de-securite.
- 19- Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. *HAS*. Consulté le 15/09/2014, Disponible sur www.has-sante.fr., Octobre 2007.
- 20- Richard D. Le moniteur des pharmacies, Numéro 209, disponible sur : www.lemoniteurdespharmacies.fr., Mai 2014.
- 21- Anthierenss S, Boone B, Burton J. Manuel d'aide aux pharmaciens, Compagne fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazépines. Faculté de médecine de Bruxelles, avril 2006.
- 22- Heather Ashtom C. Les benzodiazépines, comment agissent-elles et comment s'en servir ? Newcastle University, *The Institute of Neuroscience*. FRCP, 2002.
- 23- Leclerq M, Zimmermann P. L'évaluation des fonctions attentionnelles. *Traité de neuropsychologie clinique*, tome 1. Marseille, Salal, p95-114, 2000.
- 24- Briot M. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS). *Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes*. Juin 2006.
- 25- Beaulieu P. Mécanisme d'action des benzodiazépines, Département d'anesthésiologie et de pharmacologie, Faculté de Médecine de Montréal, Année 2006.
- 26- Sellal F. L'action amnésiante des benzodiazépines chez l'homme. *Médecine / science*, 11: 1519-23, Faculté de Médecine de Strasbourg, 1995.
- 27- Piolino P, Desgranges B, Eustache F. La mémoire autobiographique ; *Théorie et pratique*. Marseille, Salal, 2000.
- 28- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Lettre aux prescripteurs ; Les troubles de comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés. Paris, AFSSAPS, 2001.

- 29- Derouesné C, Lacomblez L. Sémiologie des troubles de la mémoire, *EMC*, Elsevier Masson, Faculté de Médecine Paris VI, 2007.
- 30- Samson D. La mémoire sémantique, modèles et évaluation. Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques. Marseille, Salal. p169-93, 2003.
- 31- Tulving E. Episodic and semantic distinction. Donald Son, W editor. *The organization of memory*. New york, Academie press ; 1972.
- 32- Eurran HV, Collins R. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice : effect cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol. Med.*, 33: (1223-37), 2003.
- 33- O'Brien CP. Benzodiazepines use, abuse and dependence. *J. Clin. Psychiatry*. 66: (28-33), 2005.
- 34- Assal F, Schneider A. Actualités dans le domaine des troubles cognitifs. Service de Neurologie, Département de Neurosciences, HUG, Genève, Année 2009.
- 35- Lecadet J, Bidal P. Médicaments psychotropes. Consommation et pratiques de prescription en France Métropolitaine. *Rev. Med. Assur. Mal*. 34 (75-84), 2003.
- 36- Thomas Anterion C. Comment j'examine la mémoire antérograde. *Rev. Neural.*, 158 : 853-5, 2002.
- 37- Weschler D. Echelle clinique de mémoire. Paris, centre de psychologie appliquée, 2001.
- 38- Mac Nair DM, Kahn RJ. Self assessment of cognitive deficits. Croock T editor. *Assessment in geriatric psychopharmacology*, New Canada, p137-43, 1983.
- 39- Flament J-Y. Questionnaire de Mac Nair tests d'évaluation, Juin 2015.
- 40- PoitriAUD J, Israel I, Barrère H. Version Française de l'échelle de difficultés cognitives de Mac Nair et Kahn. De la plainte mnésique à la maladie d'Alzheimer. Marseille, Salal. p159-68, 1999.
- 41- Seron X, Van der Linden M. Traité de neuropsychologie clinique, tome 1, Marseille, Salal, p494, 2000.
- 42- Thomas Anterion C. Mémoire dans le passé dans la maladie d'Alzheimer. Neuropsychologie clinique des démences : évaluation et prise en charge. Marseille, Salal, p199-211, 1995.
- 43- Signoret JL. Batterie déficience mnésique, Paris, Fondation Ipsen, Amsterdam, *Elsevier*, 1991.

- 44- Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez les personnes âgées. 2008.
- 45- Desplanques – Leperre A, Legrain S. Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, *Rev. Prat. MG*, 20 : (720-721), 2006.
- 46- Panphile-Gervais, Nkogho Mengue. Impact de la dépendance aux benzodiazépines sur l'utilisation des services de santé : étude sur la santé des aînés. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie de vieillissement*, Volume 11, Québec, Canada, septembre 2013.

Annexe

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Je, soussigné

Prénom et Nom :

Né(e) le :

Adresse :

.....

accepte de participer à la recherche conduite par Abdelkader DEROUICHE dans le cadre de sa thèse de médecine générale, intitulée :

J'ai lu la note d'information réservée au patient.

J'ai bien pris connaissance de l'objectif des modalités et de la durée de la recherche.

Les conditions de sa réalisation m'ont été clairement expliquées par Abdelkader DEROUICHE.

Je connais la possibilité qui m'est réservée à tout moment d'interrompre ma participation, sans en fournir la raison et sans que cela ne porte atteinte aux soins qui continueront à être prodigués à ma personne et à l'accompagnement qui continuera de m'être proposé.

J'ai compris que les données de cette recherche seront rendues anonymes. J'autorise la publication de ces données (éléments concernant la prise en charge et éléments recueillis au cours des entretiens) rendues anonymes. J'ai compris que des entretiens seront menés auprès des professionnels.

J'ai bien noté que je peux demander à être informé des résultats de cette recherche.

J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant entre la lecture de la note d'information et la signature du présent consentement.

Un exemplaire de consentement me sera remis après signature.

Fait à, le

Signature du patient

signature du doctorant

TITRE DE LA THESE : Anxiolytiques et troubles de la mémoire dans la pratique quotidienne

AUTEUR : Abdelkader DEROUICHE

RESUME :

Les Français font partie des plus grands consommateurs d'anxiolytiques en Europe. Un cinquième de la population française a consommé au moins une fois un anxiolytique ou apparenté. Les anxiolytiques agissent directement sur le système nerveux central ; ces molécules possèdent toutes des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anti convulsivantes. Leur consommation à long terme provoque une accoutumance, une dépendance et un syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal de l'anxiolytique.

Les anxiolytiques sont incriminés dans la survenue de troubles de la mémoire, d'une baisse de la vigilance et d'une altération des fonctions psychomotrices, à des niveaux différents en fonction de leurs structures chimiques.

Notre étude compare plusieurs anxiolytiques à propos de leur impact sur la mémoire dans une population âgée de 40 à 80 ans.

Nous cherchons à identifier les éléments favorisant les troubles de mémoire dans cette population prenant des anxiolytiques, dans un but d'aider les professionnels de santé pour une prescription optimale des anxiolytiques.

MOTS-CLES :

ANXIOLYTIQUES – PHARMACOCINETIQUE – PRESCRIPTION – BENZODIAZEPINE –TROUBLE DE MEMOIRE.