



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2014

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 26 mai 2014, sur un sujet dédié à :

IATROGENIE ET MEMOIRES de la physiologie à l'événement indésirable

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Audrey BRAULT**
née le 25 octobre 1984 à Thionville (57)

Membres du Jury

Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy

Juges : M. Gabriel TROCKLE, Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy
Mme Anne MAHEUT-BOSSER, Médecin gériatre - CHU Nancy, professeur associé à la faculté de pharmacie de Nancy
M. Guillaume BARTOIS, Pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDIAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU *

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI ☒	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND ☒	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAILOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✎ En attente de nomination

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A Monsieur Stéphane GIBAUD

Pharmacien, Maître de conférence à la faculté de pharmacie de Nancy.

Pour l'enseignement que vous m'avez dispensé au cours de mes études.

Pour me faire l'honneur de vous intéresser à ce travail de thèse et avoir accepté d'en présider la soutenance.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur Gabriel TROCKLÉ

Pharmacien, Maître de conférence à la faculté de pharmacie de Nancy.

Pour l'enseignement que vous m'avez dispensé au cours de mes études. Vous avez éveillé ma curiosité sur la problématique qui nous concerne aujourd'hui.

Pour vos conseils et votre soutien. Pour me faire l'honneur de juger mon travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame Anne MAHEUT-BOSSER

Médecin gériatre, Professeur associé à la faculté de pharmacie de Nancy.

Pour l'enseignement que vous m'avez dispensé au cours de mes études.

Pour vos précieux conseils, votre disponibilité, votre investissement, votre gentillesse, pour chaque parole rassurante. Pour me faire l'honneur de juger mon travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Guillaume BARTOIS

Pharmacien d'officine.

Pour votre soutien, vos conseils, votre temps. Pour me faire l'honneur de juger mon travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma sincère amitié.

A mon père

Pour tout ce que tu as fait pour moi, pour tout ce que tu m'a transmis, pour tout tes conseils. Pour m'avoir permis de grandir entourée de tant d'attention, de soutien, de réconfort et d'affection. Je n'aurais pas assez d'une vie pour te témoigner toute ma gratitude.

A mes soeurs

Pour notre complicité, nos délires. Pour votre affection, votre soutien tout au long de ces années. Vous êtes ma force, ma richesse.

A ma Chulie

Pour tant de choses... Pour avoir été si présente et si réconfortante en tant d'occasions. Pour ce lien si précieux qui nous lie. Tu es de ma famille.

A Guillaume, mon ami

Pour ton soutien, ton aide, ton amitié, ta présence à mes côtés. Pour chaque moment partagé depuis de nombreuses années maintenant. Qu'il en soit ainsi encore longtemps.

A Laurent

Pour ta patience et ton soutien tout au long de ce travail. Pour ton aide et le temps consacré à la relecture. Pour ton affection et ta présence à mes côtés.

A toute l'équipe de la pharmacie Collinet

A M. et Mme Collinet, pour votre soutien et votre confiance depuis ces quelques années.

A ma belle Hélène, Julie, Charlène. Merci pour votre soutien, votre affection, pour ces beaux moments de complicité.

A mes amis

A Aloux, Thibaut, Ju, Mélissa, Virginie, Manue, Virgile, Neil, pour leur soutien en des temps difficiles et pour les nombreux bons moments.

A Alma, ma mère de cœur, qui m'a guidée lorsque j'étais perdue.

A ceux que je ne nomme pas ici mais pour qui j'ai une pensée particulière.

A ma mère

Que ma mémoire garde précieusement les souvenirs dans lesquelles je peux te voir sourire.

Table des matières

Introduction	10
1 Organisation fonctionnelle de la mémoire	12
1.1 Historique	13
1.2 L'encodage	16
1.3 Hypothèses structurales de l'organisation de la mémoire	18
1.3.1 Modèle modal d'Atkinson et Shiffrin (1968)	18
1.3.1.1 La mémoire sensorielle	19
1.3.1.2 La mémoire à court terme	20
1.3.1.3 La mémoire à long terme	20
1.3.1.4 Controverses suscitées par le modèle modal	21
1.3.2 Modèle de Baddeley et Hitch (1974)	21
1.3.2.1 La boucle phonologique	22
1.3.2.2 Le calepin visuo-spatial	23
1.3.2.3 Le buffer épisodique	24
1.3.2.4 L'administrateur central	24
1.3.3 Modèle attentionnel de Shallice et Norman (1986)	25
1.3.4 Modèle par emboîtement de mémoires à long terme de Tulving	27
1.3.4.1 Le modèle monohiérarchique (1972)	27
1.3.4.2 Le modèle SPI (1995)	27
1.3.5 Modèle en parallèle de mémoires à long terme de Cohen et Squire (1980)	29
1.3.6 Modèle MNESIS d'Eustache et Desgranges (2003)	30
1.4 Modèle connexionniste ou approche du traitement en parallèle réparti (1986)	31
1.5 Cas particuliers d'amnésie	32
1.6 Conclusion	33
2 Bases anatomiques et physiologiques de la mémoire	34
2.1 Anatomie	34
2.2 Physiologie	36

2.2.1 La synapse.....	37
2.2.1.1 Les synapses électriques.....	38
2.2.1.2 Les synapses chimiques.....	38
2.2.2 Les neurotransmetteurs.....	39
2.2.3 Les récepteurs canaux.....	40
2.2.4 Les récepteurs métabotropes.....	41
2.2.5 Intégration des signaux.....	41
3 Mécanismes neuronaux de la mémoire.....	42
3.1 Introduction.....	42
3.2 Plasticité synaptique chez les invertébrés.....	43
3.3 Plasticité synaptique chez les vertébrés.....	46
3.3.1 Potentialisation synaptique à long terme au niveau de l'hippocampe.....	46
3.3.2 Dépression synaptique à long terme.....	48
3.4 Mécanismes moléculaires de la potentialisation à long terme.....	50
3.4.1 Augmentation de la libération de neurotransmetteurs.....	50
3.4.2 Activation et inhibition de gènes.....	51
3.4.3 Spécificité synaptique de la potentialisation à long terme.....	52
4 Vieillesse physiologique et pathologies de la mémoire.....	53
4.1 Vieillesse physiologique.....	53
4.1.1 Modifications anatomiques.....	54
4.1.1.1 Perte neuronale.....	54
4.1.1.2 Lésions neurofibrillaires.....	55
4.1.1.3 Plaques bêta-amyloïdes.....	56
4.1.2 Retentissement cognitif.....	57
4.2 Pathologies de la mémoire.....	58
5 Iatrogénie médicamenteuse des troubles de la mémoire.....	60
5.1 Introduction.....	60
5.2 Identification des patients à risque iatrogène.....	61
5.3 Psychotropes.....	62
5.3.1 Benzodiazépines.....	62

5.3.1.1 Introduction.....	62
5.3.1.2 État des lieux.....	63
5.3.1.3 Mécanisme d'action.....	64
5.3.1.4 Risque cognitif.....	66
5.3.1.5 Risque particulier chez le sujet âgé.....	69
5.3.1.6 Rappel des recommandations sur le bon usage des benzodiazépines.....	70
5.3.2 Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines.....	72
5.3.2.1 Introduction.....	73
5.3.2.2 État des lieux.....	73
5.3.2.3 Mécanisme d'action.....	74
5.3.2.4 Risque cognitif.....	76
5.3.2.5 Risque particulier chez le sujet âgé.....	77
5.3.3 Neuroleptiques.....	78
5.3.3.1 Introduction.....	78
5.3.3.2 Mécanismes d'action.....	78
5.3.3.3 Risque particulier chez le sujet âgé.....	82
5.3.3.4 Rappel des règles de prescription des neuroleptiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée.....	83
5.4 Anticholinergiques.....	85
5.4.1 Acétylcholine et système nerveux central.....	85
5.4.1.1 Anatomie.....	85
5.4.1.2 Acétylcholine et traitement de l'information.....	86
5.4.1.3 Acétylcholine et modifications de l'électroencéphalogramme.....	88
5.4.1.4 Acétylcholine et troubles de la mémoire.....	88
5.4.2 Anticholinergiques en thérapeutique.....	89
5.5 Antiépileptiques.....	92
5.5.1 Mécanismes d'action.....	93
5.5.2 Antiépileptiques et mémoire.....	95
5.5.3 Antiépileptiques et exposition fœtale.....	97
5.5.4 Antiépileptiques et patient âgé.....	98
5.6 Antidépresseurs.....	98

5.6.1 Classes d'antidépresseurs.....	98
5.6.2 État des lieux.....	99
5.6.3 Mécanismes d'action.....	100
5.6.4 Conclusion.....	101
5.7 Anti-inflammatoires.....	102
5.7.1 Anti-inflammatoires stéroïdiens.....	102
5.7.1.1 Généralités.....	102
5.7.1.2 Anti-inflammatoires stéroïdiens et mémoire.....	103
5.7.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	104
5.7.2.1 Généralités.....	104
5.7.2.2 AINS et mémoire.....	104
5.8 Antalgiques	107
5.9 Statines.....	108
5.10 Conclusion.....	109
Conclusion.....	110
Annexes.....	113
Bibliographie.....	117

Table des illustrations

Figure n°1 : Schéma du modèle modal d'Atkinson et Shiffrin, d'après [14].	19
Figure n°2 : Schéma du modèle de mémoire de travail de Baddeley, d'après [16].	22
Figure n°3 : Schéma de la boucle phonologique, d'après [15].	23
Figure n°4 : Schéma du modèle SPI de Tulving, d'après [299].	28
Figure n°5 : Schéma du modèle en parallèle de mémoires à long terme, d'après Cohen et Squire [57].	29
Figure n°6 : Schéma du modèle MNESIS, d'après [90])	31
Figure n°7 : Lobes cérébraux, d'après http://neuroconso.com/le-cerveau/ ; en ligne le 04/05/12.	34
Figure n°8 :Le système limbique, d'après http://www.neuromedia.ca/fr/sante/cerveau15.a.sp ; en ligne le 04/05/12.	35
Figure n°9 : Architecture neuronale, d'après http://laurenceallard.wordpress.com/ ; en ligne le 04/05/12.	37
Figure n°10 : Synapse, d'après Graham Johnson, Graham Johnson Medical Media.	39
Figure n°11 : Aplysia californica, d'après http://www.seaslugforum.net/find/9299 ; en ligne le 12/05/12.	44
Figure n°12 : Schéma du réflexe de retrait de la branchie de l'aplysie, d'après [284].	44
Figure n°13 : Schéma de l'hippocampe du rat, d'après http://memoireltp.wordpress.com/presentation-de-la-memoire/ ; en ligne le 06/02/13.	47
Figure n°14 : Schéma des afférences reçues par les cellules de Purkinje du cervelet, d'après [231].	49

Figure n°15 : Structure chimique générale des benzodiazépines (CAS : 2898-08-0), d'après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ ; en ligne le 11/11/13.	63
Figure n°16 : Schéma de l'isoforme la plus fréquente du récepteur GABAA : $\alpha 1\beta 2\gamma 2$. Pentamère formant un canal ionique central, d'après [276].	65
Figure n°17 : Structure chimique du zolpidem (CAS : 82626-48-0), d'après http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/z103?lang=fr&region=FR ; en ligne le 10/02/2014.	74
Figure n°18 : Structure chimique du zopiclone (CAS : 43200-80-2), d'après http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/z4900?lang=fr&region=FR ; en ligne, le 10/02/2014.	75
Figure n°19 : Schéma des voies cholinergiques centrales, d'après [207].	86
Figure n°20 : Synthèse des effets modulateurs de l'ACh sur les circuits corticaux dynamiques, d'après [207].	87

Index des tables

Tableau 1 : Récapitulatif des principales étiologies des troubles de la mémoire, d'après [135] et [166].	58
Tableau 2 : Demi-vies et élimination des principales benzodiazépines, d'après les résumés des caractéristiques des produits et [264].....	72
Tableau 3 : Principaux neuroleptiques utilisés en thérapeutique en France et leur potentiel anticholinergique, d'après [98], [126], [146], [200].....	81
Tableau 4 : Échelle ADS des médicaments anticholinergiques, d'après [191].....	91
Tableau 5 : Mécanismes d'action suggérés des antiépileptiques, d'après [118], [161].....	94
Tableau 6 : Activité anticholinergique (AA) potentielle in vitro de différents antidépresseurs utilisés chez les sujets âgés, d'après [54].....	100
Tableau 7 : Sélectivité COX2/COX1 des principaux AINS utilisés en France, d'après [94].....	106

Table des abréviations

AA : Activité anticholinergique

ACh : Acétylcholine

ADAPT : *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (devenue ANSM le 1^{er} mai 2012)

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AMPA : Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (devenue HAS en juillet 2005)

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATP : Adénosine triphosphate

BDB : Bande diagonale de Broca

BDNF : *Brain-derived neurotrophic factor*

BZD : Benzodiazépine

CI50 : Concentration inhibitrice 50 ; concentration de l'inhibiteur causant 50% d'inhibition

COX : Cyclo-oxygénase

CRE : *cAMP responsive element*

CREB : *cAMP responsive element binding protein*

CYP : Cytochrome P450

DAG : Diacylglycérol

DLT : Dépression à long terme

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

ERK : *Extracellular signal-regulated kinase*

GABA : *Gamma-aminobutyric acid* / acide gamma amino-butyrique

HAB : Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines

HAS : Haute Autorité de Santé

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRSNa : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

KAR : *Killer-activating receptor*

MAPK : *Mitogen-activated protein kinase*

mGLU : *Metabotropic glutamate*

MNESIS : Modèle néo-structural inter-systémique

NBM : Noyau basal de Meynert

NLD : Noyau tegmental latéro-dorsal

NMDA : N-méthyl D-aspartate

NO : Monoxyde d'azote

NPP : Noyau pédonculopontin

NSM : Noyau septal médian

PAQUID : Personnes âgées QUID

PKA : Protéine kinase A

PG : Prostaglandine

PLT : Potentialisation à long terme

SAS : Système attentionnel superviseur

SPI : *Serial parallel independant*

TAU : *Tubulin associated unit*

TPR : Traitement en parallèle réparti

Introduction

« Dans l'opinion populaire, la mémoire est un processus psychologique des plus inaccessible, un des secrets les mieux étroitement gardés de la nature » (John B. Watson, 1926).

La mémoire est un sujet qui attire de nombreux penseurs depuis l'antiquité. Depuis plusieurs décennies cependant, elle bénéficie d'une attention particulière de la part des psychologues, qui en étudient la structure et le fonctionnement. Les progrès de la recherche expérimentale et des sciences cognitives dans ce domaine révèlent qu'il est difficile de donner une définition unique de la mémoire et que notre compréhension de celle-ci requiert une approche pluridisciplinaire alliant philosophie, psychologie, neurologie et pharmacologie.

La prise en charge des troubles de la mémoire est un enjeu de santé publique qui prend de plus en plus d'ampleur avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des démences. La mise en place en 2008 du plan Alzheimer témoigne du poids économique et social de ce problème, ainsi que de la nécessité de soutenir la recherche dans sa quête de réponses. A l'heure actuelle, les investigations, bien que nombreuses, n'ont pas encore permis de lever tous les mystères que recèle la mémoire humaine.

La mémoire est en effet complexe, et il existe de ce fait plusieurs façons d'observer son fonctionnement. Dans ce travail, nous avons choisi de nous concentrer d'une part sur l'aspect structural de la mémoire en décrivant différentes hypothèses d'organisation fonctionnelle, approche qui permet d'évaluer l'impact clinique d'un trouble de la mémoire à l'aide de tests psychométriques. D'autre part, nous avons abordé son aspect biologique et neuronal, afin d'identifier les molécules et récepteurs qui jouent un rôle déterminant dans les circuits neuronaux de la mémoire et par la même occasion les mécanismes pharmacologiques des effets iatrogènes mnésiques de certains médicaments.

Nous avons ensuite tenté de faire une revue de la littérature concernant ces effets indésirables mnésiques en fonction des classes de médicaments les plus fréquemment mises en cause. Nous avons essayé d'évaluer la probabilité de leur survenue et d'en décrire les mécanismes supposés lorsque les connaissances sur le sujet le permettaient. Enfin, nous nous sommes intéressés à l'implication de certains médicaments dans la pathogénie des troubles de la mémoire et avons cherché un axe d'amélioration de l'usage de ces molécules.

1 Organisation fonctionnelle de la mémoire

La mémoire intervient dans de nombreuses fonctions cognitives telles que la perception, la résolution de problèmes, la compréhension ou encore la planification d'actions. Elle intervient dans tout comportement intelligent, notamment à travers la notion d'expérience, et est également indissociable du sentiment d'identité.

La mémoire comporte deux aspects fondamentaux, qui interviennent de façon concomitante : le phénomène de mémorisation d'une part, modulé par une composante pharmacologique (récepteurs, neuromédiateurs...), et la composante psychique d'autre part (volonté, concentration, émotion).

Le processus de mémorisation comprend trois phases : l'apprentissage, le stockage et la restitution. L'apprentissage, ou encore encodage, est la phase d'acquisition de nouvelles informations ; le stockage correspond à la conservation de celles-ci ; enfin, la restitution est la phase de remémoration des données.

De nombreux auteurs ont élaboré des hypothèses sur les modalités de conservation des connaissances, tentant de découvrir si le stockage d'information respectait ou non une organisation ou une hiérarchie particulière et quelles transformations cérébrales rendaient possible ce curieux phénomène. Certaines de ces hypothèses, parmi les plus documentées, sont développées dans les chapitres suivants. [241]

1.1 Historique

La communauté scientifique commence à se pencher sur la question de la mémoire vers la fin du XIX^{ème} siècle. Plusieurs approches très différentes émergent, chacune apportant de nouvelles voies de réflexion aux autres. L'approche de la psychologie expérimentale par exemple s'appuie sur des tests psychométriques ; ceux-ci permettent d'évaluer les capacités et performances mnésiques chez un sujet sain par le biais de tâches précises, ainsi que d'identifier les facteurs influençant l'apprentissage. L'approche physiopathologique tente quant à elle de décrypter le fonctionnement de la mémoire en étudiant ses dysfonctionnements. L'étude approfondie de certains cas spectaculaires d'amnésie et les progrès de l'imagerie cérébrale jouent également un rôle déterminant dans la compréhension de l'organisation de la mémoire. A mesure des découvertes, plusieurs systèmes mnésiques sont ainsi identifiés, décrits et précisés.

Certains grands noms sont incontournables lorsque l'on évoque les premiers pas de la recherche sur la mémoire :

- **Hermann Ebbinghaus** (1850-1909)

Ce psychologue allemand est souvent identifié comme étant le premier homme à avoir étudié la mémoire de façon scientifique. Avant lui, la mémoire avait certes été beaucoup étudiée, mais uniquement d'un point de vue philosophique. Ebbinghaus est le premier à mettre en place des paradigmes expérimentaux pour l'étude de la mémoire : il met au point une méthode permettant d'éliminer toute interprétation de sens qui viendrait fausser l'apprentissage strict d'un élément vu pour la première fois [86]. Ses expériences, publiées en 1885, servent de point de départ à l'approche psychométrique de la mémoire [86]. [209]

Hermann Ebbinghaus est par ailleurs le précurseur de la distinction entre **mémoire implicite** et **mémoire explicite**.

- **Francis Eugène Nipher** (1847-1926)

Physicien américain, Francis Eugène Nipher publie en 1876 un article dans lequel une notion toute nouvelle est abordée : il remarque que lorsqu'un groupe de sujets doit mémoriser une liste d'items, leur rétention est influencée par la position des items dans la liste [210]. Nipher décrit donc pour la première fois **l'effet de position sérielle**, confirmé un siècle plus tard par les travaux de Stigler [286].

- **William James** (1842-1910)

Physiologiste et philosophe américain, William James fonde en 1873 aux États-Unis l'un des premiers laboratoires de psychologie expérimentale. Sa notoriété dépassera rapidement les frontières américaines avec la publication en 1890 d'un ouvrage, *Principles of psychology* [143], qui inspirera non seulement de nombreux courants de pensée tels que le behaviorisme ou le cognitivisme, mais également les neurosciences. William James décrit déjà la mémoire comme ayant deux composantes : une **mémoire primaire**, qui constitue selon lui « le sens du temps » ou la perception du temps, et une **mémoire secondaire** ou mémoire véritable, qu'il nomme mémoire reproductrice en référence au rappel. Cette conception bi-modale sera à la base du modèle de mémoire que proposeront Atkinson et Shiffrin près de 80 ans plus tard. [85]

- **Théodule Ribot** (1839-1916)

Philosophe et psychologue français, considéré comme le fondateur de la psychologie en France, Théodule Ribot est le premier psychologue à accéder à une chaire au Collège de France (1888). Il participe avec Henry Beaunis à la création en 1889 du premier laboratoire de psychologie expérimentale de France, à la Sorbonne. [208]

L'étude de l'amnésie progressive conduit Théodule Ribot à formuler une **loi de régression de la mémoire**, loi qui portera son nom.

Loi de Ribot (énoncée en 1881 et rééditée en 2005) [234] :

« En nous montrant comment la mémoire se désorganise, elle nous apprend comment elle est organisée ». (Théodule Ribot)

La loi de Ribot, ou loi de régression, décrit l'évolution de la perte mnésique. Elle est fondée sur quatre observations fondamentales :

- le nouveau meurt en premier ;
- les souvenirs personnels s'effacent en descendant vers le passé, ceux de l'enfance s'effaçant en dernier ;
- les souvenirs affectifs s'éteignent plus difficilement que les souvenirs intellectuels ;
- les automatismes moteurs résistent le plus longtemps.

Les souvenirs les plus récents étant moins solides que les souvenirs anciens, « la destruction progressive de la mémoire suit donc une marche logique, une loi. Elle descend progressivement de l'instable au stable. Elle commence par les faits récents ».

Grâce à ses observations, Théodule Ribot entrevoit également une différence entre mémoire sémantique et mémoire épisodique : « la mémoire des sentiments s'efface plus tard que celle des idées ». Ce concept servira de fondement au modèle de mémoire que développera Tulving. [234]

- **Miller, Galanter et Pribram (1960)**

Les travaux de Miller, Galanter et Pribram contribuent à un changement radical dans l'étude de la mémoire, connu sous le nom de **révolution cognitive**. Ces chercheurs conçoivent un modèle de cognition d'un nouveau genre, basé sur une métaphore cybernétique de la mémoire. S'inspirant du fonctionnement de la mémoire d'un ordinateur, ils décrivent chez l'Homme une tendance naturelle à faire des associations ; plus ces associations sont riches, plus il est facile de les rappeler. Miller, Galanter et Pribram introduisent pour la première fois la notion d'**encodage**. [197]

Miller est par ailleurs l'auteur de la théorie du « **nombre magique sept** » (*The magical number seven* [196]). Cette théorie établit les limites du traitement d'informations simultanées à sept plus ou moins deux éléments en moyenne. Dans ce même article, Miller introduit le concept de **mémoire à court terme** et notamment de mémoire de travail.

- **Benton Underwood** (*Attributes of memory*, 1969)

Psychologue américain, Benton Underwood prend part à la révolution cognitive avec ses travaux sur l'apprentissage et la mémoire verbale et tout particulièrement avec ses expériences de fausses reconnaissances. [302], [301]

Ainsi, il observe que lors du rappel, un mot sera plus souvent faussement reconnu sur une seconde liste si il appartient à la même catégorie qu'un mot de la liste à mémoriser (par exemple, citer la fraise comme faisant partie de la première liste alors qu'il s'agissait d'une framboise ; les deux items sont des fruits et sont rouges) [114]. Underwood en déduit que toute information vouée à être mémorisée subit des manipulations lors de l'étape d'encodage. [302], [301]

1.2 L'encodage

L'encodage est le processus par lequel une information est mise en mémoire. Il s'agit d'un ensemble de phénomènes complexes, conscients et/ou inconscients, qui aboutissent à « l'étiquetage » d'un souvenir. L'encodage permet de rattacher à l'objet de la mémorisation quantité d'informations, qu'elles soient sensorielles (visuelles, auditives, olfactives...) ou temporo-spatiales. Chaque information contribue à former une trace mnésique sous forme de représentation mentale. L'état affectif et la capacité d'attention jouent un rôle majeur lors de cette étape.

L'encodage est également l'étape qui permet d'organiser les informations de façon logique et de créer des associations d'idées : on parle de **processus de catégorisation**. L'utilisation de moyens mnémotechniques est une façon de forcer l'encodage.

La qualité de l'encodage dépend de plusieurs variables :

- **La profondeur de traitement** : l'analyse du sens d'un mot au moment de son apprentissage facilite sa rétention. De plus, les performances mnésiques sont améliorées lorsque le mot cible est compatible avec la mémoire sémantique déjà existante. « Par conséquent, un stimulus qui n'est ni familier ni significatif ne peut, la première fois qu'il est perçu, être traité profondément » [109]. [63]

- **L'effet de génération** : les performances mnésiques sont meilleures lorsque les éléments à mémoriser sont générés par le sujet lui-même plutôt que lorsqu'ils sont apportés par une source extérieure (par exemple, le résultat d'une opération mathématique est mieux mémorisé par le sujet quand celui-ci réalise l'opération lui-même que quand il lit simplement la réponse). [142], [288]

- **L'effet de répétition** : les performances mnésiques sont améliorées par la répétition. Ceci est d'autant plus vrai lorsque les répétitions sont espacées soit par un délai de temps [113], soit par une autre tâche. [69]

- **La nature de la stimulation** : la présentation visuelle d'une même information est plus efficace pour son rappel ultérieur que sa présentation écrite ; on parle de « supériorité de l'image » [219]. Cette observation a été confirmée par de nombreuses études [111], [218], [219]. La présentation orale d'un mot permet également un meilleur rappel que sa présentation écrite. L'effet de répétition tend toutefois à inverser le phénomène : après plusieurs répétitions espacées, les mots sont mieux rappelés que les images [169].

- **Le transfert approprié** : les performances mnésiques sont meilleures lorsque les conditions de rappel sont semblables aux conditions d'encodage [202]. L'environnement (par exemple le lieu ou l'humeur) joue un rôle facilitateur dans le stockage des informations en mémoire à long terme en fournissant des indices utiles lors de la récupération [87], [88], [107], [168].

L'encodage est donc un phénomène complexe qui suscite encore de nombreuses interrogations. Cette étape, essentielle et primordiale aux processus de mémorisation, a pour but de permettre la restitution ultérieure de l'élément mémorisé. Entre le moment de l'encodage et celui de la restitution, l'information est stockée plus ou moins provisoirement et fidèlement. Une altération de la phase d'encodage se manifeste par des troubles du rappel libre : l'information est difficilement rappelée spontanément mais aisément retrouvée à l'aide d'un indice.

1.3 Hypothèses structurales de l'organisation de la mémoire

Le développement de la psychologie cognitive fait surgir différentes hypothèses tentant d'expliquer les étapes de la mémorisation ainsi que les différents types de mémoire.

A partir des années 1960, le concept de mémoire comme un système unitaire est peu à peu abandonné en faveur de modèles à plusieurs compartiments, tenant notamment compte de l'observation de différents cas d'amnésie. Nous verrons que si les modèles d'organisation de la mémoire sont nombreux, ils ne sont pas nécessairement en contradiction les uns avec les autres, et qu'il existe de multiples formes de mémoire.

1.3.1 Modèle modal d'Atkinson et Shiffrin (1968)

Le modèle que proposent Atkinson et Shiffrin en 1968 organise la mémoire en trois modules selon un schéma séquentiel : l'information transite ainsi de la mémoire sensorielle vers la mémoire à court terme, puis vers la mémoire à long terme [14]. Ce découpage de la mémoire, bien que simpliste, constitue une base de réflexion encore largement utilisée de nos jours en psychologie cognitive.

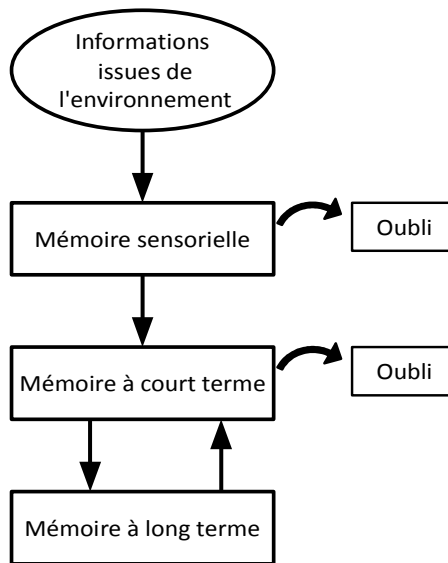


Figure n°1 : Schéma du modèle modal d'Atkinson et Shiffrin, d'après [14].

1.3.1.1 La mémoire sensorielle

Le registre sensoriel enregistre les informations issues de nos sens et donc de l'environnement. Il possède une grande capacité de stockage, mais s'efface très rapidement (au bout de 300 à 500 millisecondes) [282]. Selon Atkinson et Shiffrin, l'information brute proviendrait du registre sensoriel et serait ensuite transférée vers la mémoire à court terme.

On parle de **mémoire échoïque** pour le domaine auditif et de **mémoire iconique** pour le domaine visuel [206]. Compte tenu de la difficulté de leur mise en œuvre, relativement peu d'expériences sont consacrées à l'étude des registres sensoriels tactiles, olfactifs et gustatifs [134]. [183]

1.3.1.2 La mémoire à court terme

De manière générale, le registre à court terme a une capacité de stockage (appelée **empan mnésique**) limitée en terme de volume (à 7 +/- 2 items) ainsi que dans le temps (quelques dizaines de secondes) [196]. C'est le siège du traitement actif de l'information, de l'encodage et de l'analyse. En mémoire à court terme, l'information est maintenue principalement sous forme phonologique pendant une durée limitée avant d'être transférée en mémoire à long terme ou d'être oubliée. Dans certains contextes, les informations peuvent également y être maintenues sous forme visuelle. C'est cette partie de la mémoire qui nous permet par exemple de retenir un numéro de téléphone le temps de le composer (lequel sera ensuite plus ou moins retenu ou oublié).

Dans le modèle modal d'Atkinson et Shiffrin, le codage en mémoire à court terme est verbal et toute information doit transiter par la mémoire à court terme afin de pouvoir accéder à la mémoire à long terme [14].

1.3.1.3 La mémoire à long terme

Atkinson et Shiffrin soutiennent que c'est la répétition d'une information qui lui ouvre le passage vers la mémoire à long terme. Plus il y a de répétitions, plus grandes sont les chances de transfert en mémoire à long terme. Selon leur modèle, la mémoire à long terme n'aurait pas de limite en terme de capacité ou de durée ; les informations y sont stockées sous forme sémantique, donc en relation avec leur sens. [183]

1.3.1.4 Controverses suscitées par le modèle modal

Les discussions au sujet de la validité du modèle d'Atkinson et Shiffrin portent le plus souvent sur la distinction entre mémoire à court terme et mémoire à long terme [17], [193], [283], [317]. Bien que le modèle soit largement valide sur le plan expérimental, il ne permet pas de rendre compte de toutes les observations qui sont faites dans le domaine de la mémoire.

Pour donner quelques exemples, les travaux de Postman [227] ou de Shulman [275] sont en contradiction avec l'hypothèse de la nature exclusivement acoustique de la mémoire à court terme et sémantique de la mémoire à long terme ; Talmi et al. quant à eux remettent en question l'influence de l'effet de répétition sur la mémorisation à long terme [289] ; enfin, le cas du patient K.F., atteint d'une amnésie sévère touchant sa mémoire à court terme, remet en cause l'organisation sérielle du modèle modal [273]. [183]

Ces lacunes et incohérences dans le modèle d'Atkinson et Shiffrin incitent la communauté scientifique à développer de nouvelles hypothèses qui, pour la plupart, conservent la dichotomie entre mémoire à court terme et mémoire à long terme.

1.3.2 Modèle de Baddeley et Hitch (1974)

En 1974, Baddeley et Hitch se concentrent sur l'étude de la mémoire à court terme [19]. Ils réalisent des séries d'expériences qui les mènent à penser que le concept de mémoire à court terme unitaire est un peu simpliste. Ils introduisent donc le concept de **mémoire de travail**, qu'ils décomposent en trois systèmes distincts : **la boucle phonologique**, **le calepin visuo-spatial** et **l'administrateur central**.

La boucle phonologique et le calepin visuo-spatial ont pour tâche de manipuler et maintenir temporairement des informations respectivement verbales et visuelles ; ces deux systèmes peuvent fonctionner indépendamment l'un de l'autre. L'administrateur central joue quant à lui le rôle de système de contrôle et de gestion attentionnelle des deux systèmes précédents.

Cette nouvelle conception de la mémoire à court terme sera très vite adoptée dans la sphère des sciences cognitives.

En 2000, Baddeley révisé le modèle et lui ajoute une quatrième composante, le *buffer* épisodique, qui rend compte de l'intervention de la mémoire à long terme dans certaines tâches traitées par la mémoire de travail [16].

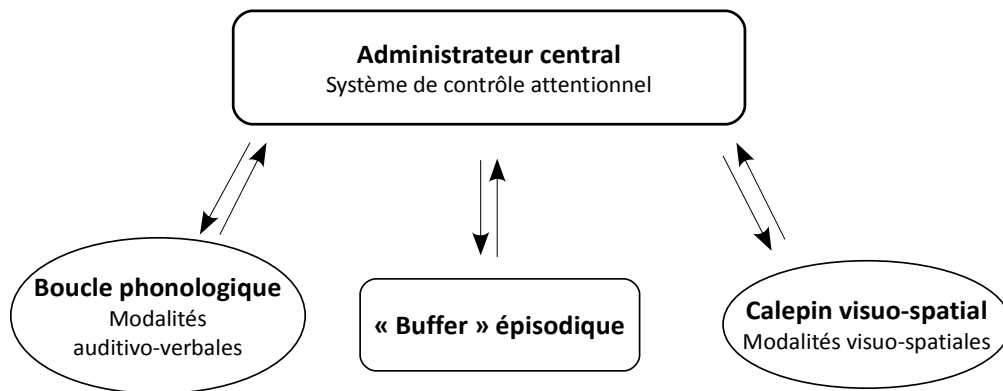


Figure n°2 : Schéma du modèle de mémoire de travail de Baddeley, d'après [16].

1.3.2.1 La boucle phonologique

Une information recueillie par le système auditif va être maintenue de façon temporaire dans le stock phonologique à court terme ; la capacité de stockage de celui-ci est limitée à environ deux secondes et sept plus ou moins deux éléments [196].

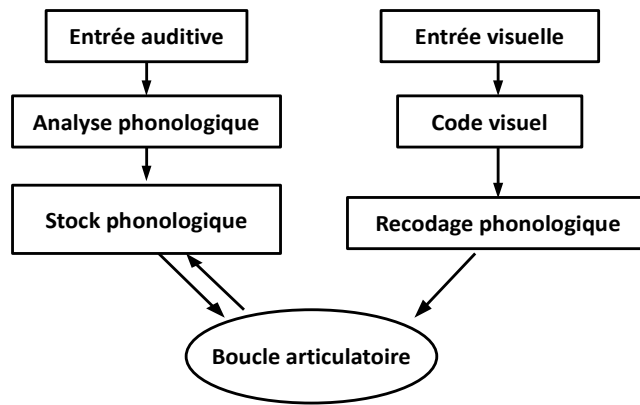


Figure n°3 : Schéma de la boucle phonologique, d'après [15].

Ensuite intervient la **boucle articulatoire**, dont le premier rôle est la répétition subvocale (répéter « dans sa tête ») qui va maintenir l'information active dans le stock phonologique pour une durée supérieure à deux secondes quand cela est nécessaire. Le deuxième rôle de cet entité est de transformer du matériel visuel en matériel verbal pour pouvoir le transférer vers le stock phonologique.

1.3.2.2 Le calepin visuo-spatial

En plus de son rôle de stockage à court terme d'informations visuo-spatiales, le calepin visuo-spatial sert avant tout à la formation et à la manipulation d'images mentales. Ce système comporterait (tout comme la boucle phonologique) un registre passif de stockage limité, mais également un processus de rafraîchissement [18].

1.3.2.3 Le *buffer* épisodique

Le *buffer* épisodique emmagasine des représentations rassemblant des informations visuelles, verbales et spatiales issues des autres modules de la mémoire à court terme avant de les associer avec des informations contenues en mémoire à long terme.

Grâce au *buffer*, des scènes ou événements complexes combinant plusieurs sources d'information peuvent être associés et manipulés en mémoire de travail. Notre capacité à repenser au passé, à planifier l'avenir ou à résoudre des problèmes est étroitement liée à la possibilité de former de telles représentations épisodiques. Le *buffer* nous permet également de profiter de nos expériences passées pour améliorer nos performances de raisonnement. [165]

1.3.2.4 L'administrateur central

L'administrateur central a un rôle déterminant dans les fonctions globales de la mémoire de travail. Il intègre, régule et synthétise (dans la limite de ses capacités) les informations issues de la boucle phonologique et du calepin visuo-spatial, ainsi que celles disponibles en mémoire à long terme. Il décide de l'attention à porter à un stimulus, planifie l'exécution d'une tâche et coordonne les trois systèmes esclaves.

L'administrateur central a ainsi trois grandes fonctions [19] :

- la coordination des performances en situation de double tâche. Exemple : conduire une voiture tout en discutant avec l'un des passagers ;

- la flexibilité mentale, permettant de passer d'une stratégie de récupération à une autre. Exemple : passer de la fluence orthographique (lister dans un temps donné des mots commençant par la lettre « B » par exemple) à la fluence sémantique (lister dans un temps donné des mots d'une même catégorie (couleurs, fruits...)) ;
- l'inhibition et l'attention sélective, qui permettent de prêter attention à un stimulus en particulier tout en inhibant l'effet distractif des stimuli non pertinents.

L'administrateur central de Baddeley et Hitch ressemble de par ses fonctions au système attentionnel de supervision de Shallice et Norman. Dans les deux cas, leur rôle correspond à ce qui est plus communément décrit sous le terme de fonctions exécutives.

F. Bernardin définira plus tard les fonctions exécutives comme « l'ensemble des processus sollicités dans la mise en place d'un comportement dirigé dans le but de permettre au sujet de faciliter son adaptation à des situations nouvelles ».

1.3.3 Modèle attentionnel de Shallice et Norman (1986)

Le modèle attentionnel a été développé afin d'expliquer notre capacité à réaliser un grand nombre d'activités de façon automatique (sans réellement y prêter attention), alors que dans certaines situations (inattendues ou dangereuses), nous concentrons notre attention de façon volontaire. Cette capacité de concentration serait due, selon Shallice et Norman, au **Système Attentionnel Superviseur (SAS)** [211].

Le contrôle de notre comportement s'effectuerait ainsi à différents niveaux :

- **Niveau automatique** : réalisation des actions de façon complètement automatique, sans intervention attentionnelle délibérée, en suivant des « schémas » (c'est-à-dire des routines d'actions rodées et habituelles) déclenchés par des indices internes ou environnementaux (exemple : la marche).

- **Niveau semi-automatique** : contrôle semi-automatique des actions et gestion des priorités de déroulement par sélection de l'action à effectuer en priorité en cas de conflit. En effet, il arrive que plusieurs schémas soient activés simultanément ; il est donc nécessaire de donner priorité au plus pertinent d'entre eux. Ce choix revient au gestionnaire de conflits, qui opère par inhibition collatérale des schémas antagonistes.
- **Niveau attentionnel** : Contrôle attentionnel et délibéré par intervention du SAS lorsqu'il y a nécessité de planifier une action (c'est-à-dire de prendre une décision à propos d'une situation nouvelle ou mal maîtrisée, difficile ou dangereuse). Le SAS peut modifier, inhiber ou interrompre des automatismes. Il biaise les opérations de sélection du gestionnaire de conflits afin que le schéma le plus adéquat l'emporte sur les schémas de routine.

Selon Shallice et Norman, le SAS empêche de ce fait la distractibilité (en inhibant les schémas parasites) et la persévération (en inhibant les schémas dominants), permettant ainsi la flexibilité mentale. A noter que distractibilité et persévération sont des symptômes classiquement retrouvés en cas d'atteinte des lobes frontaux, lesquels sont largement impliqués dans les fonctions exécutives [173], [277].

Le système attentionnel superviseur intervient dans cinq situations :

- celles qui impliquent un processus de planification ou de prise de décision ;
- celles qui impliquent la correction d'erreurs ;
- celles pour lesquelles les réponses ne sont pas bien connues ou qui requièrent de nouvelles séquences d'actions ;
- les situations difficiles ou dangereuses ;
- les situations qui exigent d'inhiber une réponse habituelle ou de « résister à la tentation ».

Le système attentionnel superviseur sera par la suite largement étudié et décomposé en différentes sphères de spécificité d'intervention [40], [165], [272]. D'ailleurs, Baddeley, qui adhère au modèle de Norman et Shallice, adaptera la description de l'administrateur central en s'inspirant du système attentionnel superviseur [15], [165].

1.3.4 Modèle par emboîtement de mémoires à long terme de Tulving

1.3.4.1 Le modèle monohiérarchique (1972)

En 1972, Endel Tulving crée la polémique en proposant un modèle innovant de mémoire multisystème [300]. Il insiste sur la séparation entre mémoire à long terme et mémoire à court terme (ce qui rend son modèle compatible avec celui d'Atkinson et Shiffrin), mais aborde surtout deux notions nouvelles que sont la **mémoire épisodique** et la **mémoire sémantique**, deux compartiments de la mémoire à long terme. La mémoire épisodique est la mémoire des faits personnellement vécus ou mémoire autobiographique ; la mémoire sémantique est celle des connaissances générales ou mémoire commune.

Certaines observations faites sur des syndromes amnésiques ou démentiels mettront toutefois à mal le modèle monohiérarchique de Tulving, poussant l'auteur à le réviser.

1.3.4.2 Le modèle SPI (1995)

En raison des discordances entre son modèle théorique et les observations cliniques, Tulving propose en 1995 une nouvelle formulation du modèle monohiérarchique : le modèle SPI (*Serial Parallel Independent*), qui reste à ce jour un des modèles multisystèmes les plus élaborés et les plus influents [299]. Le modèle SPI comporte cinq systèmes de mémoire : un système d'action, la mémoire procédurale, et quatre systèmes de représentation cognitive organisés sur un mode hiérarchique que sont le système de représentation perceptive (PRS), la mémoire sémantique, la mémoire de travail et la mémoire épisodique (Figure 4).

Dans le modèle SPI, la **mémoire de travail** se distingue des autres systèmes par le fait qu'elle permet le traitement conscient de l'information en plus de son maintien temporaire. Sa description rejoint celle publiée par Baddeley en 1974. Version améliorée de la mémoire à court terme, elle est impliquée de façon critique dans l'exécution de nombreuses tâches cognitives et entretient une relation complexe avec la mémoire à long terme.

Le **système de représentation perceptive** joue quant à lui un rôle dans l'identification de mots ou d'objets à un niveau pré-sémantique. Il est impliqué dans des expressions de la mémoire inconsciente ou implicite à travers les phénomènes d'amorçage perceptif [262].

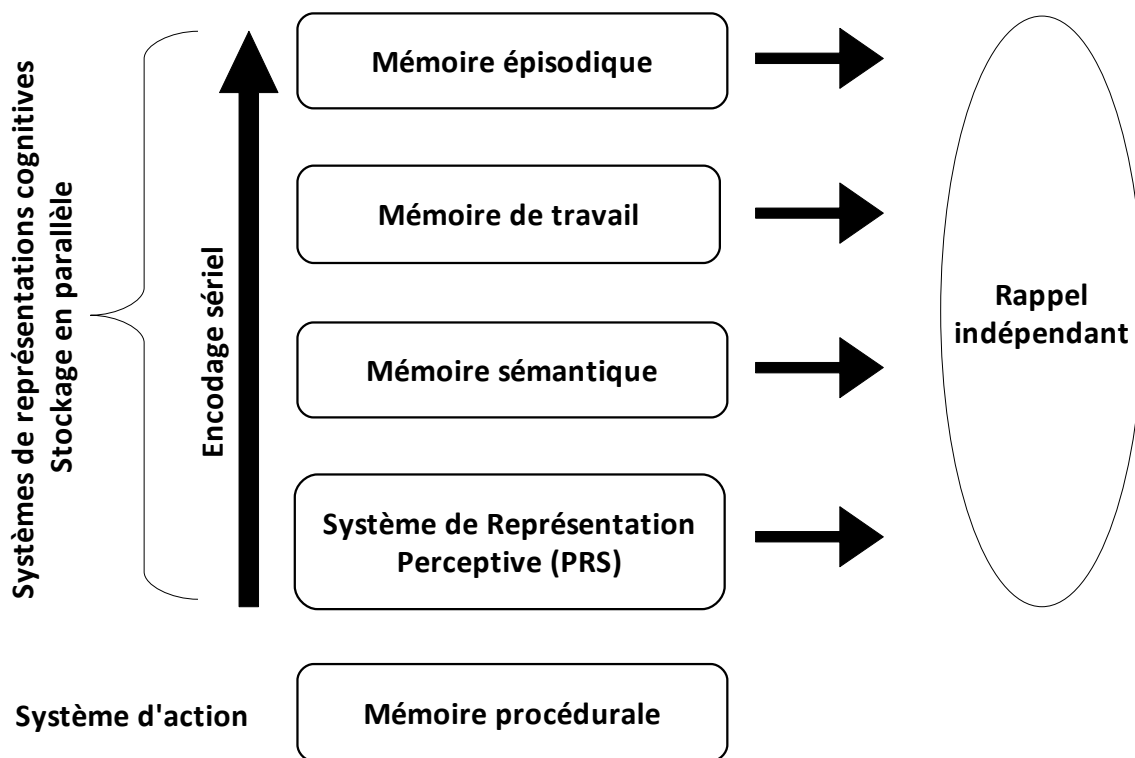


Figure n°4 : Schéma du modèle SPI de Tulving, d'après [299].

Selon Tulving, l'encodage se ferait de façon sérielle en passant du système de plus bas niveau (la mémoire sémantique) vers le système de plus haut niveau (la mémoire épisodique). Le stockage en parallèle permettrait à une information de se trouver dans plusieurs systèmes à la fois. La récupération quant à elle se ferait de façon indépendante dans le système concerné.

1.3.5 Modèle en parallèle de mémoires à long terme de Cohen et Squire (1980)

En 1980, Cohen et Squire proposent un modèle d'organisation de la mémoire basé sur une partition de la mémoire à long terme [57]. Ils observent en effet que certains patients amnésiques conservent la possibilité d'apprendre une nouvelle habileté de lecture (par exemple la lecture en miroir) sans garder de souvenir de la séance d'apprentissage. Ils proposent alors de scinder la mémoire à long terme en deux compartiments, fonctionnant en parallèle : la **mémoire déclarative** et la **mémoire non déclarative**.

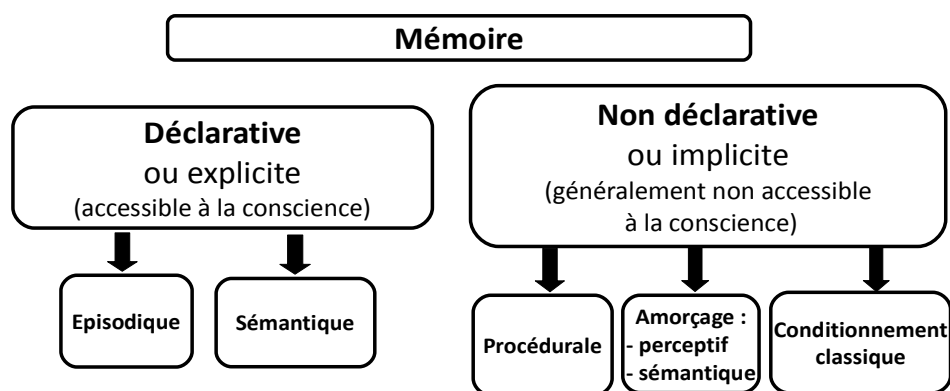


Figure n°5 : Schéma du modèle en parallèle de mémoires à long terme, d'après Cohen et Squire [57].

L'information stockée en mémoire déclarative a la particularité d'être facilement verbalisable et accessible à la conscience. Elle s'exprime dans le langage ou sous forme d'images mentales. Les représentations peuvent être des connaissances générales (de type sémantique) ou spécifiques (de type épisodique). Pour les auteurs, mémoire épisodique et mémoire sémantique ne sont pas deux systèmes mnésiques distincts.

La mémoire non déclarative s'oppose à la mémoire déclarative. Elle fait référence à un groupe hétérogène de capacités d'apprentissage qui sont essentiellement définies par le fait qu'elles sont non déclaratives et donc non verbalisables, comme par exemple la mémoire procédurale.

La mémoire procédurale, non accessible à la conscience, permet d'acquérir progressivement des habiletés par l'entraînement et la répétition, sans faire appel aux expériences antérieures [91]. Elle est donc mise en jeu lors de l'acquisition et de la rétention d'habiletés. Indissociable de l'action, elle s'exprime au cours de l'activité du sujet. [165]

1.3.6 Modèle MNESIS d'Eustache et Desgranges (2003)

En 2003, Eustache et Desgranges proposent une synthèse des modèles multisystèmes de mémoire les plus pertinents. Le modèle MNESIS (Modèle Neo-Structural Inter-Systémique) regroupe entre autres des éléments du modèle SPI de Tulving ou du modèle de mémoire de travail de Baddeley et Hitch, mais décrit surtout les relations entre les différents éléments du système [90]. MNESIS est un modèle à cinq compartiments qui met en évidence les problématiques importantes des modèles structuro-fonctionnels et se veut une hypothèse de travail pour les recherches à venir. [89], [165]

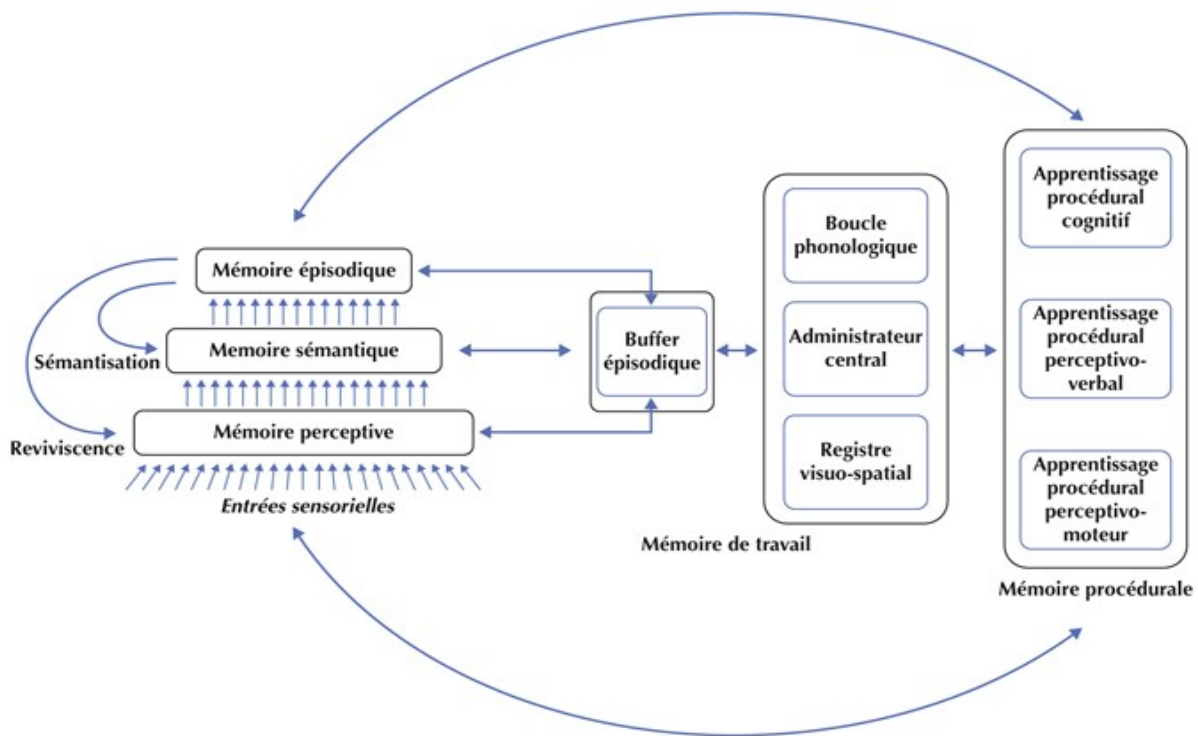


Figure n°6 : Schéma du modèle MNESIS, d'après [90])

1.4 Modèle connexionniste ou approche du traitement en parallèle réparti (1986)

L'approche du traitement en parallèle réparti (TPR) est une théorie connexionniste qui constitue une voie de recherche originale dans l'étude des phénomènes cognitifs.

Le connexionnisme est un courant de recherche apparu dans les années 1980 suite à la publication par McClelland et Rumelhart d'un ouvrage de référence en deux volumes intitulé « *Parallel Distributed Processing* », qui a donné une formidable impulsion aux recherches dans ce domaine [186], [187]. Les modèles connexionnistes cherchent à faire le lien entre le fonctionnement du

cerveau et celui de l'esprit et ne font pas de distinction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique. Ils utilisent la métaphore de réseaux neuronaux, modélisés par voie informatique, pour expliquer le fonctionnement de la mémoire. Le connexionnisme suggère que les processus cognitifs peuvent être expliqués par des phénomènes d'activation qui se propagent le long de réseaux reliant entre elles des unités de neurones. [165], [183]

Les théories connexionnistes proposent ainsi une approche unitaire de la mémoire sans toutefois offrir d'application clinique, contrairement aux théories multi-modales décrites précédemment. Cependant, l'analogie suggérée entre fonctionnement neuronal et fonctionnement de la mémoire reste légitime : étant donné que le neurone est l'unité élémentaire de l'activité cérébrale, il paraît naturel de supposer que les processus de mémorisation doivent d'une façon ou d'une autre être supportés par la création de connexions spécifiques entre les neurones.

1.5 Cas particuliers d'amnésie

L'amnésie est une pathologie qui peut revêtir de nombreux visages. Elle peut se traduire par une perte de mémoire transitoire ou permanente, totale ou partielle. Les rares cas d'amnésie partielle et permanente offrent les meilleures possibilités d'investigation des processus qui sous-tendent la mémoire.

Le cas du patient H.M. (1926-2008) en particulier a fait l'objet de nombreuses observations [56], [147], [231], [270]. Atteint d'une épilepsie rebelle, ce patient a subi une résection bilatérale du lobe temporal médian (amygdale, hippocampe) entraînant une amnésie antérograde sévère et permanente, sans atteinte de la mémoire à court terme. L'étude des caractéristiques de cette amnésie a permis de progresser dans la compréhension du fonctionnement mnésique et dans l'identification des régions cérébrales impliquées.

Le lobe temporal médian joue ainsi un rôle important dans le fonctionnement de la mémoire à long terme ; les recherches approfondies de Milner et Corkin sur le cas H.M. montrent en effet le rôle déterminant de l'hippocampe dans le stockage des informations mémorisées [270].

1.6 Conclusion

La notion de mémoire se rapporte à un ensemble de processus plus ou moins dépendants les uns des autres et pouvant être altérés de façon isolée. On ne parle donc plus de « la mémoire » mais « des mémoires ». En effet, un trouble de la mémoire même important touche rarement toutes les mémoires ; en clinique, l'utilisation de tests psychométriques et l'application des modèles multimodaux permettent de déterminer quelle mémoire est concernée par le trouble.

2 Bases anatomiques et physiologiques de la mémoire

2.1 Anatomie

L'étude de patients atteints de formes particulières d'amnésie à l'aide de l'imagerie morphologique a permis de corréler l'atteinte de fonctions particulières avec des lésions de localisation spécifique. Ces travaux ont largement inspiré les modèles cognitifs représentant la mémoire comme une entité s'articulant autour de plusieurs modules qui interagissent les uns avec les autres et dépendent chacun d'une structure cérébrale distincte.

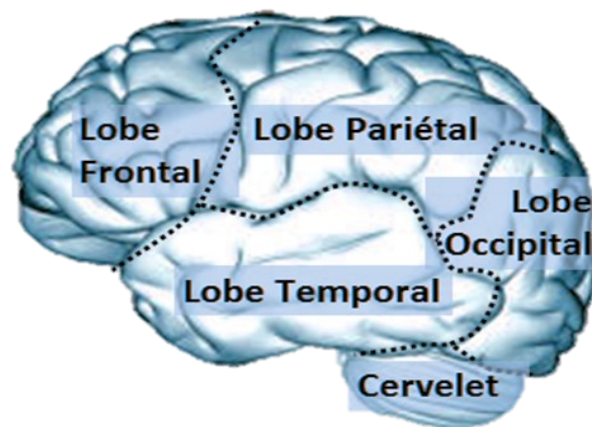


Figure n°7 : Lobes cérébraux, d'après <http://neuroconso.com/le-cerveau/> ; en ligne le 04/05/12.

L'étude des syndromes amnésiques nous renseigne ainsi sur l'importance des régions temporale interne (hippocampe, amygdale) et diencephalique (thalamus, corps mamillaires) dans le fonctionnement de la mémoire épisodique. La mémoire procédurale dépend quant à elle de l'intégrité du striatum et du cervelet, tandis que la mémoire à long terme semble siéger dans le néocortex. Le cortex préfrontal intervient de son côté dans l'organisation temporelle, la rétention de la source, la mémoire de travail et les fonctions exécutives. Il est cependant important de garder à l'esprit que les corrélations anatomo-cliniques, bien que largement documentées, s'exposent à un certain nombre de biais inhérents à l'objet de l'étude (tels que la plasticité cérébrale ou les phénomènes de suppléances) [91].

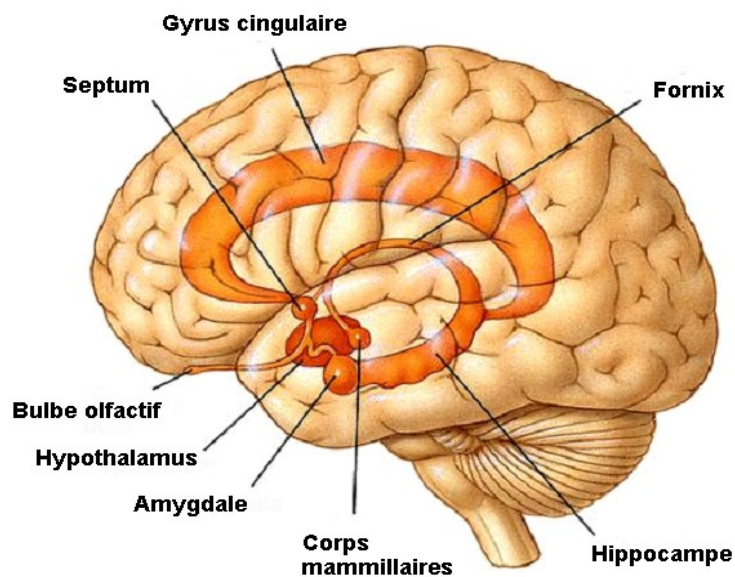


Figure n°8 : Le système limbique, d'après

<http://www.neuromedia.ca/fr/sante/cerveau15.a.sp> ; en ligne le 04/05/12.

Une entité particulièrement importante dans le fonctionnement de la mémoire est **le système limbique**. Il s'agit d'un ensemble complexe de différentes structures cérébrales au sein duquel les informations circulent suivant un circuit comprenant l'hippocampe, le fornix, les corps mamillaires, le thalamus et le gyrus cingulaire. Ce circuit, connu sous le nom de **circuit de Papez**, est responsable de

l'apprentissage et de la consolidation d'informations sensorielles nouvelles. L'altération d'une seule de ces cinq structures est suffisante pour perturber l'acquisition de nouveaux souvenirs et ainsi provoquer une amnésie antérograde. Chaque hémisphère possède son propre circuit de Papez : celui de l'hémisphère gauche traite préférentiellement les informations verbales, tandis que celui de l'hémisphère droit s'occupe plutôt des informations spatio-temporelles [68] ; cette bilatéralité offre néanmoins des possibilités de suppléance entre les deux circuits. [165], [183], [229], [231]

Si l'on part du postulat que l'atteinte ciblée d'une des structures primordiales de la mémoire engendre des troubles mnésiques spécifiques, on peut alors supposer qu'un type particulier de trouble de la mémoire est la résultante d'une lésion bien localisée. Il est ainsi admis que des lésions bilatérales du système limbique sont à l'origine d'une amnésie sévère pouvant revêtir des traits sémiologiques caractéristiques : par exemple, les lésions au niveau des structures diencephaliques (corps mamillaires, noyaux thalamiques) entraînent un syndrome de Korsakoff et les lésions au niveau du lobe temporal médian (hippocampe, amygdale) un syndrome bi-hippocampique [108].

2.2 Physiologie

Afin de comprendre comment les différentes régions cérébrales citées sont capables de mémoire, il faut s'intéresser de plus près à leur organisation au niveau neuronal et synaptique.

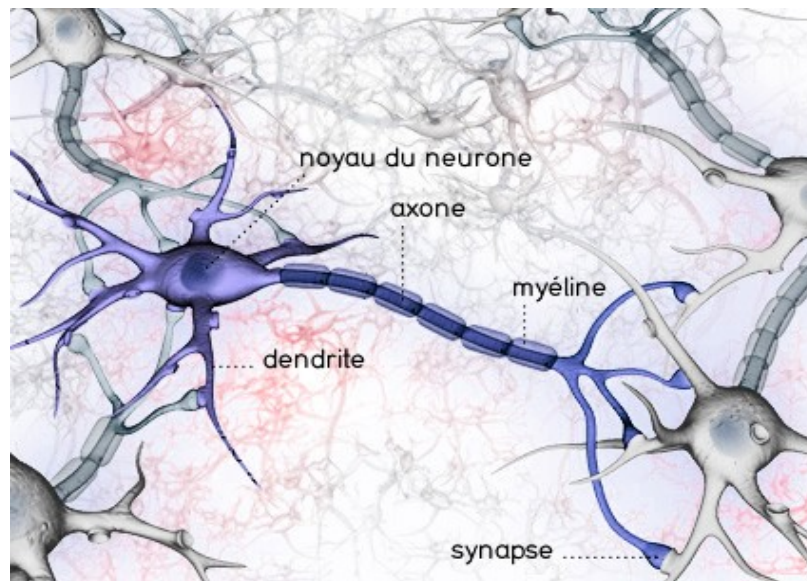


Figure n°9 : Architecture neuronale, d'après <http://laurenceallard.wordpress.com/> ; en ligne le 04/05/12.

En effet, les propriétés uniques des membranes neuronales permettent l'intégration de milliers de messages et la genèse de signaux à haute fréquence, lesquels assurent la régulation inconsciente des fonctions motrices, perceptives, émotives ou cognitives de l'être humain via des réseaux complexes et dynamiques.

2.2.1 La synapse

Le concept de synapse est introduit dès 1897 par Sir Charles Scott Sherrington [97] et sera démontré une cinquantaine d'années plus tard grâce à l'invention du microscope électronique à transmission [244].

Les synapses sont des zones de contact spécialisées entre les boutons terminaux des axones et les épines des dendrites. On en distingue deux types : les synapses électriques et les synapses chimiques.

2.2.1.1 Les synapses électriques

Les synapses électriques sont peu nombreuses mais présentes dans tout le système nerveux. Ce sont des jonctions de type communicantes permettant une propagation passive rapide d'un courant électrique ou un couplage métabolique entre deux neurones. Le pore formé par une jonction communicante peut être bidirectionnel ; il permet le passage d'un grand nombre de substances comme l'ATP (adénosine triphosphate) ou certains métabolites intracellulaires. L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la synapse ouvre la communication, permettant la transmission instantanée du potentiel électrique.

Les synapses électriques jouent ainsi un rôle dans la synchronisation de l'activité électrique de groupes de neurones ; la taille des pores leur permet également une synchronisation de la signalisation intracellulaire et du métabolisme de neurones couplés. [231]

2.2.1.2 Les synapses chimiques

Les synapses chimiques sont les plus répandues dans le cerveau des mammifères. Elles comportent un espace de vingt à trente nanomètres, la fente synaptique, dans laquelle le neurone présynaptique déverse des médiateurs chimiques sous l'effet d'un potentiel d'action. Le neurone postsynaptique interagit ensuite avec ces substances, appelées neurotransmetteurs, par l'intermédiaire de récepteurs.

Les synapses chimiques sont de ce fait lentes mais ont l'avantage d'être flexibles ; ce sont elles qui permettent la plasticité cérébrale. En effet, certains neurones peuvent synthétiser plusieurs neurotransmetteurs différents, dont la libération respective dépend de l'intensité de la stimulation nerveuse en amont. [231]



Figure n°10 : *Synapse, d'après Graham Johnson, Graham Johnson Medical Media.*

2.2.2 Les neurotransmetteurs

Le nombre exact de neurotransmetteurs n'est pas connu, mais plus d'une soixantaine ont déjà été identifiés. Ils sont classés en trois catégories : les amines (acétylcholine, noradrénaline, dopamine, etc.), les acides aminés (inhibiteurs : le GABA, la glycine ; excitateurs : le glutamate, l'aspartate) et les neuropeptides (endorphines, hormones hypothalamiques, vasopressine, etc.). Selon la région cérébrale, il est possible d'observer une spécialisation neuronale pour un neurotransmetteur particulier. Ainsi, certaines voies de communication sont particulièrement dépendantes de la dopamine (voie nigrostriée, mésolimbique, mésocorticale) ou de l'acétylcholine (hippocampe, noyau basal de Meynert). D'autres neuromédiateurs tels que le GABA (acide gamma amino-butyrique) ont un rôle majoritairement modulateur (par exemple la modulation de la transmission dopaminergique de la voie nigrostriée).

Un acide aminé, le glutamate, présente un intérêt particulier. En effet, ce neurotransmetteur est le plus important pour le fonctionnement normal du cerveau ; il est libéré par plus de la moitié des synapses cérébrales et interagit avec différents types de récepteurs (NMDA, AMPA, KAR, mGlu), permettant ainsi une grande capacité de modulation de l'activité neuronale. Il est très présent au niveau de l'hippocampe et est au centre des premières observations d'apprentissage et de plasticité synaptique. [231]

2.2.3 Les récepteurs canaux

Les récepteurs canaux sont des protéines transmembranaires munies d'un site de fixation pour un neuromédiateur associé à un canal ionique. La fixation du neurotransmetteur sur le récepteur ouvre le canal ionique, permettant ainsi une transmission synaptique rapide. Trois des principaux récepteurs du glutamate, NMDA, AMPA et KAR, sont des récepteurs canaux. Le récepteur NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) est particulier, car son ouverture peut être régulée (facilitée ou inhibée) par la fixation d'autres neurotransmetteurs que le glutamate. Il est également sensible au voltage transmembranaire, son canal étant obstrué par un ion magnésium qui ne peut être déplacé que par une dépolarisation. L'ouverture du canal entraîne une entrée massive de calcium dans le neurone postsynaptique et participe aux phénomènes de **potentialisation à long terme** associés aux processus d'apprentissage et de conditionnement. [231]

Les récepteurs canaux sont également influencés par l'activité de récepteurs de type métabotrope.

2.2.4 Les récepteurs métabotropes

Les récepteurs métabotropes (ou récepteurs couplés aux protéines G) possèdent la capacité de moduler l'activité neuronale en réponse à une stimulation nerveuse, en déclenchant pour ce faire une cascade enzymatique au sein de la cellule. La diversité des molécules intracellulaires impliquées dans cette cascade offre un large éventail de réponses possibles à une stimulation nerveuse, ce qui augmente la capacité de traitement de l'information. [231]

A titre d'exemple, certains récepteurs au glutamate localisés dans le cervelet sont des récepteurs métabotropes et jouent un rôle dans l'apprentissage des habiletés motrices.

2.2.5 Intégration des signaux

Les neurones reçoivent des influx excitateurs et inhibiteurs de centaines de milliers de terminaisons nerveuses et les intègrent (ou les somment) sur un court laps de temps, afin de donner ou non naissance à un potentiel d'action. De nombreux facteurs sont susceptibles de moduler la réponse neuronale, notamment la localisation de la synapse par rapport au corps du neurone.

Outre l'influence des récepteurs, la polarisation initiale du neurone joue également un rôle déterminant dans la transmission de signaux. Au niveau du thalamus par exemple, un neurone normalement polarisé aura un fonctionnement phasique en générant des potentiels d'action sodiques. Au contraire, un neurone hyperpolarisé générera des potentiels d'action calciques en bouffées.

Enfin, la synapse possède une forme de plasticité particulièrement intéressante dans le domaine de la mémoire. Cette plasticité se décline en deux phénomènes : la **potentialisation et la dépression à long terme**. [231]

3 Mécanismes neuronaux de la mémoire

3.1 Introduction

La mémorisation est associée à des phénomènes de modification structurale du système nerveux central que l'on regroupe sous le terme de plasticité neuronale. Ce concept est abordé dès 1893 par Eugenio Tanzi, psychiatre italien, pour qui « l'activation répétée d'un neurone conduit à des modifications métaboliques provoquant le mouvement des prolongements de ce neurone en direction d'autres neurones, de façon à former un lien » [290]. A peine un an plus tard, Ramón y Cajal, neurophysiologiste espagnol, soutient que le stockage d'informations est rendu possible par des modifications anatomiques des connexions entre les cellules nerveuses [179].

En 1949, le neuropsychologue canadien Donald Hebb se base sur ces principes pour émettre une hypothèse qui portera plus tard le nom de « **loi de Hebb** » : lorsque deux neurones proches sont activés simultanément, ils créent ou renforcent une connexion entre eux de sorte que l'activation de l'un facilite l'activation de l'autre [129]. Ce renforcement peut être positif ; on parle alors de facilitation de la transmission synaptique. Il peut également être négatif, auquel cas on parle de dépression ou d'inhibition synaptique.

Cette plasticité synaptique est confirmée par des expériences conduites sur diverses espèces animales (de l'aplysie aux primates), montrant que la force synaptique peut être altérée pour des durées qui vont de quelques millisecondes à plusieurs mois [144]. Les mécanismes cellulaires qui sous-tendent ces altérations sont des modifications post-traductionnelles de protéines existantes, voire des modifications de l'expression génique de ces protéines dans le cas d'altérations plus durables. Les circuits synaptiques peuvent également être modifiés par la formation localisée de prolongements

dendritiques ou de branches terminales d'axones. Selon des découvertes récentes, certaines régions du cerveau sont capables de produire de nouveaux neurones tout au long de la vie, ce qui laisse envisager que de nouveaux neurones peuvent s'intégrer dans des circuits existants [281].

3.2 Plasticité synaptique chez les invertébrés

Le nombre considérable de neurones et la complexité de leurs connexions synaptiques constituent un obstacle à l'étude de la plasticité neuronale dans le cerveau de l'homme ou d'autres mammifères. Il est en effet difficile d'associer sans ambiguïté un changement comportemental à une modification du nombre ou de la force des connexions au sein d'une population particulière de neurones. On peut cependant contourner cet obstacle en étudiant la plasticité neuronale dans des systèmes nerveux plus simples. Cette approche se fonde sur l'hypothèse selon laquelle la plasticité serait un processus tellement fondamental que ses bases cellulaires et moléculaires ont toutes les chances d'être communes à de nombreux organismes, même extrêmement différents. [165], [231], [284]

Les expériences menées en 1970 par l'équipe d'Éric Kandel (Prix Nobel 2000 [150]) sur l'aplysie, dont le système nerveux ne comporte que 20000 cellules, sont à l'origine d'une grande avancée dans la compréhension des mécanismes moléculaires liés à l'apprentissage [48], [158], [225]. Leur étude a porté sur le réflexe de rétraction branchiale du mollusque, qui permet d'observer et de décortiquer deux formes simples d'apprentissage : l'habituation et la sensibilisation. [165], [231], [284]



Figure n°11 : *Aplysia californica*, d'après <http://www.seaslugforum.net/find/9299> ; en ligne le 12/05/12.

Ainsi, une stimulation sensorielle non douloureuse et répétée au niveau du siphon induit l'habituation du mollusque à celle-ci : son réflexe de rétraction est diminué. Une fois l'aplysie habituée, l'application d'un stimulus douloureux augmente fortement l'amplitude du réflexe : on parle de sensibilisation. Une fois sensibilisé, le mollusque répond de façon exagérée à un stimulus non douloureux. Cette mémoire de l'épisode nocif persiste quelques minutes seulement lorsque l'expérience n'a eu lieu qu'une fois, mais peut perdurer plusieurs jours si l'expérience est réitérée. [165], [231], [284]

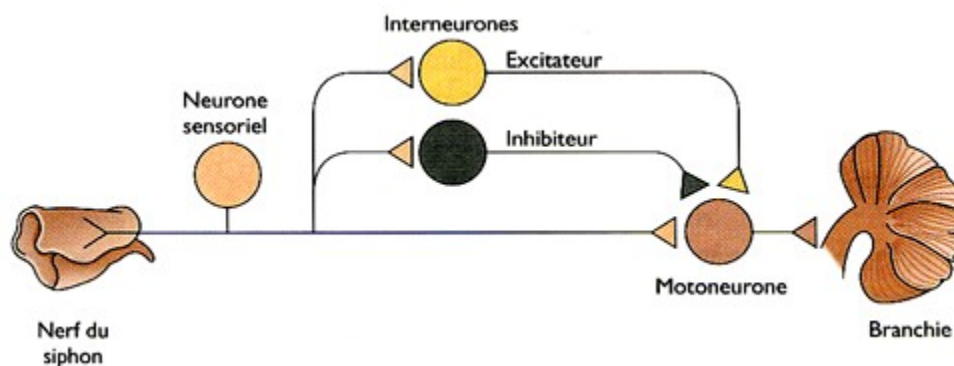


Figure n°12 : Schéma du réflexe de retrait de la branchie de l'aplysie, d'après [284].

Même si ce comportement très simple met en jeu des centaines de neurones différents, l'activité seule de quelques types de neurones bien précis suffit à expliquer la rétraction de la branchie. La plasticité de ces neurones rend également compte des phénomènes d'habituation ou de sensibilisation. Ainsi, le circuit de rétraction de la branchie de l'aplysie comprend des neurones

sensoriels responsables de la sensibilité mécanique du siphon, des neurones moteurs innervant les muscles de la branchie et des interneurons recevant des afférences de divers neurones sensoriels. [165], [231], [284]

Les travaux sur l'aplysie et d'autres invertébrés (tels que la drosophile) ont permis d'énoncer deux grands principes de la plasticité synaptique, qui semblent également s'appliquer chez les vertébrés (y compris les mammifères) :

- la plasticité comportementale peut provenir de modifications de la force synaptique.
- les modifications de la force synaptique peuvent être de courte durée et dépendre de modifications post-traductionnelles de protéines dans les synapses existantes. Elles peuvent également être plus durables et reposer alors sur des modifications de l'expression génique, sur la synthèse de nouvelles protéines, voire sur la création de nouvelles synapses (ou l'élimination de synapses existantes).

Toutefois, la plasticité synaptique diminue avec le vieillissement : les modifications synaptiques ne se font plus, ou de façon plus éphémère. Il en va de même dans certaines pathologies (comme la maladie d'Alzheimer) où des mutations engendrent des perturbations de la plasticité synaptique et entraînent des problèmes de mémoire. Les recherches sur les processus moléculaires de la plasticité synaptique sont donc particulièrement importantes et porteuses d'espoir pour le traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement et à ces diverses pathologies. [165], [231], [284]

3.3 Plasticité synaptique chez les vertébrés

3.3.1 Potentialisation synaptique à long terme au niveau de l'hippocampe

Sur le plan anatomique, l'hippocampe est une structure bilatérale et symétrique faisant partie du système limbique. Il est situé dans le lobe temporal médian.

« Les principaux neurones de l'hippocampe et du cortex entorhinal sont interconnectés suivant un flux d'information unidirectionnel. Andersen et al. décrivent en 1971 les principales voies excitatrices de l'hippocampe organisées de manière lamellaire le long de quatre groupes de neurones et perpendiculairement à l'axe principal de l'hippocampe [8]. Bien que cette organisation ne soit que partielle et que des connexions excitatrices et inhibitrices transverses puissent jouer un rôle fonctionnel important, il semble que d'étroites bandes de cortex hippocampique puissent opérer comme des unités fonctionnelles indépendantes. Cette particularité fait de l'hippocampe une structure privilégiée pour des études fonctionnelles in vitro » [56]. L'organisation des neurones au sein de l'hippocampe permet en effet de faire des coupes épaisses qui laissent intacts la plupart des circuits comportant un intérêt. De plus, différentes observations provenant de l'imagerie fonctionnelle ou des études menées chez le patient H.M. confirment le rôle de l'hippocampe dans la fixation de nouvelles connaissances déclaratives [55], [270].

Ainsi, en 1973, Bliss et Lomo observent chez le lapin le phénomène de **potentialisation à long terme** (PLT) au niveau de la région CA1 de l'hippocampe. Ils démontrent que les synapses de l'hippocampe ont des propriétés de plasticité remarquables qui pourraient être similaires à celles requises pour le stockage des informations en mémoire [29]. La PLT se produit dans les trois voies de communication de l'hippocampe que sont les voies perforantes, les fibres moussues et les collatérales de Schaffer. Elle

est induite rapidement : une seule salve de stimuli électriques à haute fréquence peut doubler la force d'une connexion synaptique. Une fois induite, elle s'installe durablement pendant plusieurs heures voire plusieurs jours selon le nombre et la nature des stimulations qui l'ont induite. [29], [56], [284]

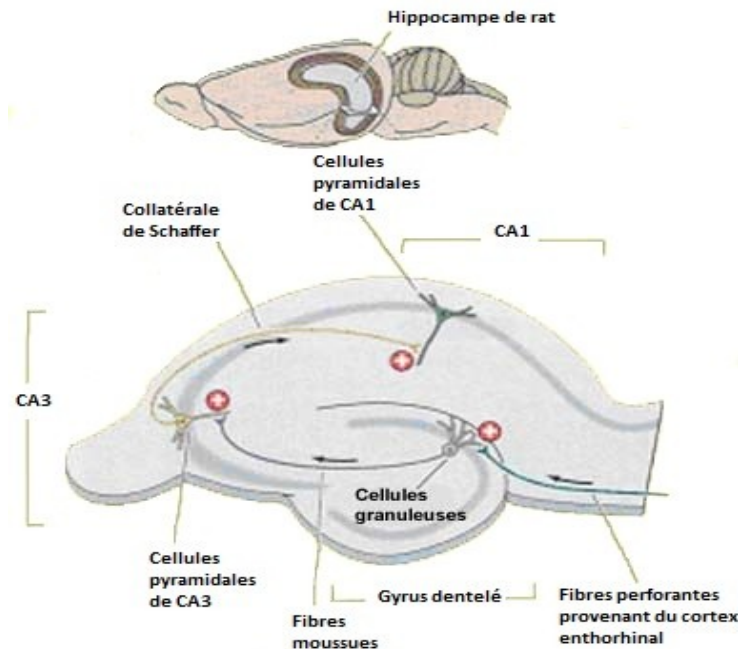


Figure n°13 : Schéma de l'hippocampe du rat, d'après

<http://memoireltp.wordpress.com/presentation-de-la-memoire/> ; en ligne
le 06/02/13.

Le mécanisme cellulaire qui sous-tend la PLT utilise comme neurotransmetteur le glutamate, lequel peut se fixer sur deux types de récepteurs postsynaptiques : les récepteurs NMDA et les récepteurs AMPA. Le récepteur AMPA (est couplé à un canal sodique ; la fixation du glutamate sur ce récepteur provoque l'entrée de sodium dans le neurone postsynaptique, ce qui modifie le potentiel de repos. Le neurone devient plus dépolarisé et donc plus susceptible de déclencher un potentiel d'action. Le récepteur NMDA est quant à lui couplé à un canal calcique obstrué par un ion magnésium. Pour lever le blocage, il faut que le neurone postsynaptique atteigne un certain seuil de dépolarisation, ce qui est permis par une activation soutenue des récepteurs AMPA. Un train de potentiels d'action engendre

une entrée massive de sodium grâce aux canaux AMPA, ce qui lève le blocage des récepteurs NMDA et permet l'entrée de calcium dans le neurone postsynaptique, déclenchant ainsi les mécanismes de potentialisation à long terme.

A court terme, la cascade de signalisation intracellulaire induite par le calcium va augmenter l'efficacité des récepteurs AMPA (qui resteront ouverts plus longtemps). A long terme, elle va induire une modification de l'expression génique afin d'augmenter le nombre de récepteurs AMPA, renforçant ainsi l'efficacité de la transmission synaptique.

Cette forme de plasticité synaptique, cohérente avec les processus de mémorisation et observée ici dans les trois voies de l'hippocampe, est vraisemblablement présente dans de nombreuses autres structures cérébrales. [29], [56], [284]

3.3.2 Dépression synaptique à long terme

Pour faire du renforcement synaptique un mécanisme efficace de codage de l'information, il faut également que d'autres processus viennent affaiblir sélectivement certains groupes de synapses : on parle de **dépression synaptique à long terme** (DLT).

La DLT est observée dès la fin des années 1970 dans des synapses de l'hippocampe situées entre les collatérales de Schaffer et les cellules pyramidales de la zone CA1. Elle se produit suite à des stimulations de basse fréquence dans les collatérales de Schaffer (là où la potentialisation à long terme s'observe après de brèves stimulations de haute fréquence). La dépression à long terme peut abolir les effets de la potentialisation à long terme et inversement. Cette complémentarité entre les deux phénomènes suggère qu'ils affectent de façon réversible la transmission neuronale en agissant sur une cible commune, à savoir le même groupe de protéines régulatrices.

Une autre forme de DLT est observée dans le cervelet par Masao Ito et ses collaborateurs au début des années 1980 [140]. Le cervelet est une structure cérébrale intéressante pour l'étude des processus de mémorisation du fait de son rôle dans la coordination motrice et l'apprentissage moteur. Une de ses fonctions principales est de détecter les « erreurs motrices » entre le mouvement prévu et celui effectivement réalisé et de mettre en mémoire les corrections effectuées. Selon des travaux récents, le cervelet participe également au fonctionnement cognitif ; il intervient plus précisément dans les fonctions exécutives et le langage [79], [267].

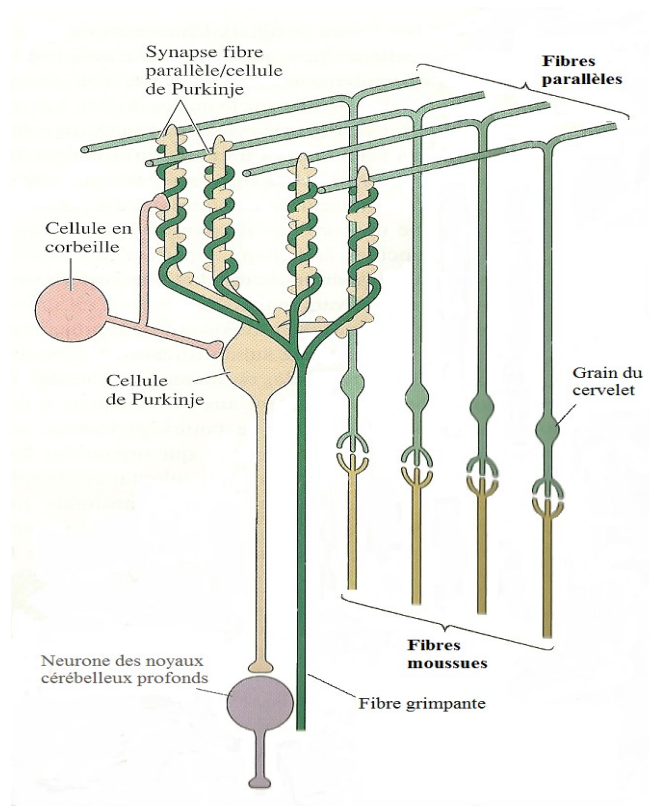


Figure n°14 : Schéma des afférences reçues par les cellules de Purkinje du cervelet, d'après [231].

La capacité du cervelet à assurer ces fonctions découle d'une plasticité neuronale tout à fait singulière dans laquelle les cellules de Purkinje jouent un rôle central. Les cellules de Purkinje sont des neurones possédant une arborisation dendritique très élaborée qui leur permet de recevoir un très grand nombre de terminaisons axonales (>200 000). [140], [231], [308]

3.4 Mécanismes moléculaires de la potentialisation à long terme

3.4.1 Augmentation de la libération de neurotransmetteurs

Quel que soit le modèle utilisé pour observer le phénomène de potentialisation à long terme, il ressort que celle-ci nécessite l'activation de récepteurs NMDA et l'entrée de calcium au niveau du neurone postsynaptique. L'augmentation du taux intracellulaire de calcium va déclencher un grand nombre de mécanismes, dont la synthèse d'un messenger rétrograde. Les travaux de Hawkins, Arancio et Kandel identifient ainsi le monoxyde d'azote (NO) comme étant un messenger libéré par le neurone postsynaptique capable d'agir au niveau présynaptique [10]. Le NO est un gaz généré à partir d'un acide aminé, la L-arginine, par action de l'enzyme NO-synthase. Il ne peut se diffuser que dans un rayon de quelques cellules. Les recherches menées sur ce messenger montrent que lorsque le NO est libéré par la cellule postsynaptique, il augmente la libération de glutamate dans la fente synaptique si et seulement si il atteint le neurone présynaptique au moment où celui-ci est activé. [10], [284]

Selon cette conception, l'unité responsable de la potentialisation à long terme ne serait donc pas une synapse seule, mais un petit groupe de synapses contiguës. Toutefois, seules les synapses actives lors de l'arrivée du messenger sont potentialisées. [10], [284]

3.4.2 Activation et inhibition de gènes

L'expression d'un gène au sein d'une cellule est variable ; elle dépend du contrôle de la transcription. Les mécanismes d'activation ou d'inhibition des gènes sont mis en jeu sous l'influence de protéines dites régulatrices qui se fixent de façon intermittente sur des régions spécifiques de l'ADN, nommées séquences régulatrices. Ces protéines sont soit activatrices (facilitant la transcription des gènes), soit répressives (bloquant la transcription). [141]

L'observation du phénomène de sensibilisation chez l'aplysie montre ainsi qu'une modification de l'expression génique faisant intervenir la PKA (protéine kinase A), l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) et la protéine régulatrice CREB-1 (*cAMP responsive element binding protein 1*) conduit à la synthèse de nouvelles synapses. En effet, une fois activée, la sous-unité catalytique de la PKA est transférée dans le noyau cellulaire où elle phosphoryle les protéines CREB-1 ; ces dernières se lient à leur cible sur l'ADN (cible CRE) et activent les gènes responsables de la création de nouvelles synapses, nécessaires à la formation durable de nouveaux souvenirs.

Cependant, il ressort des études génétiques que la mise en mémoire à long terme peut aussi être inhibée. C'est ce que confirme Bartsch en 1995 avec la mise en évidence d'un répresseur nommé CREB-2, qui inhibe l'action de CREB-1 de deux manières : il se lie d'une part à la cible CRE sur l'ADN et d'autre part à CREB-1 directement [23]. Cette découverte suggère que la potentialisation à long terme requiert à la fois l'activation de CREB-1 et l'inhibition de CREB-2. CREB est donc un élément clé de la plasticité synaptique et par extension de la mémorisation [246].

Il existe ainsi une compétition entre l'activateur CREB-1, dépendant de la voie de la PKA, et le répresseur CREB-2, dépendant d'une autre voie d'activation : celle de la MAP kinase (*Mitogen-Activated Protein*). La suppression de l'influence de CREB-2 facilite la conversion de la mémoire à court terme en mémoire à long terme et *vice versa* [321].

La découverte des mécanismes d'activation et d'inhibition des processus de consolidation mnésique aide à comprendre certaines caractéristiques de la mémoire, notamment concernant l'oubli ou les cas de mémoire exceptionnelle. Le patrimoine génétique serait ainsi en partie responsable des différences inter-individuelles dans les performances mnésiques innées. [149], [257], [284]

3.4.3 Spécificité synaptique de la potentialisation à long terme

Un même neurone est relié à de nombreux autres grâce aux synapses. Cependant, lorsqu'un phénomène de potentialisation à long terme se met en place, il ne touche pas toutes les synapses d'un même neurone : le renforcement est sélectif. C'est ce phénomène qui permettrait de cibler les éléments à associer à un même souvenir. [149], [284]

La sélection des synapses à renforcer ne se fait pas au hasard : l'activation de CREB-1 ne renforce que les synapses préalablement activées ou « marquées », c'est-à-dire celles qui ont subi au préalable une modification à court terme (renforcement pendant quelques minutes de la force synaptique suite à un stimulus). En effet, seules ces synapses pourront utiliser les protéines nouvellement synthétisées par le noyau et générer des modifications structurales à long terme. [149], [284]

4 Vieillessement physiologique et pathologies de la mémoire

La mémoire dépend de nombreux mécanismes dont l'intégrité est nécessaire à son bon fonctionnement. Les structures cérébrales qui supportent ces mécanismes sont vulnérables et donc sujettes à des altérations d'origine très variée : vieillissement, troubles endocrino-métaboliques, traumatismes, intoxications, iatrogénie ou encore pathologies neurodégénératives. Les troubles de la mémoire peuvent être spécifiques ou globaux, permanents ou transitoires.

4.1 Vieillessement physiologique

Au cours du vieillissement normal, on observe sur le plan macroscopique (autopsie, imagerie) une légère perte de masse cérébrale associée à une augmentation du volume des ventricules, et cela dès l'âge de 50 ans [80], [195] ; il existe toutefois de grandes variations inter-individuelles. Sur le plan microscopique, on constate une perte neuronale affectant préférentiellement certaines régions du cerveau, ainsi que des dépôts intra- ou extra-neuronaux de protéines. D'autres anomalies souvent observées sont connues pour ne pas interférer avec le fonctionnement cérébral (accumulation de pigments neuronaux, déformation des très petits vaisseaux).

Les structures cérébrales les plus sensibles au vieillissement sont celles qui sous-tendent les fonctions de la mémoire [303].

4.1.1 Modifications anatomiques

4.1.1.1 Perte neuronale

Certaines zones du cerveau sont plus sujettes à la perte neuronale que d'autres. Ainsi, les neurones disparaissent plus rapidement dans le cortex cérébral associatif, notamment au niveau des noyaux amygdaliens, du putamen, du noyau basal de Meynert, de la substance noire et du locus coeruleus. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre une diminution significative du volume de certaines aires cérébrales au cours du vieillissement normal, entre autres au niveau du cortex préfrontal (cortex dorsolatéral et cortex orbitofrontal). [303]

La perte neuronale demeure toutefois relativement faible. Dans les années 1950, on estimait perdre entre 25 et 50% du nombre total de neurones au cours d'une vie. Depuis, de nouvelles techniques de comptage, basées non plus sur la densité mais sur le nombre de neurones, ont été développées [316]. Cette nouvelle méthode, non biaisée et plus fiable, a fondamentalement changé la perception de ce sujet. Ainsi, Pakkenberg et Gundersen (1997) estiment à 10% la perte neuronale totale liée au vieillissement normal entre 20 et 90 ans [221].

En définitive, la perte neuronale au cours du vieillissement est ciblée mais peu importante ; elle est trop faible pour jouer un rôle significatif dans les troubles cognitifs observés au cours du vieillissement. [84], [171], [265], [284]

4.1.1.2 Lésions neurofibrillaires

Au cours du vieillissement cérébral normal, on voit apparaître des lésions neurofibrillaires ; celles-ci sont principalement localisées au niveau du cortex entorhinal, mais s'observent également dans la région CA1 de l'hippocampe et dans le néocortex temporal.

Les lésions neurofibrillaires sont causées par des filaments constitués de protéines Tau phosphorylées associés en hélice par paire (*paired helical filament*). Les protéines Tau (*tubulin associated unit*) assurent en temps normal la stabilité des microtubules au sein des neurones, permettant ainsi le transport de molécules à l'intérieur de la cellule et le long de l'axone. Une phosphorylation excessive des protéines Tau est responsable de leur enroulement hélicoïdal et donc de la formation des neurofibrilles. L'accumulation de ces neurofibrilles conduit à la dégénérescence neurofibrillaire ; le transport intracellulaire n'est plus assuré correctement, ce qui entraîne la mort neuronale. Chez un individu âgé et sain, cette dégénérescence existe mais est peu importante. Dans la maladie d'Alzheimer en revanche, on observe une dégénérescence neurofibrillaire pathologique.

Les auteurs ne s'accordent toutefois pas tous pour dire que la formation de lésions neurofibrillaires est normale au cours du vieillissement ; nombre d'entre eux considèrent qu'elles sont le signe d'une maladie d'Alzheimer à un stade infra-clinique chez les sujets asymptomatiques (stades I et II de la classification de Braak). D'autres auteurs estiment que le cerveau peut tolérer un certain taux de dégénérescence neurofibrillaire (stable et sous contrôle chez le sujet sain), mais que des facteurs génétiques ou environnementaux (en lien notamment avec le métabolisme de la protéine amyloïde et/ou de l'apolipoprotéine E) peuvent rompre cet équilibre, laissant ainsi la pathologie s'installer. [77], [84], [228], [265]

4.1.1.3 Plaques bêta-amyloïdes

Tout comme les lésions neurofibrillaires, des plaques bêta-amyloïdes apparaissent dans le tissu cérébral au cours du vieillissement. Elles se composent principalement de substances amyloïdes.

Les substances amyloïdes ne sont pas des sucres, mais des peptides ou des protéines. Elles tiennent leur nom de leur affinité pour les colorants de l'amidon (rouge Congo, thioflavine). Quand ces protéines s'accumulent dans l'environnement extracellulaire, elles ont tendance à adopter une conformation dite en feuillet bêta-plissé, prenant alors la coloration. A ce stade, les protéines forment des plaques bêta-amyloïdes très stables, résistantes aux processus de dégradation protéique. La présence de protéines bêta-amyloïdes (A β ou β A4) au niveau cérébral est physiologique, mais leur accumulation excessive, elle, est pathologique.

Au premier stade de la formation de la plaque, les protéines n'ont pas encore adopté la conformation en feuillet bêta-plissé et ne prennent donc pas la coloration : on parle de plaques immatures.

Les plaques matures contiennent en leur centre une forte densité de peptides bêta-amyloïdes. Au stade le plus évolué, des prolongements neuronaux viennent s'associer aux plaques existantes pour former des plaques dites neuritiques ou séniles, lesquelles expriment alors la protéine Tau. Les plaques séniles associent donc dégénérescence neurofibrillaire et plaques amyloïdes.

Comme pour les dégénérescences neurofibrillaires, les plaques amyloïdes ne s'observent qu'en faible quantité chez les personnes âgées non atteintes de démence. Par contre, ces plaques sont plus denses et dommageables dans les pathologies neurodégénératives de type Alzheimer.

Cependant, le vieillissement normal s'accompagne en réalité moins de modifications anatomiques que de modifications fonctionnelles. [77], [84], [228], [265]

4.1.2 Retentissement cognitif

Plusieurs hypothèses ont été formulées afin d'expliquer les modifications fonctionnelles responsables des plaintes mnésiques chez les sujets âgés.

Selon Birren, si il existe un ralentissement cognitif global lié à l'âge, c'est que le traitement de l'information doit être ralenti [26]. D'après ce raisonnement, les fonctions qui requièrent le plus de ressources devraient être les plus touchées avec l'âge.

Salthouse, qui partage cette conception, montre en effet dans plusieurs études que les résultats à des tests de rapidité de perception déclinent fortement avec l'âge ; le ralentissement s'observe d'autant plus si la tâche à accomplir est complexe et fait appel à plusieurs processus simultanément. Ses études portent sur un grand nombre de tâches telles que le rappel libre [250], l'apprentissage associatif [252], la mémoire de travail [251], [253], l'empan numérique inversé [249] ou encore l'inhibition de Stroop [253], [248]. Selon lui, le ralentissement observé avec l'âge tient plus d'une perte de vitesse de traitement que d'une perte réelle d'information. [239]

Parallèlement, d'autres chercheurs s'intéressent à l'origine anatomique du ralentissement cognitif. Les recherches portent notamment sur des modifications de l'enveloppe de myéline et des contacts synaptiques : l'expérimentation animale montre ainsi qu'avec l'âge, les gaines de myéline subissent des altérations engendrant un ralentissement de l'influx nerveux et une diminution de la plasticité synaptique [11], [22], [320].

Par ailleurs, de nombreuses études retrouvent chez le rat âgé une diminution de l'expression de certaines protéines nécessaires au renforcement synaptique, tandis que celle des protéines nécessaires à la dépression synaptique est augmentée. Parmi les explications à cette diminution de la plasticité synaptique figurent la modification de l'homéostasie du calcium, des changements dans l'activité des voies de signalisation (affectant l'équilibre entre potentialisation et dépression synaptique) et le recrutement de processus de synthèse protéique [266].

4.2 Pathologies de la mémoire

Les causes de dysfonctionnements cognitifs, notamment mnésiques, sont multiples : on en recense plus d'une cinquantaine, dont près d'un tiers sont potentiellement curables [135].

Tableau 1 : Récapitulatif des principales étiologies des troubles de la mémoire, d'après [135] et [166].

Maladies neurodégénératives	Maladie d'Alzheimer Démence à corps de Lewy diffus Démence fronto-temporale Dégénérescence corticobasale Maladie de Parkinson Atrophie multisystématisée Paralysie supranucléaire progressive (maladie de Steele-Richardson-Olszewski)
Maladies vasculaires	Accident vasculaire cérébral État lacunaire CADASIL (<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i>) Maladie de Binswanger
Maladies infectieuses	Neurosyphilis Encéphalopathie herpétique Leuco-encéphalopathie multifocale progressive à VIH
Maladies à prion	Maladie de Creutzfeldt-Jakob Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob Maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker
Carences vitaminiques	Carence en vitamine B12 Carence en vitamine B9
Toxiques	Alcool Cannabis Intoxication au monoxyde de carbone
Médicaments	Psychotropes Anticholinergiques Antiépileptiques Antidépresseurs

Maladies psychiatriques	Dépression et autres troubles de l'humeur Schizophrénie et autres troubles psychotiques Troubles anxieux
Maladies générales et autres	Traumatisme crânien Hématome sous-dural chronique Chirurgie Tumeur Hydrocéphalie à pression normale Épilepsie (crise) Maladies auto-immunes Hypothyroïdie Hyperthyroïdie Hypercalcémie

Parmi toutes ces étiologies, la démence est la cause d'amnésie permanente la plus fréquente et la plus étudiée. Elle peut être dégénérative : c'est le cas de la maladie d'Alzheimer, de la démence fronto-temporale ou de la démence à corps de Lewy. Elle peut également être non dégénérative, comme dans le cas de la démence vasculaire. On parle de démence mixte lorsqu'un patient présente à la fois les symptômes d'une démence de type vasculaire et ceux d'une démence dégénérative.

Certaines causes de troubles de la mémoire sont potentiellement curables, telles que les intoxications, les pathologies psychiatriques ou encore certaines maladies générales ou infectieuses. D'autres causes peuvent même être prévenues, comme c'est le cas pour les carences vitaminiques ou l'iatrogénie ; cette dernière nous intéresse tout particulièrement et sera développée dans le chapitre suivant.

5 Iatrogénie médicamenteuse des troubles de la mémoire

5.1 Introduction

L'effet indésirable du médicament est défini par l'OMS depuis 1972 comme toute « réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du produit de santé. »

La Conférence nationale de santé définit en 1998 l'iatrogénie comme « toute pathogénie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence » [103]. L'iatrogénie médicamenteuse concerne les effets indésirables liés à l'usage de médicaments, que celui-ci soit conforme ou non aux bonnes conditions d'utilisation du médicament incriminé.

Dans le cas particulier des troubles de la mémoire, de nombreux médicaments sont susceptibles d'être mis en cause dès l'instant où ils sont capables de passer la barrière hémato-encéphalique. Il n'existe pas de substance chimique connue qui affecte uniquement la mémoire, la plupart des molécules ayant des effets diffus sur le cerveau. De plus, l'addition d'un effet sédatif peut entraîner une perte de concentration ou d'attention suffisante pour altérer certains processus cognitifs.

A ce jour, les chercheurs ont malheureusement rencontré plus de succès dans le développement de médicaments qui provoquent des amnésies que dans le développement de composés capables d'améliorer la mémoire dans les pathologies organiques. Cependant, ces médicaments qui altèrent la mémoire offrent une opportunité d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes clés de celle-ci [36]. En effet, si un médicament ayant un effet inhibiteur sur un neuro-récepteur perturbe la mémoire, une molécule capable de stimuler ce même récepteur est susceptible de l'améliorer. Toutefois, leur intérêt dans la recherche mis à part, les effets amnésiants des médicaments demeurent indésirables et pénalisent le patient. [104]

5.2 Identification des patients à risque iatrogène

Les patients les plus exposés aux risques iatrogènes des thérapeutiques médicamenteuses sont les sujets âgés de plus de 65 ans. Plusieurs facteurs augmentent le risque chez ces patients, tels que les modifications physiologiques liées à l'âge, les comorbidités et la polymédication.

Les modifications physiologiques liées à l'âge aboutissent à un déclin des fonctions rénale et (dans une moindre mesure) hépatique, conduisant à une altération de la pharmacocinétique des médicaments. La pharmacodynamie se retrouve également modifiée pour diverses raisons : l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, la modification du nombre et de la sensibilité des récepteurs, la tendance à la déshydratation ou encore la dénutrition protéino-énergétique (entraînant une diminution du rapport masse grasse / masse maigre). La conséquence est une tendance à l'accumulation des médicaments, ce qui facilite leur diffusion dans le système nerveux central.

Par ailleurs, la dénutrition protéino-énergétique engendre une augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques ; les sujets âgés sont donc plus sensibles aux effets secondaires notamment centraux de ces médicaments.

Enfin, le risque iatrogène est d'autant plus important chez les sujets âgés que ceux-ci sont souvent polymédiqués ; en effet, plus de 80% des personnes de plus de 65 ans prennent au moins un médicament par jour et parmi eux, 40% en prennent 5 ou plus. [2], [59], [128]

5.3 Psychotropes

Si bon nombre de médicaments peuvent perturber le fonctionnement cognitif et plus précisément les fonctions mnésiques, ceux agissant spécifiquement sur le cerveau peuvent être particulièrement délétères. C'est le cas des psychotropes, qui sont des molécules agissant sur le psychisme en modifiant la neurotransmission au niveau du système nerveux central.

5.3.1 Benzodiazépines

5.3.1.1 Introduction

Les benzodiazépines sont des médicaments utilisés pour leurs propriétés anxiolytiques, myorelaxantes, anticonvulsivantes et hypnotiques, mais sont également connues pour leurs effets amnésiants [73].

Les benzodiazépines (BZD) sont la classe de médicaments pour laquelle on rapporte le plus d'effets indésirables de type mnésique. Les molécules les plus souvent mises en cause sont l'alprazolam, le bromazépam, le clonazépam, le lorazépam et le prazépam, qui comptent parmi les molécules les plus

utilisées. Dans la plupart des cas, le trouble rapporté est une amnésie antérograde [52]. Outre les problèmes cognitifs, les BZD ont des effets sédatifs et augmentent le risque de chute chez les sujets âgés.

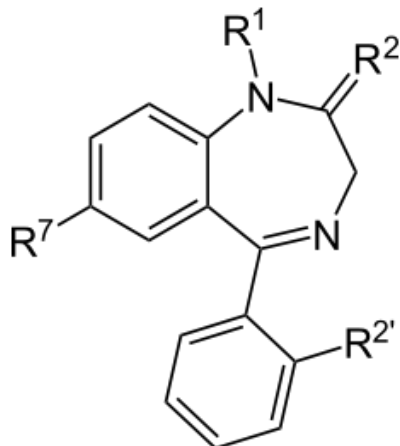


Figure n°15 : Structure chimique générale des benzodiazépines (CAS : 2898-08-0), d'après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> ; en ligne le 11/11/13.

5.3.1.2 État des lieux

En France, 22 molécules benzodiazépines ou apparentées sont commercialisées. Un Français sur cinq y a déjà eu recours. Les molécules consommées sont en majorité des anxiolytiques (50,2%) et des hypnotiques (37,6%), avec une durée moyenne de traitement de sept mois. Leur consommation est plus fréquente chez la femme (60%) et augmente avec l'âge. [1]

Depuis 2002, la consommation de BZD anxiolytiques a globalement diminué, malgré une légère recrudescence depuis 2009. La consommation globale d'hypnotiques et apparentés est quant à elle restée stable, avec toutefois un glissement de la consommation d'hypnotiques benzodiazépines vers les substances apparentées. Cette tendance s'observe également au-delà de nos frontières [279].

Les benzodiazépines sont responsables de nombreux effets indésirables, bien identifiés dans les résumés des caractéristiques des produits ; leur usage doit être limité à douze semaines pour les anxiolytiques et quatre semaines pour les hypnotiques [9].

En dépit de ces recommandations, il reste encore une forte proportion de consommateurs de BZD en France, dont une majorité de personnes âgées et d'utilisateurs chroniques (plus de six mois dans 75% des cas et plus de deux ans dans 50% des cas). [1], [163]

5.3.1.3 Mécanisme d'action

Les benzodiazépines ont un site de fixation spécifique sur les récepteurs du GABA (Acide γ -aminobutyrique), plus précisément sur les récepteurs du sous-type GABA_A. Le GABA est un neuromédiateur inhibiteur ; sa fixation aux récepteurs GABAergiques entraîne une entrée de chlore dans la cellule cible et son hyperpolarisation. Les BZD augmentent l'affinité du GABA pour son récepteur, ce qui augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore et diminue l'excitabilité postsynaptique ; elles ont donc un effet inhibiteur sur la transmission du signal. [298]

Les récepteurs GABA_A possèdent également des sites de fixation pour d'autres molécules actives telles que les barbituriques (phénobarbital), les neurostéroïdes (progestérone), les anticonvulsivants ou encore l'éthanol. [133]

Ces récepteurs sont hétéropentamériques ; il en existe 19 sous-unités (α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , θ , π , ρ 1-3). La plupart d'entre eux se composent de deux sous-unités α identiques, deux sous-unités β identiques et d'une sous-unité γ 2. Le récepteur le plus fréquent se compose des sous-unités α 1 β 2 γ 2 (60% des récepteurs GABA_A) [242]. La sous-unité γ 2 confère au récepteur sa sensibilité aux BZD, tandis que les différentes sous-unités α (α 1, α 2, α 3, et α 5) modulent leur activité pharmacologique [131]. Le site de fixation des BZD se situe à l'interface entre la sous-unité γ et la sous-unité α adjacente.

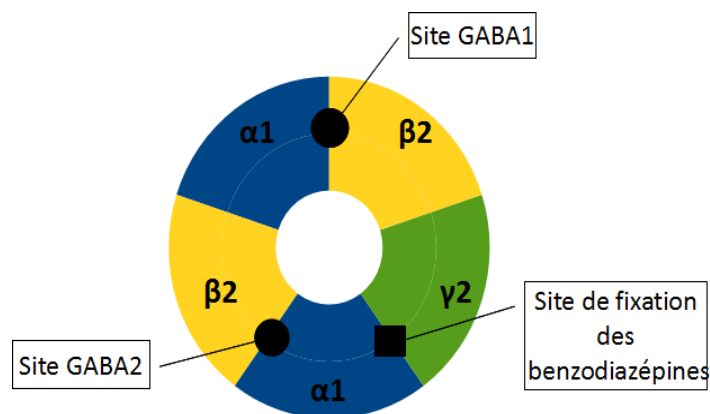


Figure n°16 : Schéma de l'isoforme la plus fréquente du récepteur $GABA_A$: $\alpha 1\beta 2\gamma 2$.
Pentamère formant un canal ionique central, d'après [276].

Des études réalisées pour la plupart sur des rongeurs ont permis de préciser le rôle des différentes sous-unités α dans l'activité pharmacologique des benzodiazépines. Les sous-unités $\alpha 1$ participent ainsi principalement aux effets sédatifs, les sous-unités $\alpha 2$ et $\alpha 3$ aux effets anxiolytiques et anticonvulsivants et les sous-unités $\alpha 5$ enfin seraient impliquées dans les mécanismes d'encodage et de rappel. [58], [78]

Les récepteurs $\alpha 5-GABA_A$ font l'objet d'une attention particulière. Ils représentent moins de 5% de l'ensemble des récepteurs $GABA_A$ mais s'expriment essentiellement au niveau de l'hippocampe, où ils représentent alors 15 à 20% des récepteurs $GABA_A$ [242], [323]. Dans cette région, les récepteurs $\alpha 5-GABA_A$ ne sont pas post- mais extra-synaptiques, ce qui leur confère la possibilité de moduler l'inhibition GABAergique. Les expériences utilisant des agonistes inverses ou des souris *knock-out* (c'est-à-dire génétiquement modifiées pour ne pas exprimer les récepteurs $\alpha 5-GABA_A$) démontrent une forte implication des sous-unités $\alpha 5$ dans la modulation de la mémoire (encodage, potentialisation à long terme, rappel), comme pouvait le laisser présager leur localisation hippocampique [58], [67], [182]. Les récepteurs $\alpha 5-GABA_A$ seraient donc une cible pharmacologique potentielle ; la possibilité de développer des agonistes inverses sélectifs ayant des effets promnésiants fait d'ailleurs l'objet de nombreuses études [12], [13], [21], [49]. Des travaux récents soulèvent cependant la possibilité d'une altération de certaines fonctions cognitives liées aux récepteurs $\alpha 5-GABA_A$ chez des souris *knock-out*. [242]

La pharmacologie des récepteurs GABAergiques est très complexe et bien que certains mécanismes soient mieux compris aujourd'hui, une grande part d'inconnu persiste. Le rôle de chaque sous-unité n'est pas entièrement identifié. Une partie des difficultés dans ce domaine de recherche réside dans le fait que de nombreux récepteurs sont composés de deux sous-unités α différentes et qu'il n'est pas aisé de déterminer laquelle participe à l'activité pharmacologique des benzodiazépines.

En conclusion, les récepteurs GABA_A sont le support de l'activité des benzodiazépines et l'affinité des benzodiazépines pour les différents sous-types de récepteurs détermine leur activité pharmacologique. Cependant, le mécanisme par lequel les voies GABAergiques sont capables d'entraîner une amnésie antérograde n'est pas encore élucidé.

5.3.1.4 Risque cognitif

Les effets amnésiants des BZD sont connus depuis les années 1980, avec au premier plan une amnésie antérograde [240], [263]. De nombreuses études ont depuis analysé le lien entre la consommation de benzodiazépines et le déclin cognitif. On a ainsi pu démontrer un impact de ces molécules sur l'attention, la mémoire et le temps de réaction après une consommation aiguë. [72], [318]

Le degré de l'amnésie est dépendant de la dose administrée et de la demi-vie de la molécule. Les troubles peuvent toucher la mémoire épisodique, la mémoire sémantique et la mémoire visuelle. Les effets sur la mémoire à long terme semblent plus liés à un défaut de consolidation qu'à un trouble du rappel. [37]

- Mémoire à court terme

Les études montrent que la mémoire à court terme n'est pas altérée par la prise d'oxazépam [75], de lorazépam [28], [75], [271] ou de diazépam [271]. L'effet de récence (qui se manifeste par un meilleur rappel des derniers éléments d'une liste d'items à mémoriser) est préservé, ce qui confirme que la mémoire à court terme reste fonctionnelle après une consommation de BZD [75].

- Mémoire à long terme

Bon nombre de recherches suggèrent que la mémoire à long terme est altérée par la prise de BZD. En effet, les informations présentées après une prise de BZD sont moins bien rappelées et ce même après l'élimination du médicament. En revanche, les informations présentées après élimination totale de la substance sont bien rappelées. [73]

Paradoxalement, on a pu observer une amélioration de la mémoire rétrograde suite à l'administration de triazolam. Selon une étude menée par Weingartner, l'amnésie antérograde dans le groupe triazolam diminuerait en effet les interférences lors du rappel d'informations présentées avant la prise du médicament, facilitant ainsi la mémoire rétrograde. [314]

Par ailleurs, certains travaux tentent de détailler l'impact des benzodiazépines sur la mémoire à long terme. Des différences ont été observées entre les effets sur la mémoire à long terme explicite et la mémoire à long terme implicite [285] :

- Mémoire explicite

La mémoire explicite est communément altérée par les benzodiazépines. De nombreuses études (menées pour la plupart dans les années 1990) le confirment pour différentes molécules. Ainsi, un déficit est observé dans les épreuves de rappel libre avec le diazépam, le lorazépam ou le triazolam

[167], [313] et dans les épreuves de rappel indicé avec le lorazépam et l'oxazépam [38], [39], [285]. Pour les épreuves de reconnaissance, certains travaux ont montré un déficit dans le groupe benzodiazépine [92], alors que d'autres concluent que l'atteinte n'est significative que pour de fortes doses [312]. En effet, les épreuves de reconnaissance seraient moins sensibles à l'effet amnésiant des benzodiazépines car requérant moins de ressources cognitives que les épreuves de rappel [73].

- Mémoire implicite

L'exploration de la mémoire implicite fait appel à des épreuves d'amorçage. Il s'agit le plus souvent de tâches de complétion de mots : après avoir présenté une liste de mots à un sujet, on lui demande de compléter des séries de syllabes de trois lettres pour former le premier mot qui lui vient à l'esprit. L'effet d'amorçage correspond à l'utilisation préférentielle des mots de la liste précédemment présentée lors de l'épreuve. Une épreuve similaire consiste en la complétion d'images fragmentées.

Pendant longtemps, le lorazépam a été la seule BZD à montrer un impact négatif sur les performances de la mémoire implicite [74], [181]. Cependant, lorsque l'on tient compte du pic plasmatique des différentes molécules pour réaliser les épreuves d'amorçage, on observe des perturbations avec d'autres benzodiazépines également. Ainsi, le diazépam et l'oxazépam peuvent eux aussi altérer la mémoire implicite [38], [167], [285], [307]. Il semblerait donc que les benzodiazépines soient dommageables pour la mémoire implicite, mais que l'effet ne s'observe qu'à des concentrations supérieures à celles nécessaires pour altérer la mémoire explicite.

Il faut toutefois garder à l'esprit que les études citées jusqu'ici font uniquement référence à un usage de courte durée des benzodiazépines ; elles ne présagent en rien des conséquences d'une consommation chronique. Ces dernières font débat, notamment chez le sujet âgé.

5.3.1.5 Risque particulier chez le sujet âgé

La consommation de benzodiazépines est fréquente dans la population âgée ; elle concerne environ 30% des sujets âgés avec une durée moyenne de traitement de 5 ans [1], [25], [138]. Ce constat, couplé à l'augmentation préoccupante de l'incidence des démences, soulève une question : les benzodiazépines peuvent-elles à long terme provoquer des démences ?

Les réponses ont jusqu'ici été contradictoires ; certaines études montrent en effet une augmentation du risque cognitif [101], [162], [319], tandis que d'autres observent un effet protecteur de la consommation de BZD vis-à-vis des démences [93], [164].

Une étude particulièrement attendue dans ce domaine a été publiée en septembre 2012. L'équipe du Professeur Bégaud de l'INSERM de Bordeaux a en effet pu montrer un lien entre la consommation prolongée de benzodiazépines et le risque de démence chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Ces travaux d'une importance majeure sont basés sur l'étude de cohorte PAQUID, ce qui a permis d'inclure un grand nombre de participants pour une durée de suivi de 15 ans. Les résultats montrent une augmentation de près de 50% du risque de démence chez les sujets ayant consommé des benzodiazépines pendant plus de six mois (32% de démences dans le groupe benzodiazépine versus 23% dans le groupe témoin) [25]. Ces résultats ont incité l'Agence nationale du médicament à faire un rappel des règles de prescription et de bon usage des benzodiazépines [9].

Si le lien entre la consommation de BZD et l'incidence des démences semble désormais établi, l'étude du Professeur Bégaud ne permet cependant pas de conclure si la prise de BZD provoque une dégénérescence neuronale (et donc des démences) ou si au contraire le développement d'une démence engendre un recours aux benzodiazépines.

5.3.1.6 Rappel des recommandations sur le bon usage des benzodiazépines

Les benzodiazépines ont une place légitime dans la prise en charge des troubles anxieux et de l'insomnie. Cependant, vu l'étendue de leurs effets indésirables à court et à long terme, leur prescription doit se faire avec précaution. L'Agence nationale de sécurité du médicament rappelle donc dans son communiqué du 17 décembre 2012 les règles de bon usage des benzodiazépines [9] (reprenant largement le communiqué de l'HAS d'octobre 2007 à l'intention des professionnels [127]) :

- « La prescription de benzodiazépines à visée anxiolytique et hypnotique ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses. La première prescription chez un patient est une prescription à risque qui peut entraîner le patient dans un processus de consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique sera épuisé.
- Cette prescription doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans le cadre de l'AMM.
- Cette prescription doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables.
- Le patient doit être informé des risques liés à cette consommation et accompagné dans l'arrêt de sa consommation dont on sait qu'il peut être difficile quand la dépendance est installée. »

L'usage des benzodiazépines est souvent inapproprié chez les patients âgés [6], [30]. En effet, le métabolisme et/ou la pharmacodynamie des benzodiazépines sont généralement modifiés après 65 ans. Les effets neurologiques des BZD s'observent alors pour des doses plus faibles que chez l'adulte ; le mécanisme responsable de cette sensibilisation demeure toutefois inconnu. Par ailleurs, la demi-vie des molécules nécessitant une oxydation hépatique est allongée ; elles s'accumulent, majorant ainsi le risque d'interactions médicamenteuses et de iatrogénèse [31], [71], [155].

Il est recommandé par l'HAS [127] :

- de privilégier un traitement de courte durée (inférieure à 4 semaines pour les hypnotiques ; inférieure à 12 semaines pour les anxiolytiques),
- de privilégier une posologie faible,
- de privilégier une molécule de demi-vie courte, éliminée par conjugaison,
- de programmer l'arrêt du traitement dès son instauration [127].

Tout traitement par benzodiazépines dépassant une durée de 30 jours doit faire l'objet d'une réévaluation afin de déterminer si l'indication est toujours pertinente et de proposer dans le cas contraire un plan d'arrêt du traitement (Annexes I et II).

Il appartient également au pharmacien d'officine de s'assurer que le patient a bien pris connaissance des risques liés à l'usage de benzodiazépines, de lui rappeler l'importance du respect des doses prescrites et de l'inciter à appliquer les mesures hygiéno-diététiques.

Tableau 2 : Demi-vies et élimination des principales benzodiazépines, d'après les résumés des caractéristiques des produits et [264].

DCI	DC	½-vie d'élimination	Substance(s) active(s)	Voie d'élimination
<i>Hypnotiques : durée maximale de prescription limitée à 4 semaines</i>				
Estazolam	Nuctalon [®]	17 heures	Estazolam	Conjugaison
Loprazolam	Havlane [®]	8 heures	Loprazolam	Oxydation
Lormétazépam	Noctamide [®]	10 heures	Lormétazépam Lorazépam	Conjugaison
Nitrazépam	Mogadon [®]	16 à 48 heures	Nitrazépam	Oxydation
Témazépam	Normison [®]	5 à 8 heures	Témazépam	Conjugaison
<i>Anxiolytiques : durée maximale de prescription limitée à 12 semaines</i>				
Alprazolam	Xanax [®]	10 à 20 heures	Alprazolam	Oxydation
Bromazépam	Lexomil [®]	20 heures	Bromazépam 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridine	Oxydation
Clobazam	Urbanyl [®]	20 heures	Clobazam Desméthylclobazam	Oxydation
Clorazépate	Tranxène [®]	30 à 150 heures	Desméthyldiazépam Oxazépam	Oxydation
Diazépam	Valium [®]	32 à 47 heures	Diazépam Desméthyldiazépam Oxazépam	Oxydation
Loflazépate d'éthyle	Victan [®]	77 heures	Loflazépate	Conjugaison
Lorazépam	Temesta [®]	10 à 20 heures	Lorazépam	Conjugaison
Nordazépam	Nordaz [®]	30 à 150 heures (en moyenne 65h)	Nordazépam Oxazépam	Oxydation
Oxazépam	Seresta [®]	8 heures	Oxazépam	Conjugaison
Prazépam	Lysanxia [®]	30 à 150 heures (en moyenne 65h)	Desméthyldiazépam	Oxydation
<i>Myorelaxant : durée maximale de prescription limitée à 12 mois</i>				
Tétrazépam*	Myolastan [®]	18 à 26 heures	Tétrazépam	Conjugaison

DCI : Dénomination Commune Internationale ; DC : dénomination commerciale ; en grisé : molécules à demi-vie longue (> 24 heures) ; en gras : métabolites actifs .

* Autorisation de mise sur le marché suspendue en France depuis le 8 juillet 2013.

5.3.2 Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines

5.3.2.1 Introduction

Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines sont des molécules dont la structure chimique diffère de celle des benzodiazépines, mais dont la cible pharmacologique est identique. Ces molécules ont en effet une affinité pour les récepteurs GABA_A et se lient au site de fixation des BZD. Elles ont des effets sédatifs et hypnotiques marqués, mais peu d'effets myorelaxants ou anticonvulsivants ; leur effet sédatif est levé par l'antagoniste des BZD, le flumazénil. En France, les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines disponibles sont le zolpidem et le zopiclone.

5.3.2.2 État des lieux

La France est un des pays d'Europe où l'on prescrit le plus d'hypnotiques. La consommation globale de ces médicaments y est relativement stable depuis 10 ans, avec toutefois une augmentation de la proportion des molécules apparentées (représentant 77% des prescriptions d'hypnotiques en 2010).

Le zolpidem fait partie du top trois des molécules benzodiazépines et apparentées les plus prescrites en 2009 et 2010. Sur 10,2 millions de consommateurs, 2 millions prennent du zolpidem et 1,2 millions du zopiclone. [1]

Bien que les recommandations suggèrent de limiter l'utilisation des hypnotiques à quatre semaines [127], ces molécules sont souvent utilisées pendant plusieurs mois. Le rapport d'expertise de l'Afssaps publié en janvier 2012 indique en effet que 26% des sujets seulement reçoivent des hypnotiques pour

une durée inférieure à trois mois, tandis que près de 70% des traitements sont maintenus au-delà de six mois. De plus, les traitements d'une durée supérieure à trois mois sont plus fréquents chez les sujets âgés [1].

5.3.2.3 Mécanisme d'action

Les hypnotiques apparentés benzodiazépines (HAB), représentés par le zolpidem et le zopiclone, sont des agonistes des récepteurs GABA_A. Leur cible pharmacologique est donc identique à celle des benzodiazépines, avec toutefois une sélectivité du zolpidem pour le sous-type GABA_A- α 1. La demi-vie d'élimination de ces molécules est plus courte que celle de la majorité des benzodiazépines : elle est de deux à trois heures pour le zolpidem et de cinq heures pour le zopiclone [127].

- Zolpidem

Le zolpidem appartient à la classe des imidazopyridines. Cette molécule a été développée pour être sélective des récepteurs corticaux aux benzodiazépines, en particulier des récepteurs GABA_A- α 1. Le zolpidem est ainsi le premier agoniste sélectif pour un sous-type de récepteurs GABA_A. Il est également capable d'activer les sous-types α 2 et α 3, mais à des doses supérieures à celles nécessaires pour activer les récepteurs GABA_A- α 1. L'affinité du zolpidem pour les récepteurs GABA_A- α 5 est quant à elle suffisamment faible pour être négligeable en pratique [230].

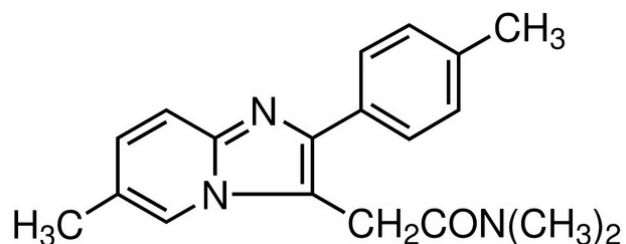


Figure n°17 : Structure chimique du zolpidem (CAS : 82626-48-0), d'après <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/z103?lang=fr®ion=FR> ; en ligne le 10/02/2014.

Les effets cliniques du zolpidem seraient donc principalement portés par les récepteurs GABA_A-α1, responsables de la sédation. Une étude récente a certes pu démontrer une activité anxiolytique du zolpidem, mais celle-ci est nettement moins importante que celle des benzodiazépines non sélectives [20], [212]. En effet, en comparaison avec les benzodiazépines et autres HAB, le zolpidem est la molécule hypnotique la plus sélective [82], [254].

- Zopiclone

Le zopiclone appartient à la classe des cyclopyrrolones ; il possède un centre chiral et est commercialisé en France sous la forme d'un mélange racémique [95]. Il partage le profil pharmacologique des molécules HAB, mais n'exprime pas de sélectivité pour un sous-type de récepteur GABA_A.

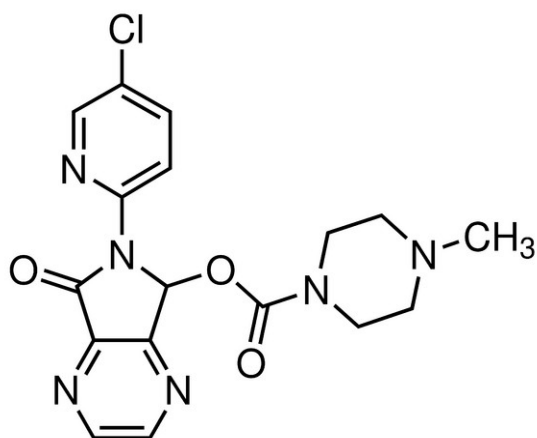


Figure n°18 : Structure chimique du zopiclone (CAS : 43200-80-2), d'après <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/z4900?lang=fr®ion=FR> ; en ligne, le 10/02/2014.

Malgré tout, le zopiclone possède une affinité plus grande pour les récepteurs GABA_A-α1 et GABA_A-α5 que pour les sous-types alpha2 et alpha3 [35], [256]. Les effets pharmacologiques de la molécule seraient donc principalement liés aux sous-types alpha1 et alpha5. Le zopiclone aurait également un effet anxiolytique à forte dose et causerait des effets indésirables cognitifs à dose clinique. [82], [212]

5.3.2.4 Risque cognitif

Les mécanismes responsables de troubles de la mémoire lors de la prise d'hypnotiques apparentés aux benzodiazépines ne sont pas bien connus ; néanmoins, de nombreuses études ont déjà montré que les médicaments agissant sur les récepteurs GABA_A ont la capacité d'altérer la mémoire explicite, voire la mémoire procédurale [255], [259]. Le zolpidem, de par son affinité pour les récepteurs alpha1, et le zopiclone, de par son affinité pour les récepteurs alpha1 et alpha5, sont donc susceptibles d'altérer la mémoire.

On pourrait supposer que les hypnotiques dotés d'une sélectivité relative pour les récepteurs α_1 perturbent moins les fonctions mnésiques, étant donné la sous-représentation de ces récepteurs au niveau de l'hippocampe. Cependant, des études comparant les troubles de la mémoire associés à l'utilisation de triazolam et de zolpidem démontrent que certains types d'atteintes surviennent avec la même fréquence pour ces deux molécules [81], [198], [237], suggérant ainsi qu'elles partagent le même mécanisme d'action [177], [226], [325].

Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines sont en effet capables de provoquer une amnésie antérograde similaire à celle observée avec les benzodiazépines. Le mécanisme d'action serait lié à la fois aux récepteurs $GABA_A-\alpha_1$ et $GABA_A-\alpha_5$. [243], [254], [258], [260]

Les effets indésirables du zolpidem sur la mémoire dépendent néanmoins du moment de la prise : ils surviennent lorsque la molécule est administrée deux ou trois heures après l'apprentissage. L'administration de zolpidem une heure ou six heures après l'apprentissage n'a au contraire pas d'effet sur la consolidation [325]. Par ailleurs, chez l'adulte jeune, la mémoire n'est pas affectée lorsqu'elle est testée six heures après la prise de zolpidem (c'est-à-dire au moment du réveil le matin suivant). Lors d'un réveil nocturne en revanche, on observe des perturbations des fonctions psychomotrices, de l'attention, de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique. Ces effets perdurent au-delà d'un mois de prise quotidienne [156].

5.3.2.5 Risque particulier chez le sujet âgé

L'insomnie touche plus fréquemment les sujets âgés, qui sont par conséquent les plus gros consommateurs d'hypnotiques [1], [296]. Le métabolisme des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines dépend du cytochrome P450-3A4 (CYP3A4), ce qui majore le risque d'interactions médicamenteuses. De plus, la demi-vie de ces molécules est allongée chez le sujet âgé de par la diminution du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale. Il est de ce fait conseillé de diminuer la posologie du zolpidem et du zopiclone chez le patient âgé et surtout de privilégier une prise en charge non médicamenteuse des troubles du sommeil [82].

Par ailleurs, l'étude prospective du Professeur Bégaud montre qu'à l'instar des benzodiazépines, la consommation prolongée de zolpidem ou de zopiclone augmente le risque de démence [25]. Il est donc recommandé d'observer pour ces molécules les mêmes règles de bon usage que pour les benzodiazépines, d'autant plus qu'elles exposent, elles aussi, à un risque d'accoutumance [116].

En dépit de leurs nombreux effets indésirables, les HAB ont néanmoins un meilleur profil de tolérance et une demi-vie plus courte que les benzodiazépines hypnotiques et sont de ce fait préférentiellement prescrites.

5.3.3 Neuroleptiques

5.3.3.1 Introduction

Les neuroleptiques constituent une classe de médicaments hétérogène agissant principalement sur les voies dopaminergiques. L'inhibition dopaminergique serait en effet responsable de l'activité thérapeutique antipsychotique de ces molécules, mais également d'importants effets indésirables de type extrapyramidal.

On distingue les neuroleptiques classiques, ayant une forte affinité pour les récepteurs D2, et les neuroleptiques atypiques, possédant en plus une activité inhibitrice sérotoninergique. Cette dernière permettrait de moduler l'inhibition des voies dopaminergiques, ce qui expliquerait pourquoi les antipsychotiques atypiques provoquent moins d'effets indésirables extrapyramidaux. [98]

Certains antipsychotiques (classiques ou atypiques) ont également des propriétés anticholinergiques, responsables d'effets secondaires mnésiques de type amnésie antérograde (ex : clozapine, chlorpromazine). [98]

5.3.3.2 Mécanismes d'action

Tous les neuroleptiques ont en commun une activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2.

Quatre voies dopaminergiques majeures sont identifiées au niveau cérébral :

- la voie mésolimbique : l'hyperactivité de cette voie chez le schizophrène entraîne une stimulation excessive des fonctions normales, une production de symptômes positifs (délires, hallucinations) et des troubles comportementaux (agressivité, hostilité)
- **la voie mésocorticale** : son hypoactivité chez le schizophrène accentue les symptômes négatifs (émoussement, anhédonie, troubles de l'attention, troubles cognitifs)
- la voie nigrostriée : une hypoactivité de cette voie entraîne des symptômes extrapyramidaux, tandis qu'une hyperactivité engendre des dyskinésies (précoces ou tardives)
- la voie tubéro-infundibulaire : à l'état normal, l'action de la dopamine sur cette voie inhibe la sécrétion de prolactine.

La voie mésocorticale est constituée de fibres provenant de l'aire tegmentale ventrale et se projetant vers le cortex frontal, le cortex cingulaire et les régions septo-hippocampiques. Elle favorise les performances du lobe préfrontal dans la planification des actions, la mémoire de travail et le déclenchement des actions volontaires. Plus généralement, l'activité de la voie mésocorticale serait nécessaire à certaines activités mnésiques ainsi qu'aux processus attentionnels. [98], [153]

Par rapport aux sujets contrôles, les patients schizophrènes présentent une hyperactivité de la voie mésolimbique associée à un hypofonctionnement des voies mésocorticale et nigrostriée. Les neuroleptiques classiques peuvent accentuer cet hypofonctionnement et ainsi aggraver les déficits attentionnels et exécutifs observés dans cette pathologie. Les antipsychotiques atypiques sont de ce fait préconisés dans le traitement de la schizophrénie, car dotés d'une activité inhibitrice

sérotoninergique 5HT2 ; celle-ci semble en effet réduire l'antagonisme des récepteurs D2 sur les voies responsables des effets extrapyramidaux et cognitifs [98], [146]. Ainsi, des recherches menées sur des patients schizophrènes traités par neuroleptiques sur une courte durée attribuent un bénéfice cognitif aux antipsychotiques atypiques par rapport aux molécules de première génération [152]. Cependant, des études portant sur des traitements plus longs indiquent que ce bénéfice n'est en réalité que modeste [213], [233].

Le fait que les neuroleptiques soient principalement utilisés chez des patients schizophrènes complique l'étude de leurs effets directs ou propres sur la mémoire : en effet, la schizophrénie s'accompagne dans près de 85% des cas de troubles cognitifs associant troubles de la mémoire explicite et troubles des fonctions exécutives [287]. Peu d'études sont menées chez des sujets non schizophrènes [201], [306].

Par ailleurs, les neuroleptiques de première génération sont fréquemment responsables de troubles extrapyramidaux nécessitant parfois le recours à des correcteurs anticholinergiques, lesquels peuvent également altérer la mémoire. Certains neuroleptiques, classiques ou atypiques, possèdent même un potentiel anticholinergique propre (Tableau 2).

Tableau 3 : Principaux neuroleptiques utilisés en thérapeutique en France et leur potentiel anticholinergique, d'après [98], [126], [146], [200].

Dénomination Commune Internationale	Nom commercial	Affinité anticholinergique relative M1*
Antipsychotiques de première génération		
Phénothiazines et apparentés		
Chlorpromazine	LARGACTIL [®]	+++
Cyamémazine	TERCIAN [®]	+
Fluphénazine	MODITEN [®]	-
Lévomépromazine	NOZINAN [®]	+
Loxapine	LOXAPAC [®]	++
Propériciazine	NEULEPTIL [®]	-
Pipotiazine	PIPORTIL [®]	?
Thioxanthènes		
Flupentixol	FLUANXOL [®]	?
Zuclopenthixol	CLOPIXOL [®]	?
Butyrophénones		
Halopéridol	HALDOL [®]	-
Penfluridol	SEMAP [®]	-
Pimozide	ORAP [®]	+
Pipampérone	DIPIPERON [®]	+
Benzamides		
Sulpiride	DOGMATIL [®]	-
Sultopride	BARNETIL [®]	-
Tiapride	TIAPRIDAL [®]	?
Antipsychotiques de deuxième génération		
Amisulpride	SOLIAN [®]	-
Clozapine	LEPONEX [®]	++++
Olanzapine **	ZYPREXA [®]	++(++)
Quétiapine	SEROQUEL [®]	++
Risperidone	RISPERDAL [®]	-
Aripiprazole	ABILIFY [®]	-

* Récepteurs muscariniques de type M1 ; ** bien que l'olanzapine ait montré une forte affinité anticholinergique *in vitro* et *ex vivo* celle-ci ne semble pas corrélée avec la clinique. Les patients recevant de l'olanzapine manifestent peu d'effets indésirables anticholinergiques comparés aux patients recevant de la clozapine [53].

5.3.3.3 Risque particulier chez le sujet âgé

Malgré leur contre-indication, les neuroleptiques sont largement prescrits en gériatrie pour réduire une idée délirante ou un comportement perturbateur (déambulation, agitation, cris, agressivité), symptômes souvent présents chez les patients souffrant de démence [51]. Néanmoins, le recours aux neuroleptiques en gériatrie doit rester exceptionnel et respecter des règles de prescription très strictes, comme le rappelle l'HAS [125].

En France, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer reçoivent six fois plus de neuroleptiques que la population générale d'âge égal, avec un taux de prescription chronique de 18%. Ce taux atteint 27% chez les patients résidant en établissement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). [124], [123]

Le recours excessif aux neuroleptiques chez les patients déments n'est pas une spécificité française : des observations similaires sont faites dans d'autres pays comme le Canada, la Finlande ou l'Australie [4], [115], [235], [278].

Les personnes âgées sont particulièrement exposées aux effets indésirables des médicaments antipsychotiques. Une fois encore, les modifications métaboliques liées à l'âge, les comorbidités et la polymédication augmentent la sensibilité aux effets toxiques de ces médicaments [304].

L'halopéridol et l'olanzapine ont tous deux montré un impact mesurable sur les fonctions cognitives : en effet, une étude randomisée en double aveugle versus placebo menée sur des volontaires sains de plus de 65 ans met en évidence une altération de nombreux paramètres du système informatisé « *Cognitive Drug Research* » après une première prise d'halopéridol ou d'olanzapine [315]. Toutefois, les effets cognitifs de l'olanzapine s'estompent avec la répétition des prises, tandis que ceux de l'halopéridol s'intensifient. Des troubles de l'attention et de la reconnaissance des mots persistent ainsi encore 48 heures après la dernière prise d'halopéridol, ce qui n'est pas le cas avec l'olanzapine. L'étude montre également que l'ampleur du déficit provoqué par ces deux molécules est directement lié à l'âge des volontaires. Si on ajoute le fait que l'âge est un facteur de risque indépendant de déclin cognitif, cette étude indique que les plus âgés des seniors auront un plus grand risque de présenter des déficits cognitifs lors de l'utilisation de neuroleptiques. [24]

Au-delà de leur risque cognitif, les neuroleptiques ont récemment été associés à une augmentation de la mortalité et du nombre d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints d'un syndrome démentiel. Émis en 2005, les premiers avertissements concernent l'utilisation de neuroleptiques atypiques ; ils font suite à la publication d'une méta-analyse d'études randomisées contrôlées versus placebo [269]. En 2007, une étude de cohorte incluant 37 241 résidents de maisons de soins âgés de plus de 65 ans va plus loin : elle conclut que le risque majoré de décès associé à l'utilisation de neuroleptiques classiques est comparable, si ce n'est supérieur, au risque de décès associé à l'utilisation de neuroleptiques atypiques [268]. [137], [185]

L'HAS a donc émis des recommandations visant à réduire la surprescription de neuroleptiques chez les sujets âgés ; elle déconseille ainsi l'utilisation des neuroleptiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée et déconseille fortement leur prescription dans la maladie à corps de Lewy [123], [124].

5.3.3.4 Rappel des règles de prescription des neuroleptiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée

L'HAS recommande de « ne prescrire un antipsychotique qu'en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable autrement, après échec des autres mesures non médicamenteuses ou en cas d'urgence (danger pour le patient ou pour autrui).

En cas de décision de prescription, il est recommandé de suivre ces règles :

- évaluer systématiquement le risque d'événements cérébro-vasculaires, cardiaques, neurologiques, cognitifs et métaboliques ;
- identifier, documenter et quantifier systématiquement les symptômes cibles à corriger ;
- choisir l'antipsychotique après une analyse individuelle des bénéfices/risques : demi-vie courte, effet anticholinergique faible ;

- informer systématiquement le patient ou l'aidant sur le rapport bénéfice/risque du traitement ;
- utiliser systématiquement la posologie initiale la plus basse possible, de l'ordre du quart des posologies usuelles chez l'adulte jeune, puis l'augmenter progressivement si besoin ;
- prescrire le traitement pour une durée très limitée ;
- réévaluer systématiquement, au moins toutes les semaines, la tolérance physique, neurologique et cognitive et l'efficacité symptomatique ;
- arrêter les antipsychotiques dès que l'état clinique le permet ou dès que les autres mesures thérapeutiques sont devenues efficaces.

En cas de prescription d'un antipsychotique, un traitement d'une durée très limitée et à faible posologie de l'une des deux molécules les plus étudiées dans ce domaine peut être envisagé : rispéridone à une posologie de 0,25 à 1 mg par jour ou olanzapine à une posologie de 2,5 à 5 mg par jour (hors AMM). La clozapine a une indication spécifique dans les troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. Sa prescription est réservée aux spécialistes (prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en psychiatrie, neurologie et gériatrie) et nécessite une surveillance hématologique stricte. Le risque d'événement indésirable grave, notamment de neutropénie, est à prendre en compte et invite à limiter la prescription de clozapine. » [125]

5.4 Anticholinergiques

Le rôle de l'acétylcholine (ACh) et du système cholinergique dans la mémoire est avéré depuis le milieu des années 1960 et l'observation d'effets amnésiants provoqués par la scopolamine, un anticholinergique puissant [83]. L'acétylcholine intervient de façon importante dans les circuits neuronaux de la mémoire de travail, de l'attention, de la mémoire épisodique et de la mémoire spatiale. Ce neuromédiateur est un important modulateur de la physiologie des neurones de l'hippocampe et du cortex cérébral ; il interagit principalement avec deux grands types de récepteurs : les récepteurs nicotiniques et les récepteurs muscariniques.

5.4.1 Acétylcholine et système nerveux central

5.4.1.1 Anatomie

De nombreuses régions dispersées au sein du néocortex reçoivent des projections cholinergiques provenant principalement du prosencéphale basal, zone restreinte comprenant le noyau basal de Meynert (NBM) (particulièrement atteint dans la maladie d'Alzheimer), les bras verticaux et horizontaux de la bande diagonale de Broca (BDB) et le noyau septal médian (NSM). Ces structures envoient des projections cholinergiques vers les structures limbiques (cortex cingulaire, cortex entorhinal, hippocampe, amygdale et bulbe olfactif). [207]

Le circuit du prosencéphale basal est également connecté au second grand circuit cholinergique central : le système ponto-mésencéphalo-tegmental. Constitué du noyau pédonculopontin (NPP) et du noyau tegmental latérodorsal (NLD), le système ponto-mésencéphalo-tegmental émet des projections cholinergiques vers le prosencéphale basal et surtout vers le thalamus. [207]

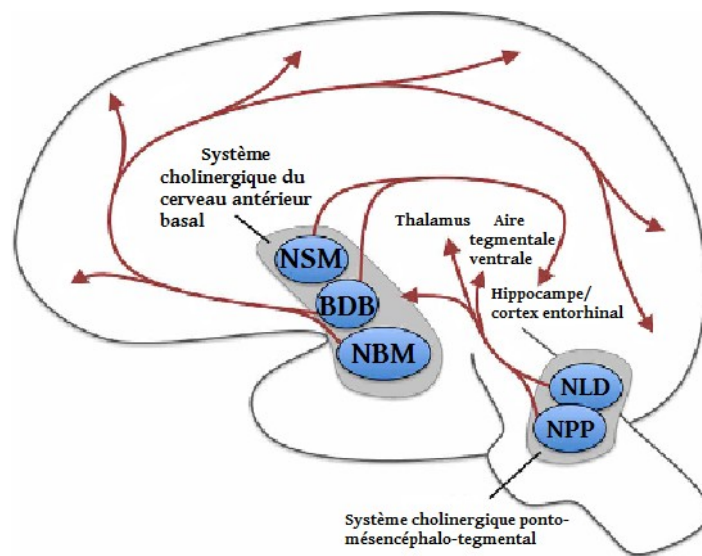


Figure n°19 : Schéma des voies cholinergiques centrales, d'après [207].

NSM : noyau septal médian ; BDB : bras verticaux et horizontaux de la bande diagonale de Broca ; NBM : noyau basal de Meynert ; NPP : noyau pédonculopontin ; NLD : noyau tegmental latérodorsal.

5.4.1.2 Acétylcholine et traitement de l'information

Des expériences sur l'attention ou la mémoire de travail suggèrent que l'ACh optimise le traitement de l'information. En effet, la diminution des scores aux épreuves attentionnelles ou sollicitant la mémoire de travail lors de la prise d'un anticholinergique est plus marquée pour un nouveau stimulus (c'est-à-dire un stimulus afférent pour lequel il n'existe pas encore de trace mnésique) que pour un stimulus connu. L'influence cholinergique est donc particulièrement importante dans le traitement de stimuli afférents, c'est-à-dire d'informations nouvelles.

Selon des études physiologiques, l'amplification de ces signaux afférents dépendrait des récepteurs nicotiniques. En effet, une concentration élevée d'acétylcholine provoque une activation nicotinique directe des synapses afférentes thalamo-corticales et potentialise l'activité des synapses du gyrus denté et de la région CA1 de l'hippocampe. *A contrario*, l'inhibition des synapses intrinsèques semble dépendre de l'activation des récepteurs muscariniques.

Ainsi, l'ACh facilite l'encodage en modulant la plasticité synaptique : une augmentation de la concentration d'ACh favorise le traitement des afférences extrinsèques, inhibe les influences intrinsèques et diminue le seuil d'induction de la potentialisation à long terme (PLT). Au contraire, une diminution de la concentration d'ACh favorise le traitement des influences intrinsèques, augmente le seuil d'induction de la PLT et augmente la probabilité d'induction de la dépression à long terme (DLT) [207].

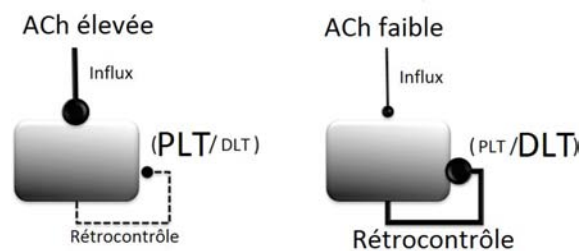


Figure n°20 : Synthèse des effets modulateurs de l'ACh sur les circuits corticaux dynamiques, d'après [207].

En conclusion, l'ACh permet un traitement différentiel des informations : elle privilégie la PLT des synapses extrinsèques (ou afférentes) aux dépens des synapses intrinsèques, afin que l'encodage d'informations nouvelles (extrinsèques) ne soit pas parasité par le rappel d'informations déjà connues (intrinsèques). Les modifications de l'électroencéphalogramme (EEG) liées à l'ACh vont d'ailleurs dans ce sens.

5.4.1.3 Acétylcholine et modifications de l'électroencéphalogramme

Certaines études indiquent que l'ACh module une composante du rythme thêta.

Les oscillations thêta s'observent par la mesure de l'activité électrique au niveau de l'hippocampe (EEG) ; la phase d'encodage en mémoire est corrélée avec leur apparition. Ainsi, la PLT est préférentiellement induite lors d'un pic thêta et la DLT lors d'un creux thêta. De même, l'amplitude des oscillations thêta est significativement plus grande pour les mots retenus que pour les mots oubliés lors d'une tâche de rappel libre. [207]

Les données électroencéphalographiques montrent que l'ACh augmente l'activité oscillatoire du rythme thêta, corroborant ainsi l'hypothèse du rôle facilitateur de l'ACh dans l'encodage. [207]

5.4.1.4 Acétylcholine et troubles de la mémoire

La neuromodulation cholinergique a été largement étudiée du fait de son importante implication dans l'attention, l'apprentissage et la plasticité synaptique. L'acétylcholine joue également un rôle dans le déclin cognitif lié à l'âge [311] et dans diverses pathologies, dont la maladie d'Alzheimer [232]. Cette dernière se caractérise par des troubles progressifs de la mémoire affectant particulièrement l'attention, la mémoire de travail, l'encodage et la mémoire à court terme. L'identification du rôle de l'acétylcholine dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer a conduit par la suite au développement de molécules ayant pour cible le système cholinergique, telles que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase [192], [292].

5.4.2 Anticholinergiques en thérapeutique

Les anticholinergiques (ou atropiniques) sont des antagonistes des récepteurs à l'acétylcholine. Ces récepteurs sont largement distribués dans le système nerveux central et végétatif, ce qui explique le grand nombre d'effets pharmacologiques mais aussi indésirables entraînés par leur blocage. L'inhibition des récepteurs cholinergiques (en particulier des récepteurs muscariniques de type M1) au niveau central, notamment dans les régions septale et hippocampique, altère les capacités d'apprentissage et de mémorisation [105]. La scopolamine est d'ailleurs la molécule de référence pour l'induction d'une amnésie pharmacologique [41]).

Les anticholinergiques présentent un intérêt dans le traitement de différentes pathologies courantes telles que l'asthme ou l'incontinence urinaire ; ils sont également utilisés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson et de certains effets indésirables des neuroleptiques, où ils sont employés comme correcteurs anticholinergiques [44].

L'incontinence urinaire témoigne particulièrement bien du large recours aux atropiniques : il s'agit d'une pathologie fréquente pour laquelle les anticholinergiques sont une thérapeutique de première intention (recommandations ANAES 2003). Elle concerne 25% des femmes et sa prévalence augmente avec l'âge, allant de 12% chez les femmes de moins de 30 ans à 40% chez celles de plus de 90 ans (étude norvégienne [120]). Malgré l'indication dans ce cas urologique des atropiniques, les cliniciens doivent tenir compte de leurs effets centraux lors de leur prescription, surtout chez les patients âgés (d'autant plus lorsque ceux-ci présentent au préalable des troubles cognitifs) [43]. En effet, la capacité des anticholinergiques à provoquer des troubles neurologiques dépend entre autres de leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique ; les différents anticholinergiques utilisés dans le traitement de l'incontinence urinaire ne comportent donc pas tous le même risque vis-à-vis de la mémoire.

Une étude publiée en 2006, compare ainsi les effets sur la mémoire de l'oxybutynine et de la darifénacine contre placebo chez des sujets sains de plus de 60 ans ; ses auteurs retrouvent une altération significative sous oxybutynine, mais pas sous darifénacine [151]. Ce travail corrobore les

résultats de l'étude menée par Callegari et ses collaborateurs sur la pénétration cérébrale des anticholinergiques chez le rat. En effet, l'endothélium de la barrière hémato-encéphalique est recouvert de récepteurs appelés glycoprotéines P ; ces récepteurs sont des pompes ATP-dépendantes capables d'expulser certains substrats. L'étude démontre que les anticholinergiques substrats de ces récepteurs (tels que la darifénacine ou le trospium) sont moins présents au niveau cérébral que les molécules ne se liant pas à la glycoprotéine P (telles que l'oxybutynine ou la tolterodine) [42].

Si de nombreux médicaments sont connus et utilisés pour leurs propriétés anticholinergiques, d'autres molécules fréquemment prescrites peuvent posséder une activité anticholinergique parfois méconnue ou mal identifiée. Afin de permettre une meilleure évaluation du risque pour le patient (en particulier pour le patient âgé), l'échelle ADS (*Anticholinergic Drug Scale*) classe les médicaments d'usage courant selon trois niveaux de potentiel anticholinergique [47] :

Tableau 4 : Échelle ADS des médicaments anticholinergiques, d'après [191].

Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré		
Acide valproïque Alprazolam Amantadine Ampicilline Azathioprine Bromocriptine Captopril Céfoxitine Céphalotine Chlordiazépoxyde Clindamycine Clonazépam Clorazépate Codéine Cortisone Cyclosporine Dexaméthasone Diazépam Digoxine	Diltiazem Dipyridamole Famotidine Fentanyl Fluoxétine Fluphénazine Fluvoxamine Furosémide Gentamicine Hydrocortisone Isosorbide Lopéramide Lorazépam Méthylprednisolone Midazolam Morphine Nifédipine Nizatidine	Olanzapine Oxazépam Oxycodone Paroxétine Perphénazine Phénelzine Piperacilline Prednisolone Prochlorpérazine Sertraline Témazépam Théophylline Tramadol Triamcinolone Triatèrene Triazolam Vancomycine Warfarine
Niveau 2 : effet anticholinergique habituellement observé à dose élevée		
Carbamazépine Cimétidine Cyproheptadine	Disopyramide Loxapine Mépéridine	Oxcarbazépine Pimozide Ranitidine
Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé		
Amitriptyline Atropine Benzatropine Bromphéniramine Chlorphéniramine Chlorpromazine Clémastine Clomipramine Clozapine Désipramine	Dimenhydrinate Diphenhydramine Doxépine Hydroxyzine Hyosciamine Imipramine Méclozine Nortriptyline Orphénadrine	Oxybutinine Procyclidine Prométhazine Propanthéline Pyrilamine Scopolamine Toltérodine Trihexyphénidyl Trimipramine

Certaines molécules à potentiel anticholinergique démontré (niveau 1) comme le furosémide, le nitrate d'isosorbide et la digoxine méritent une attention particulière. Ce sont des molécules d'usage courant dont l'activité anticholinergique peut sembler négligeable mais qui peuvent occasionner un tableau pseudo-démontiel chez des patients fragilisés (âgés, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, polypathologiques, polymédiqués) [174]. Ainsi, des troubles cognitifs peuvent survenir

chez des sujets âgés pour des valeurs de digoxinémie considérées comme normales chez l'adulte (mais plus élevées que celles recommandées chez la personne âgée), probablement du fait d'une accumulation de la molécule par augmentation de la fixation tissulaire [176].

5.5 Antiépileptiques

L'épilepsie touche près de 500 000 personnes en France [122]. Les troubles cognitifs sont fréquents chez les patients épileptiques ; ils représentent donc un enjeu important, car ils sont parfois plus pénalisants pour les patients que les crises elles-mêmes. Les troubles de la mémoire font partie des plaintes les plus fréquemment rapportées par les patients : en effet, le Bureau International de l'Épilepsie révèle dans un rapport de surveillance des fonctions cognitives que 44% des patients épileptiques expriment des difficultés lors de l'apprentissage d'informations nouvelles, 45% un ralentissement idéatoire et 63% une incapacité à accomplir un objectif ou à exercer une activité particulière à cause des effets indésirables de leur traitement antiépileptique [139].

Il est difficile d'un point de vue méthodologique d'identifier la part de responsabilité des médicaments anticomitiaux dans les troubles de la mémoire chez les patients épileptiques. Toutefois, des études menées chez des volontaires sains soutiennent que la prise de médicaments antiépileptiques constitue un facteur de risque indépendant de troubles de la mémoire. Les patients recevant une monothérapie présentent un risque plus faible que ceux recevant une polythérapie ou des doses élevées. L'impact des antiépileptiques est également plus préoccupant aux âges extrêmes. [139], [203], [216]

5.5.1 Mécanismes d'action

Les antiépileptiques peuvent être classés selon leur mécanisme d'action principal. Certains d'entre-eux ont néanmoins plusieurs mécanismes d'action ; pour d'autres, le mécanisme n'est pas encore identifié. Ces molécules sont utilisées pour diminuer l'hyperexcitabilité neuronale en augmentant la neurotransmission inhibitrice GABAergique, en diminuant la neurotransmission excitatrice glutamatergique ou encore en modifiant la conductance ionique (en bloquant les canaux sodiques ou les canaux calciques) :

- Mécanismes favorisant l'action du GABA :
 - inhibition de sa dégradation par la GABA-transaminase (exemple : vigabatrine) ;
 - activation (ou renforcement) du récepteur GABA (exemple : topiramate, barbituriques, benzodiazépines) ;
 - inhibition de la recapture du GABA (exemple : tiagabine, gabapentine ?) ;
 - autres mécanismes, mal caractérisés (exemple : valproate de sodium).
- Mécanismes bloquant la transmission glutamatergique :
 - antagonisme de l'action du glutamate sur certains récepteurs (exemple : topiramate) ;
 - modulation du récepteur NMDA du glutamate (exemple : felbamate) ;
 - interférence avec la libération excessive de glutamate (exemple : lamotrigine).
- Mécanismes bloquant les canaux cationiques :
 - blocage transitoire de canaux calciques de type T dans les neurones thalamiques (exemple : ethosuximide, valproate de sodium) ;
 - blocage de canaux sodium voltage-dépendants (exemple : valproate de sodium, barbituriques) ;
 - blocage de canaux sodium voltage-dépendants lors de stimulations à hautes fréquences (exemple : topiramate, lamotrigine, phénytoïne, felbamate, carbamazépine).

Tableau 5 : Mécanismes d'action suggérés des antiépileptiques, d'après [118], [161].

Dénomination Commune Internationale	Effet cognitif	Blocage des canaux sodiques	Potentia- lisation du GABA	Blocage du glutamate	Blocage des canaux de type T (Thalamus)	Informations complémentaires
Antiépileptiques classiques						
Phénytoïne/ Fosphénytoïne	Effet négatif intermédiaire	++	0	+/-	0	Pas d'effets connus de l'exposition <i>in utero</i> .
Carbamazépine	Effet négatif intermédiaire	++	0	+/-	?	Pas d'effets connus de l'exposition <i>in utero</i> .
Phénobarbital	Effet négatif délétère	+	+	+/-	0	Liaison directe au récepteur GABA _A des benzodiazépines. L'exposition <i>in utero</i> induit neurodégénérescence et apoptose.
Valproate de sodium	Effet négatif modéré	++	+	+/-	+/-	Modulation directe et indirecte de la voie GABAergique, inhibition des récepteurs NMDA du glutamate et blocage des canaux sodiques. L'exposition <i>in utero</i> altère la migration neuronale.
Benzodiazépines	Effet négatif délétère	+	++	0	0	Agonistes directs du GABA. L'exposition <i>in utero</i> induit neurodégénérescence et apoptose.
Ethosuximide		0	0	0	+	
Antiépileptiques de deuxième génération						
Lamotrigine	Effet négatif négligeable	++	0	+/-	0	Pas d'effets connus de l'exposition <i>in utero</i> .
Oxcarbazépine	Effet négatif modéré	++	0	?	?	
Topiramate	Effet négatif délétère	+	+	+	?	Potentia- lisation du GABA, inhibition des isoenzymes II et IV de l'anhydrase carbonique (inhibe les récepteurs NMDA et provoque l'apoptose), inhibe les récepteurs AMPA-kaïnate et bloque les canaux sodiques. Pas d'effets connus de l'exposition <i>in utero</i> .
Felbamate		+	+	++	?	
Vigabatrine	Effet négatif faible	?	++	?	?	Modulation indirecte de la voie GABAergique par inhibition irréversible de la GABA-transaminase. L'exposition <i>in utero</i> altère la migration neuronale.
Tiagabine	Effet négatif négligeable	?	++	?	?	Inhibition indirecte de la voie GABAergique par inhibition de sa recapture présynaptique.
Gabapentine	Effet négatif faible à négligeable	+/-	+	+/-	0	Modulation indirecte de la voie GABAergique, augmentation de la concentration intra-cérébrale de GABA et diminution de celle du glutamate par modulation de plusieurs enzymes.

5.5.2 Antiépileptiques et mémoire

Bien que le contrôle des crises d'épilepsie grâce aux anticomitiaux puisse améliorer la mémoire, l'effet global de ces médicaments sur la neurotransmission peut également altérer son fonctionnement, surtout dans le cadre d'une utilisation chronique. [46], [154], [188]

Les effets les plus préjudiciables ont été montrés sur des volontaires sains avec les antiépileptiques de première génération, en particulier la phénytoïne et le phénobarbital ; ces derniers perturbent de nombreuses fonctions cognitives telles que la mémoire, l'attention et la vivacité intellectuelle [184], [190].

De façon générale, les mécanismes responsables des troubles cognitifs liés aux antiépileptiques restent encore mal élucidés :

- l'effet délétère de la potentialisation du GABA (un neurotransmetteur inhibiteur) est le mécanisme le mieux identifié, car étudié chez des volontaires sains pour les benzodiazépines [78]. Les troubles cognitifs, mnésiques, de l'attention ou du langage seraient dus à l'augmentation de l'activité GABAergique dans le cortex préfrontal [5].

Les médicaments qui potentialisent le GABA sont largement utilisés dans le traitement de l'épilepsie de l'adulte et de l'enfant [32], [293]. Certains ont une action directe sur la neurotransmission GABAergique, provoquant un dysfonctionnement significatif de la mémoire à court terme et de l'attention : c'est le cas du phénobarbital et des benzodiazépines [274]. D'autres ont une action indirecte, soit en augmentant la synthèse du GABA (par stimulation de la glutamate-décarboxylase) soit en diminuant sa recapture (par inhibition de la GABA-transaminase) : il s'agit du valproate de sodium, de la gabapentine, de la tiagabine, de la vigabatrine, du topiramate et du zonisamide [172]. Ces molécules n'ont des effets que faibles à modérés sur les fonctions cognitives ; leur profil cognitif est plus favorable, voire négligeable [118].

- les effets indésirables cognitifs de certains antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine et valproate de sodium) ont été attribués à leur capacité à bloquer les canaux sodiques [32].

En effet, le blocage des canaux sodiques entraîne une diminution de la libération de neurotransmetteurs, notamment excitateurs ; il provoque de ce fait une stabilisation de la membrane en empêchant la dépolarisation et donc la propagation du potentiel d'action [96]. La suppression de la modulation par les récepteurs NMDA pourrait avoir un effet sur la potentialisation et la dépression à long terme [50], [322].

- divers antiépileptiques, dont le topiramate, inhiberaient la neurotransmission excitatrice du glutamate par antagonisme des récepteurs NMDA ou AMPA-Kaïnate [118].

Certains médicaments antiépileptiques combinent plusieurs mécanismes potentiellement responsables de troubles cognitifs, notamment mnésiques. Ainsi, les effets indésirables cognitifs (modérés) du valproate de sodium sont non seulement attribués à une potentialisation du GABA par agonisme direct (entraînant une inhibition des récepteurs NMDA [326]) ou indirect (par inhibition de sa recapture), mais aussi à sa capacité de blocage de canaux sodium voltage-dépendants [172].

De même, le topiramate provoquerait des troubles cognitifs par divers mécanismes : une augmentation de la concentration de GABA dans le cortex préfrontal [223], un effet modulateur négatif des récepteurs AMPA-Kaïnate du glutamate [223], une inhibition des récepteurs NMDA par inhibition des isoenzymes II et IV de l'anhydrase carbonique, voire une capacité de blocage des canaux sodiques [118]. [204], [247]

5.5.3 Antiépileptiques et exposition fœtale

L'équipe de Meador et Baker a récemment comparé les effets cognitifs de l'exposition *in utero* à différents antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate de sodium) [189]. Elle conclut que l'exposition fœtale au valproate de sodium entraîne des effets délétères dose-dépendants plus marqués qu'avec les autres molécules. L'étude concerne des enfants âgés de six ans ayant été exposés *in utero* et constate des perturbations dans de nombreux domaines de la cognition tels que le quotient intellectuel (inférieur de sept à dix points) ou les capacités verbales et mémorielles. La prise d'antiépileptiques pendant la grossesse peut également être associée à une diminution des habiletés verbales ainsi qu'à une moindre dextralité chez l'enfant ; ces effets seraient la conséquence d'une modification de la latéralisation au cours du développement du système nerveux central et sont plus fréquents avec le valproate de sodium et la lamotrigine [189]. Les altérations des fonctions cognitives consécutives à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques s'observent uniquement sur le long terme : il faut en effet attendre l'âge d'acquisition de ces fonctions avant de pouvoir constater leur perturbation.

L'acide valproïque est l'anticonvulsivant le plus tératogène ; son utilisation est à proscrire chez la femme enceinte et lorsqu'il est incontournable, il est recommandé de l'utiliser aux posologies les plus faibles [66]. Le bon contrôle de l'épilepsie est cependant important pendant la grossesse ; il est donc recommandé de ne pas interrompre le traitement médicamenteux. À ce jour, l'anticonvulsivant qui suscite le moins d'inquiétudes chez la femme enceinte est la lamotrigine [65] ; en deuxième intention, le choix se portera sur le lévétiracétam, la phénytoïne ou l'oxcarbazépine. [64]

5.5.4 Antiépileptiques et patient âgé

L'épilepsie est une des maladies neurologiques les plus fréquentes chez le sujet âgé. Son étiologie est cérébro-vasculaire dans la moitié des cas et son incidence est en augmentation dans la population âgée. [205]

Les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables des antiépileptiques en raison des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge d'une part et d'interactions médicamenteuses plus fréquentes d'autre part. Dans cette population, les effets indésirables surviennent fréquemment à des posologies plus faibles que chez l'adulte. Les troubles cognitifs induits par les anticonvulsifs peuvent exacerber ou révéler une pathologie sous-jacente telle qu'une maladie d'Alzheimer ou une autre forme de démence [99]. Peu d'études ont spécifiquement étudié l'impact cognitif des antiépileptiques chez le sujet âgé non épileptique.

5.6 Antidépresseurs

5.6.1 Classes d'antidépresseurs

Les antidépresseurs sont répartis en cinq classes selon leur activité pharmacologique principale : les imipraminiques (tricycliques ou non), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les inhibiteurs de la

monoamine oxydase (IMAO), qui peuvent être irréversibles ou réversibles et non sélectifs ou sélectifs de la monoamine-oxydase de type A, et enfin les « autres antidépresseurs » ayant des mécanismes d'action différents des précédents.

En première intention il est recommandé de recourir aux ISRS ou aux IRSNa en raison de leur meilleure tolérance. Les antidépresseurs tricycliques, bien que mieux connus, ne sont recommandés qu'en deuxième ou troisième intention en raison de leurs nombreux effets indésirables.

5.6.2 État des lieux

La France est un pays fortement consommateur d'antidépresseurs : en 2000, elle figurait au deuxième rang des pays européens. Cependant, la consommation d'antidépresseurs n'a augmenté que de 2,80% en France entre 2000 et 2011, tandis qu'en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en Italie et au Royaume-Uni cette augmentation est comprise entre 5,70 et 10,60%. Depuis 2004, la consommation s'est stabilisée en France, alors qu'elle a augmenté dans les autres pays (notamment au Royaume-Uni, en Espagne et en Belgique). La France affiche le taux d'évolution le plus faible pour cette période et se retrouve désormais dans la moyenne européenne. [170]

Selon les résultats d'une enquête publiée en 2002, 3,5% de la population française consommait des antidépresseurs en 1996. Parmi ces patients, 39% consommaient des antidépresseurs tricycliques (clomipramine, amitriptyline) et 45% des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine) [215].

Une étude réalisée grâce aux bases de données de l'Assurance Maladie entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2006 s'est concentrée sur les épisodes incidents de traitement antidépresseur. Sur plus de 35 000 patients inclus, 15% ont reçu au moins un antidépresseur tricyclique, 63,1% au moins un ISRS, 0,4% au moins un IMAO (inhibiteur de monoamine oxydase) et 30,4% au moins un autre antidépresseur. [297]

5.6.3 Mécanismes d'action

Les antidépresseurs tricycliques exercent principalement leur activité sur les récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques, mais agissent également sur les récepteurs dopaminergiques, histaminiques et muscariniques, pouvant ainsi occasionner de nombreux effets indésirables. L'effet de molécules comme l'amitriptyline, l'imipramine ou la clomipramine sur les récepteurs à l'histamine peut causer une somnolence ; le blocage des récepteurs muscariniques, pour lesquels ces molécules ont une forte affinité, peut quant à lui occasionner des troubles de la mémoire et d'autres effets indésirables anticholinergiques [76], [119]. L'amitriptyline et la clomipramine figurent malgré tout parmi les antidépresseurs tricycliques les plus prescrits en France, alors qu'ils possèdent le plus haut potentiel anticholinergique [132].

Tableau 6 : Activité anticholinergique (AA) potentielle *in vitro* de différents antidépresseurs utilisés chez les sujets âgés, d'après [54].

Activité anticholinergique (AA) <i>in vitro</i>				
0	0/+	+	++	+++
Sertraline Venlafaxine	Duloxétine	Citalopram Escitalopram Fluoxétine Mirtazapine	Paroxétine	Amitriptyline Clomipramine Doxépine

0 = Pas d'AA à dose thérapeutique ; 0/+ = pas d'AA à dose thérapeutique, mais faible AA à dose supra-thérapeutique ; + = faible AA à dose thérapeutique (0,5-5 pmol/ml) ; ++ = AA modérée (5-15 pmol/ml) ; +++ = forte AA (>15 pmol/ml)

Pour les ISRS et/ou IRSNa, les effets indésirables cognitifs sont nettement moins marqués, mais non absents. En effet, la base de donnée de la pharmacovigilance française répertorie des cas de troubles de la mémoire associés à la prise de fluoxétine (ISRS), paroxétine (ISRS) et venlafaxine (IRSNa). Ces

événements indésirables peuvent s'expliquer par une activité anticholinergique modérée ; une autre hypothèse suggère une capacité de ces molécules à moduler l'expression génique au sein des neurones de l'hippocampe et donc à agir sur la plasticité synaptique [52], [194].

Des études récentes ont exploré cette hypothèse et semblent s'accorder sur une activation par les ISRS de facteurs de transcription de type BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) [178], [220], [224]. Ces facteurs neurotrophiques ont la capacité d'activer la neurogénèse au niveau hippocampique.

Si une potentialisation de la neurogénèse par les antidépresseurs est a priori favorable aux processus de mémorisation, une étude publiée en 2013 incite cependant à la prudence. En effet, les auteurs observent eux aussi qu'une administration répétée de fluoxétine à des rats potentialise chez ceux-ci la synthèse de BDNF. Cette augmentation du BDNF favorise certes la plasticité synaptique, mais a également d'autres conséquences : à long terme, une modification dans les voies de signalisation du glutamate perturbe la potentialisation et la dépression à long terme. L'étude révèle ainsi qu'une administration répétée de fluoxétine a des effets néfastes sur les mémoires à long terme dépendantes et indépendantes de l'hippocampe, alors que l'apprentissage n'est pas perturbé [7]. D'autres auteurs constatent une augmentation de la neurogénèse au niveau du gyrus denté de l'hippocampe, mais une diminution de celle-ci au niveau de la zone subventriculaire suite à la prise de fluoxétine [214].

L'équipe de Carlini enfin constate qu'une utilisation chronique de fluoxétine induit une régulation négative d'une voie de signalisation impliquée dans la consolidation mnésique : la voie MAPK1/ERK2. L'inhibition de cette voie ne semble cependant pas être commune à tous les antidépresseurs ; elle n'a par exemple pas été observée pour la venlafaxine. [45]

5.6.4 Conclusion

Les troubles de la mémoire sont plus fréquents avec les molécules ayant une plus grande affinité pour les récepteurs à l'acétylcholine (autrement dit avec les antidépresseurs tricycliques). Bien que l'activité d'autres antidépresseurs sur les structures hippocampiques soit démontrée chez les rongeurs, son

impact clinique chez l'homme reste discret. Les patients les plus sujets aux troubles de la mémoire provoqués par les antidépresseurs sont une nouvelle fois les patients âgés, non seulement du fait des interactions médicamenteuses et de leur physiologie mais également du fait de l'ancienneté de leur prescription initiale (maintien de médicaments prescrits avant l'évolution des recommandations).

Néanmoins, il convient de souligner que grâce à leur efficacité sur le syndrome dépressif, lui-même responsable de plaintes mnésiques, les antidépresseurs gardent une activité globalement « pro-mnésiante ». De plus, la durée d'exposition aux antidépresseurs ne semble pas influencer la survenue d'effets iatrogènes sur le plan mnésique.

5.7 Anti-inflammatoires

5.7.1 Anti-inflammatoires stéroïdiens

5.7.1.1 Généralités

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (ou corticostéroïdes) utilisés en thérapeutique sont des médicaments dérivés des glucocorticoïdes naturels, synthétisés par les glandes surrénales : le cortisol (ou hydrocortisone) et la cortisone. La sécrétion endogène de cortisol suit le rythme circadien : elle est maximale entre six et huit heures du matin, puis diminue pour être presque nulle au milieu de la nuit. Sauf exception (chez les travailleurs de nuit par exemple), le rythme de sécrétion du cortisol est indépendant des horaires de sommeil. Les glucocorticoïdes ayant une action plus longue et une activité anti-inflammatoire plus importante (prednisolone, bétaméthasone) sont synthétisés à partir du cortisol.

5.7.1.2 Anti-inflammatoires stéroïdiens et mémoire

Le syndrome de Cushing, conséquence d'une exposition chronique à un excès de cortisol (hypercorticisme), est associé à des troubles de la mémoire ; ces troubles concernent la mémoire visuelle et spatiale, la mémoire de travail, l'apprentissage verbal et le langage [305], [294]. Les structures cérébrales jouant un rôle important dans les fonctions cognitives (hippocampe et cortex cérébral) sont en effet riches en récepteurs aux glucocorticoïdes et sont de ce fait particulièrement vulnérables à un excès de ces derniers. [294]

De nombreuses recherches réalisées chez l'homme et l'animal ont ainsi établi qu'une exposition prolongée aux glucocorticoïdes endogènes ou exogènes peut avoir des effets indésirables sur les fonctions cognitives et être associée à une diminution du volume de l'hippocampe [34], [60], [102]. Après l'arrêt de l'exposition, ces troubles disparaissent dans la majorité des cas : le volume des structures hippocampiques se normalise [295]. Dans certains cas cependant, les troubles de la mémoire secondaires à un hypercorticisme semblent irréversibles : en effet, on constate que des patients en rémission d'une maladie de Cushing depuis plusieurs années continuent à produire de moins bons scores que le groupe témoin lors de tests d'évaluation de leurs mémoires et de leurs fonctions exécutives [305]. Néanmoins, même si ils sont fréquents, les troubles cognitifs induits par les corticoïdes sont le plus souvent d'intensité modérée et difficilement détectables sans tests sensibles [60]. [294]

5.7.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

5.7.2.1 Généralités

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) ; ils diminuent la synthèse de prostaglandines (PGI₂, PGE₂, PGF₂α), ce qui est à l'origine de leurs effets thérapeutiques comme de leurs effets indésirables.

La cyclo-oxygénase possède deux isoformes majeures, COX-1 et COX-2, partageant 60% d'homologie. Le profil d'activité et les effets indésirables des AINS varient selon le ratio du blocage COX-2/COX-1. Il est généralement considéré que l'expression de COX-1 est constitutive tandis que celle de COX-2 est hautement inductible : cette distinction n'est cependant pas évidente au niveau cérébral, où COX-2 a une expression basale élevée (notamment dans l'hippocampe), alors que COX-1 voit son expression augmentée dans l'hippocampe par les stimuli de l'inflammation. [130]

5.7.2.2 AINS et mémoire

L'inflammation est un mécanisme fréquemment exploré pour expliquer l'apparition d'un syndrome démentiel ou le déclin cognitif lié à l'âge. De nombreuses interrogations persistent quant au rôle des AINS et des processus neuro-inflammatoires dans l'apparition de plaques β-amyloïdes au cours de certaines pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Le rôle protecteur ou délétère des AINS vis-à-vis des troubles de la mémoire semble varier en fonction de la sélectivité de la molécule utilisée et du stade d'évolution de la pathologie neurologique [136]. Les avis sur cette question demeurent cependant très partagés à l'heure actuelle.

Des études menées sur des rongeurs montrent par exemple qu'une neuro-inflammation (autrement dit une activation de la microglie) induite par différents facteurs (lipopolysaccharide [145], lésions cérébrales traumatiques [112], vieillissement [27] ou maladie d'Alzheimer [157]) provoque un déficit

dans les tâches de mémoire dépendant de l'hippocampe ; ce déficit peut cependant être prévenu de façon efficace par les AINS [130]. Ces observations suggèrent ainsi un rôle protecteur des AINS vis-à-vis des troubles de la mémoire liés à l'âge et à certaines pathologies neurodégénératives [309].

A contrario, Cowley et al. observent une inhibition de la potentialisation à long terme et de l'apprentissage dépendant de l'hippocampe chez des rats ayant reçu du célécoxib, un inhibiteur sélectif de COX-2 [62]. De plus, Teather et al. montrent que l'inhibition spécifique de COX-2 entrave l'étape de consolidation, alors que l'inhibition spécifique de COX-1 laisse la mémoire indemne [62], [291]. Enfin, l'étude ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*) ne retrouve aucun bénéfice cognitif lié à l'usage de naproxène ou de célécoxib et soulève même la possibilité d'un effet délétère sur la mémoire [175], [180].

Dans une revue de la littérature, Aïd et Bosetti soulignent de récents résultats expérimentaux qui invitent à modifier la vision classique selon laquelle l'isoforme COX-2 serait la cible thérapeutique la plus appropriée pour traiter la neuro-inflammation [3]. Les auteurs montrent en effet que l'isoforme COX-2 a une expression constitutive et joue un rôle dans l'activité anti-inflammatoire et neuro-protectrice ; COX-1 est quant à elle plutôt liée à l'activité pro-inflammatoire et est induite par l'activation de la microglie. Selon Aïd et Bosetti, la disparité entre l'expression des deux isoformes pourrait signifier que ces enzymes jouent des rôles différents dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Ils suggèrent ainsi que l'inhibition spécifique de COX-1 serait plus bénéfique que celle de COX-2 dans la prévention de cette pathologie.

En conclusion, le rôle protecteur ou délétère des AINS sur la mémoire reste un grand sujet de discordance. À ce jour, le rapport bénéfice/risque de ces molécules aux nombreux effets indésirables n'est donc pas favorable à leur utilisation préventive dans les pathologies touchant la mémoire.

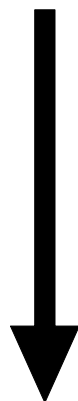
Tableau 7 : Sélectivité COX2/COX1 des principaux AINS utilisés en France, d'après [94].

Anti-inflammatoires non stéroïdiens		Ratio* COX2/COX1	Références
DCI	Nom commercial		
Flurbiprofène	Antadys®	10,27	[33], [70], [222]
Kétoprofène	Profenid®, Biprofenid®, Ketum®, Toprec®	8,16	[70]
Aspirine	Aspégic®, Kardégic®	3,12	[70]
Naproxène	Apranax®, Naprosyne®	1,79	[33], [70], [222]
Indométhacine	Indocid®	1,78	[33], [70], [222]
Ibuprofène	Advil®, Nurofen®	1,69	[70]
Piroxicam	Brexin®, Feldène®	0,79	[33], [70], [222]
Nabumétone	Nabucox®	0,64	[70], [222]
Etodolac	Lodine®	0,11	[70], [106]
Célécoxib	Celebrex®	0,11	Cryer B, Feldman M. données non publiées
Méloxicam	Mobic®	0,09	[222]
Acide méfénamique	Ponstyl®	0,08	[70]
Diclofénac	Voltarène®, Flector®	0,05	[33], [70], [222]
Nimésulide	Nexen®	0,04	[70]

Sélectivité COX-1



Sélectivité COX-2



*Valeur du rapport CI50 COX-2 sur CI50 COX-1 (CI50 = concentration inhibant l'enzyme de 50%) sur sang total *ex vivo* ; les inhibiteurs préférentiels de COX-2 ont un ratio inférieur à 1.

5.8 Antalgiques

De nombreuses études s'accordent sur le fait que les opioïdes ont des effets délétères sur la mémoire [160], [199], [280]. Ceux-ci sont plus fréquemment observés chez les patients exposés pour la première fois que chez ceux ayant déjà eu recours aux opioïdes ; un usage répété de ces molécules conduit en effet au développement d'une tolérance vis-à-vis des effets cognitifs. Toutefois, les performances cognitives sont moins altérées par la consommation d'opioïdes que les performances psychomotrices. Les molécules les plus susceptibles de perturber le fonctionnement mnésique sont les opioïdes de la classe des agonistes partiels (codéine, oxycodone) et de la classe des agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine), par opposition aux agonistes purs (morphine, fentanyl, méthadone). [324]

La base de données de la pharmacovigilance française recense ainsi des déclarations de troubles de la mémoire associés entre autres à la prise de morphine, de néfopam et de tramadol [52]. Le néfopam est connu pour avoir des propriétés anticholinergiques (mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit) ; la morphine et le tramadol sont quant à eux classés au niveau 1 sur l'échelle des médicaments anticholinergiques. Leurs effets sur la mémoire pourraient s'expliquer par cette propriété.

Par ailleurs, une étude menée sur les effets de la morphine d'action rapide chez des patients en soins palliatifs suggère que l'utilisation d'inter-doses de morphine en plus de la dose de base engendre une amnésie antérograde et rétrograde passagère pouvant avoir un impact sur le quotidien des patients [148].

5.9 Statines

En 2007, les statines étaient la quatrième classe de médicaments la plus prescrite en France [121]. L'impact de ces molécules sur le fonctionnement cognitif soulève de plus en plus de questions. Certaines études leur attribuent un rôle protecteur vis-à-vis des démences [117], [159], [236], notamment de la démence d'Alzheimer. D'autres travaux suggèrent au contraire qu'elles pourraient être à l'origine de troubles cognitifs, notamment mnésiques [100], [217], [310]. Les troubles de la mémoire sont toutefois rarement rapportés comme effet indésirable des statines dans la littérature.

Un mécanisme d'action probable des statines sur la cognition repose sur la relation entre le cholestérol et les gaines de myéline [110]. En effet, le cholestérol présent au niveau cérébral est exclusivement issu de la synthèse *de novo* ; de plus, il est un élément indispensable à la synthèse de myéline [245]. D'un point de vue théorique, la diminution de la synthèse du cholestérol par des statines pourrait donc conduire à une moindre synthèse de la myéline, entraînant un ralentissement de la conduction neuronale et ainsi des troubles cognitifs. [238]

Face à un trouble cognitif potentiellement lié à la prise de statines, une suspension temporaire du traitement doit permettre d'objectiver ce lien. Dans un tel cas, un changement de statine pour une molécule moins lipophile, passant donc moins facilement la barrière hémato-méningée (comme la pravastatine ou la rosuvastatine) limiterait le risque cognitif [261].

A l'heure actuelle les preuves sont insuffisantes pour affirmer que les statines causent ou contribuent à un déclin cognitif cliniquement significatif. Le risque cognitif ne peut donc pas être retenu comme argument pour modifier les conditions de prescription des statines [238].

5.10 Conclusion

Nous avons tenté dans ce chapitre de passer en revue les médicaments les plus à risque et les plus fréquemment utilisés, et de comprendre par quel moyen ces molécules peuvent interférer avec les différentes mémoires. Cependant, nous ne pouvons pas prétendre à l'exhaustivité : en effet, les circuits de la mémoire peuvent potentiellement être altérés par toute molécule capable de franchir la barrière hémato-méningée. Si pour certaines classes de médicaments (comme les psychotropes ou les anticholinergiques) le risque mnésique est connu, relativement fréquent et bien documenté, pour de nombreuses autres molécules les résumés des caractéristiques des produits ne mentionnent pas de risque cognitif alors que celui-ci n'est pas nul ; on rapporte par exemple des notifications de pharmacovigilance impliquant des bêta-bloquants, des anti-infectieux ou des antitussifs dans la survenue d'ictus amnésiques [61]. Ainsi, devant un trouble de la mémoire inexpliqué, il faut savoir mettre en cause tout médicament, même si celui-ci n'a pas d'effet indésirable mnésique documenté.

Conclusion

Les troubles de la mémoire, pouvant mener à la perte d'autonomie et à l'isolement, sont une préoccupation majeure de santé publique. En constante augmentation, ils représentent notamment l'essentiel de la problématique posée par la démence d'Alzheimer, problématique tellement préoccupante qu'elle fait l'objet d'un plan national depuis 2008.

Dans ce contexte, il nous a paru intéressant d'identifier le rôle que peuvent jouer les médicaments dans la genèse de troubles de la mémoire ; en effet, devant un patient exprimant une plainte de type mnésique, la recherche d'un facteur iatrogène doit faire partie intégrante de la démarche diagnostique.

Nous avons ainsi pu constater que certains médicaments ont des effets significatifs sur la mémoire, mais qu'ils gardent malgré tout une place de choix dans la prise en charge d'une pathologie donnée (comme par exemple les benzodiazépines dans les troubles anxieux ou les neuroleptiques dans la schizophrénie). D'autres molécules (telles que les médicaments à composante anticholinergique) ont des effets mnésiques plus discrets, pouvant être négligés la plupart du temps ; une certaine prudence doit toutefois être observée lors de leur utilisation chez des patients à risque, en particulier les sujets âgés (majoration des effets indésirables neurologiques) et les patients polymédiqués (addition d'effets indésirables).

Le pharmacien d'officine, professionnel de santé et spécialiste du médicament, a une relation de proximité privilégiée avec le patient et parfois son entourage. Il est donc idéalement placé pour jouer le rôle de sentinelle dans la prévention des événements iatrogènes médicamenteux, notamment mnésiques : en effet, il peut observer directement des anomalies dans le comportement ou les capacités cognitives d'un patient, ou alors recueillir son témoignage, voire celui de son entourage.

Par ailleurs, l'analyse pharmaceutique des prescriptions permet au pharmacien d'anticiper les effets indésirables mnésiques. Cette vigilance est d'ailleurs renforcée par la généralisation du dossier pharmaceutique, qui permet désormais au pharmacien d'officine d'offrir la même vigilance à des patients fidèles qu'à des patients occasionnels. De plus, il est possible depuis 2012 de consulter sur internet la base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments (<http://www.adrreports.eu/FR/index.html>).

Lorsque le risque iatrogène est bien identifié et documenté pour un médicament, l'évaluation de sa balance bénéfice/risque d'un point de vue mnésique est plus aisée pour le médecin prescripteur, qui peut souvent se référer à des recommandations officielles ; le pharmacien doit toutefois rester prêt à jouer son rôle de dernier rempart en cas de risque pour le patient passé inaperçu. Quand le risque pour la mémoire d'un médicament est au contraire méconnu, l'expertise pharmacologique du pharmacien prend toute sa place pour l'anticiper et le cas échéant corriger un effet indésirable ou l'imputer à un médicament donné.

Le pharmacien joue ainsi un rôle central dans la prévention et l'amélioration de la prise en charge des troubles de la mémoire d'origine médicamenteuse :

- en participant à l'éducation thérapeutique du patient, notamment en délivrant une information éclairée et adaptée au patient sur les bénéfices et les risques associés à son traitement (en adéquation avec sa prise en charge multi-disciplinaire) ;
- en adaptant son analyse pharmaceutique aux situations à risque (patient âgé, atteint de maladie d'Alzheimer ou polymédiqué) ;
- en tenant compte de l'état des connaissances (nouvelles recommandations) ;
- en déclarant les effets indésirables suspectés d'être d'origine médicamenteuse ;
- en alertant le médecin prescripteur du risque iatrogène (mnésique) d'un médicament quand celui-ci est peu ou mal connu, voire en suggérant une alternative.

Ce travail m'a amenée à m'interroger sur le comportement à adopter face à un patient chez qui l'on suspecte un trouble de la mémoire d'origine médicamenteuse. Comment mettre en place la prise en charge pluridisciplinaire à l'officine ? Mon expérience professionnelle m'a enseigné qu'il est parfois

compliqué de lier la théorie à la pratique. Selon moi une façon réalisable de renforcer la prise en charge des risques iatrogènes serait de favoriser les rencontres entre médecins traitants et pharmaciens, peut-être en s'inspirant des réunions pluridisciplinaires déjà en vigueur à l'hôpital.

Annexes

Annexe I : Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Modalités d'arrêt des benzodiazépines
et médicaments apparentés chez le patient âgé**

Octobre 2007

Échelle ECAB

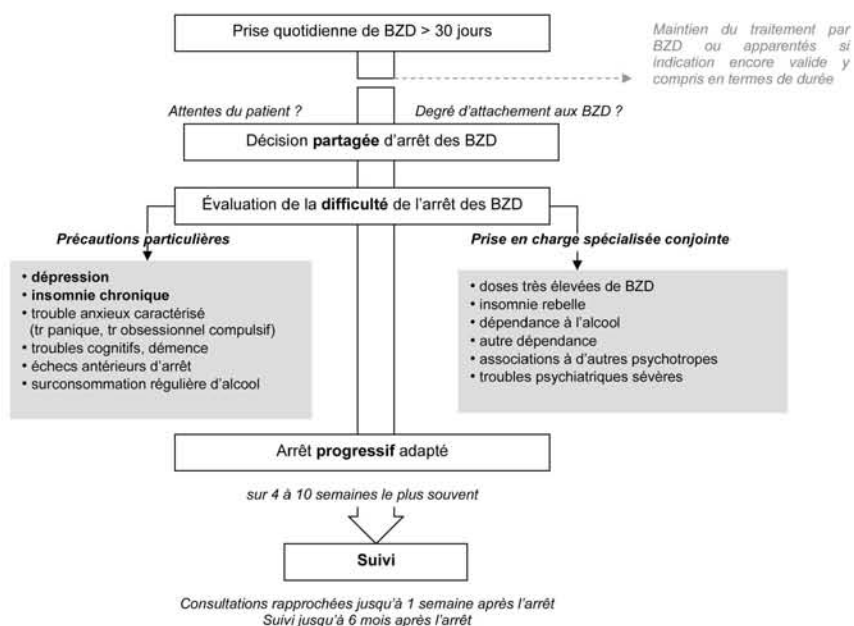
Échelle ECAB		
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez. Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire. Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse. Nom du médicament concerné :		
	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	☐ 1	☐ 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	☐ 1	☐ 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	☐ 1	☐ 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	☐ 1	☐ 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	☐ 1	☐ 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	☐ 1	☐ 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	☐ 1	☐ 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	☐ 1	☐ 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	☐ 1	☐ 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	☐ 0	☐ 1

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score ≥ 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

Annexe II : Modalité d'arrêt des benzodiazépines

Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé

ARRÊT DES BENZODIAZÉPINES ET APPARENTÉS CHEZ LE PATIENT DE PLUS DE 65 ANS DÉMARCHE DU MÉDECIN TRAITANT EN AMBULATOIRE



HAS / Service des recommandations professionnelles / Octobre 2007

Annexe III : Déclaration d'effet indésirable



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

cerfa
N° 10011*04

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité Nom (3 premières lettres) Prénom (première lettre) Sexe ☐ F ☐ M Poids kg Taille m	Date de Naissance Jour mois année Ou Age ans	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : ☐ par le nouveau-né ☐ directement ☐ via l'allaitement ☐ par la mère durant la grossesse lors du trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles ☐ par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
---	--	--	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication Préciser si ATU ou RTU le cas échéant
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui ☐ non ☐

Effet Département de survenue Date de survenue Jour mois année Durée de l'effet ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	Gravité ☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Anomalie ou malformation congénitale ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	Evolution ☐ Guérison ☐ sans séquelle ☐ avec séquelles ☐ en cours ☐ Sujet non encore rétabli ☐ Décès ☐ dû à l'effet ☐ auquel l'effet a pu contribuer ☐ sans rapport avec l'effet ☐ Inconnue
--	---	---

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Bibliographie

1. **AFSSAPS : AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ.** (2012). Rapport d'expertise - État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. [en ligne]. Disponible sur <http://www.ansm.sante.fr> (consulté le 20/01/13).
2. **AFSSAPS : AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ.** (2005). Mise au point - Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. [en ligne]. Disponible sur <http://www.ansm.sante.fr> (consulté le 15/10/13).
3. **AÏD S., BOSETTI F.** Targeting cyclooxygenases-1 and -2 in neuroinflammation: Therapeutic implications. *Biochimie*, 2011;93(1):46-51.
4. **ALANEN H.M., FINNE-SOVERI H., NORO A., LEINONEN E.** Use of antipsychotic medications among elderly residents in long-term institutional care: a three-year follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006;21(3):288-295.
5. **ALDENKAMP A.P., BODDE N.** Behaviour, cognition and epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2005;112(Suppl 168):S19-S25.
6. **AMERICAN GERIATRICS SOCIETY 2012 BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT PANEL.** American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012;60(4):616-631.
7. **AMPUERO E., STEHBERG J., GONZALEZ D., ET AL.** Repetitive fluoxetine treatment affects long-term memories but not learning. *Behav Brain Res*, 2013;247(C):92-100.
8. **ANDERSEN P., BLISS T.V., SKREDE K.K.** Lamellar organization of hippocampal pathways. *Exp Brain Res*, 1971;13(2):222-238.
9. **ANSM: AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ.** (21/12/2012). Benzodiazépines et démence : limiter les risques par un strict respect des règles de prescription et de bon usage. <http://www.ansm.sante.fr> En ligne le 20/01/13.
10. **ARANCIO O., KIEBLER M., LEE C.L., ET AL.** Nitric oxide acts directly in the presynaptic neuron to produce long-term potentiation in cultured hippocampal neurons. *Cell*, 1996;87(6):1025-1035.
11. **ASTON-JONES G., SHAVER R., DINAN T.G.** Nucleus basalis neurons exhibit axonal branching with decreased impulse conduction velocity in rat cerebrocortex. *Brain Res*, 1985;325(1-2):271-285.

12. **ATACK J.R.** Preclinical and clinical pharmacology of the GABAA receptor alpha5 subtype-selective inverse agonist alpha5IA. *Pharmacol Ther*, 2010;125(1):11-26.
13. **ATACK J.R., MAUBACH K.A., WAFFORD K.A., ET AL.** In vitro and in vivo properties of 3-tert-butyl-7-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-(1-methyl-1h-1.2.4-triazol-5-ylmethoxy)-pyrazole[1.5-d]-[1.2.4]triazine (MRK-016), a GABAA receptor alpha5 subtype-selective inverse agonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009;331(2):470-484.
14. **ATKINSON R.C., SHIFFRIN R.M.** (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W. Spence & J.T. Spence (Eds), *the psychology of learning and motivation : Advances in research and theory* (Vol. 2). New York, Academic Press.
15. **BADDELEY A.D.** (1986). *Working memory*. Oxford, Oxford University Press.
16. **BADDELEY A.D.** The episodic buffer: A new component of working memory?. *Trends Cogn Sci*, 2000;4(11):417-423.
17. **BADDELEY A.D.** The fractionation of human memory. *Psychological Medecine*, 1984;14(2):259-264.
18. **BADDELEY A.D., GRANT S., WIGHT E., THOMSON, N.** (1975). Imagery and visual working memory. In P.M.A. Rabbitt et S. Dornic (Eds), *Attention and performance V*. London, Academic Press.
19. **BADDELEY A.D., HITCH G.** (1974). Working memory. In G. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. (Vol. 8, pp. 47-89). New York, Academic Press.
20. **BAILEY J.E., PAPADOPOULOS A., SEDDON K., NUTT D.J.** A comparison of the effects of a subtype selective and non-selective benzodiazepine receptor agonist in two CO(2) models of experimental human anxiety. *J Psychopharmacol*, 2009;23(2):117-122.
21. **BALLARD T.M., KNOFLACH F., PRINSEN E., ET AL.** RO4938581, a novel cognitive enhancer acting at GABAA α 5 subunit-containing receptors. *Psychopharmacology*, 2009;202(1-3):207-223.
22. **BARBER R., NEWBY J., MCKEITH I.G.** (2004). In Richter, R.,W. Et Zoeller Richter, B (Eds). *Alzheimer's disease: a physician's guide to practical management*. Totowa, Humana Press.
23. **BARTSCH D., GHIRARDI M., SKEHEL P.A., ET AL.** Aplysia CREB2 represses long-term facilitation: relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. *Cell*, 1995;83(6):979-992.

24. **BEUZEN J.N., TAYLOR N., WESNES K., WOOD A.** A comparison of the effects of olanzapine, haloperidol and placebo on cognitive and psychomotor functions in healthy elderly volunteers. *J Psychopharmacol*, 1999;13(2):152-158.
25. **BILLOTI DE GAGE S., BÉGAUD B., BAZIN F., ET AL.** Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*, 2012;345(1):e6231.
26. **BIRREN J.E.** (1965). Age changes in speed of behavior: its central nature and physiological correlates. In A.T. Wellford & J.E. Birren (Eds), *Behavior, aging, and the nervous system* (pp. 191-216). Springfield, IL, Charles C. Thomas.
27. **BISHNOI M., PATIL C.S., KUMAR A., KULKARNI S.K.** Protective effects of nimesulide (COX Inhibitor), AKBA (5-LOX Inhibitor), and their combination in aging-associated abnormalities in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2005;27(7):465-470.
28. **BISHOP K.I., CURRAN H.V., LADER M.** Do scopolamine and lorazepam have dissociable effects on human memory systems? A dose-response study with normal volunteers. *Exp Clin Psychopharm*, 1996;4(3):292-299.
29. **BLISS T.V., LOMO T.** Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 1973;232(2):331-356.
30. **BONGUE B., LAROCHE M.L., GUTTON S., ET AL.** Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011;67(12):1291-1299.
31. **BOURIN M.** Les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé. *L'Encéphale*, 2010;36(4):340-347.
32. **BRADFORD H.F.** Glutamate, GABA and epilepsy. *Prog Neurobiol*, 1995;47(6):477-511.
33. **BRIDEAU C., KARGMAN S., LIU S., ET AL.** A human whole blood assay for clinical evaluation of biochemical efficacy of cyclooxygenase inhibitors. *Inflamm Res*, 1996;45(2):68-74.
34. **BROWN E.S.** Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann N Y Acad Sci*, 2009;1179(1):41-55.
35. **BRUNELLO N., COOPER J., BETTICA P., ET AL.** (2009). Differential pharmacological profiles of the GABAA receptor modulators zolpidem, zopiclone, eszopiclone, and (S)-desmethylozopiclone. WPA-Florence, Abstract presented at the World Psychiatric Association International Congress.

- 36. BUCCAFUSCO J.J.** (2009). The Revival of Scopolamine Reversal for the Assessment of Cognition-Enhancing Drugs. In: Buccafusco JJ, editor. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* 2nd edition (chap. 17). CRC Press, Boca Raton (FL).
- 37. BUFFETT-JERROTT S.E., STEWART S.H.** Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des*, 2002;8(1):45-58.
- 38. BUFFETT-JERROTT S.E., STEWART S.H., BIRD S., TEEHAN M.D.** An examination of differences in the time course of oxazepam's effects on implicit vs explicit memory. *J Psychopharmacol*, 1998a;12(4):338-347.
- 39. BUFFETT-JERROTT S.E., STEWART S.H., TEEHAN M.D.** A further examination of the time-dependent effects of oxazepam and lorazepam on implicit and explicit memory. *Psychopharmacology*, 1998b;138(3-4):344-353.
- 40. BURGESS P.W., VEITCH E., DE LACY COSTELLO A., SHALLICE T.** The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia*, 2000;38(6):848-863.
- 41. CAINE E.D. WEINGARTNER H., LUDLOW C.L., ET AL.** Qualitative analysis of scopolamine-induced amnesia. *Psychopharmacology*, 1981;74(1):74-80.
- 42. CALLEGARI E., MALHOTRA B., BUNGAY P.J., ET AL.** A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol*, 2011;72(2):235-246.
- 43. CAMPBELL N.L., BOUSTANI M.A., LANE K.A., ET AL.** Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology*, 2010;75(1):152-159.
- 44. CAMPBELL N.L., BOUSTANI M.A., LIMBIL T., ET AL.** The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*, 2009;4(1):225-233.
- 45. CARLINI V.P., PORETTI M.B., RASK-ANDERSEN M., ET AL.** Differential effects of fluoxetine and venlafaxine on memory recognition: Possible mechanisms of action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012;38(2):159-167.
- 46. CARRENO M., DONAIRE A., SANCHEZ-CARPINTERO R.** Cognitive disorders associated with epilepsy: diagnosis and treatment. *Neurologist*, 2008;14(6 Suppl. 1):S26-S34.
- 47. CARRIÈRE I., FOURRIER-REGLAT A., DARTIGUES J.F., ET AL.** Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. *Arch Intern Med*, 2009;169(14):1317-1324.

48. **CASTELLUCCI V., PINSKER H., KUPFERMANN I., KANDEL E.R.** Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*, 1970;167(3926):1745-1748.
49. **CHAMBERS M.S., ATTACK J.R., BROUGHTON H.B., ET AL.** Identification of a Novel, Selective GABAA $\alpha 5$ Receptor Inverse Agonist Which Enhances Cognition. *J Med Chem*, 2003;46(11):2227-2240.
50. **CHANG P., CHANDLER K.E., WILLIAMS R.S., WALKER M.C.** Inhibition of long-term potentiation by valproic acid through modulation of cyclic AMP. *Epilepsia*, 2010;51(8):1533-1542.
51. **CHARAZAC P.M.** Les indications et la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 2013;13(76):221-224.
52. **CHAVANT F., FAVRELIÈRE S., LAFAY-CHEBASSIER C., ET AL.** Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*, 2011;72(6):898-904.
53. **CHENGAPPA K.N., POLLOCK B.G., PARELLY H., ET AL.** Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol*, 2000;20(3):311-316.
54. **CHEW M.L., MULSANT B.H., POLLOCK B.G., ET AL.** Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2008;56(7):1333-1341.
55. **CHUA E.F., SCHACTER D.L., RAND-GIOVANNETTI E., ET AL.** Evidence for a specific role of the anterior hippocampal region in successful associative encoding. *Hippocampus*, 2007;17(11):1071-1080.
56. **CLARAC F., TERNAUX J.P.** (2008). *Encyclopédie historique des neurosciences, du neurone à l'émergence de la pensée*. Bruxelles, De Boeck.
57. **COHEN N.J., SQUIRE L.R.** Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 1980;210(4466):207-210.
58. **COLLINSON N., ATTACK J.R., LAUGHTON P., ET AL.** An inverse agonist selective for $\alpha 5$ subunit-containing GABAA receptors improves encoding and recall but not consolidation in the Morris water maze. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006;188(4):619-628.
59. **CONFORTI A., COSTANTINI D., ZANETTI F., ET AL.** Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf*, 2012;4(1):75-80.

60. **CORNIC F., ROUSSET I.** Troubles neuropsychiatriques liés aux corticoïdes. *Rev Prat*, 2008;58(5):469-475.
61. **COSSERAT F., JONVEAUX T., PETITPAIN N., ET AL.** Drug-induced transient amnesia and transient global amnesia (excluding benzodiazepine): analysis of the French Pharmacovigilance database. *Fundamental Clin Pharmacol*, 2009;23(Suppl. 1):S48-S49.
62. **COWLEY T.R., FAHEY B., O'MARA S.M.** COX-2, but not COX-1, activity is necessary for the induction of perforant path long-term potentiation and spatial learning in vivo. *Eur J Neurosci*, 2008;27(11):2999-3008.
63. **CRAIK F.I.M., TULVING E.** Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *J Exp Psychol*, 1975;104(3):268-294.
64. **CRAT : CENTRE DE RÉFÉRENCE SUR LES AGENTS TÉRATOGENES.** (2013). Antiépileptiques et grossesse. Disponible sur http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=652 (consulté le 13/05/13).
65. **CRAT : CENTRE DE RÉFÉRENCE SUR LES AGENTS TÉRATOGENES.** (2013). Lamotrigine. Disponible sur http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=618 (consulté le 13/05/13).
66. **CRAT : CENTRE DE RÉFÉRENCE SUR LES AGENTS TÉRATOGENES.** (2012). Acide valproïque dans l'épilepsie. Disponible sur http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=368 (consulté le 13/05/13).
67. **CRESTANI F., KEIST R., FRITSCHY J.M., ET AL.** Trace fear conditioning involves hippocampal $\alpha 5$ GABAA receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002;99(13):8980-8985.
68. **CROISILE B.** (2009). *Tout sur la mémoire*. Paris, Odile Jacob.
69. **CROWDER R.G.** (1976). *Principles of learning and memory*. Hillsdale, Lawrence Erlbaum Associates.
70. **CRYER B., FELDMAN M.** Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 1998;104(5):413-421.
71. **CUMMING R.G., LE COUTEUR D.G.** Benzodiazepines and Risk of Hip Fractures in Older People. *CNS Drugs*, 2003;17(11):825-837.
72. **CURRAN H.V.** Benzodiazepines, memory and mood: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, 1991;105(1):1-8.
73. **CURRAN H.V.** Tranquillising memory: A review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biological Psychology*, 1986;23(2):179-213.

74. **CURRAN H.V., GORENSTEIN C.** Differential effects of lorazepam and oxazepam on priming. *Int Clin Psychopharmacol*, 1993;8(1):37-42.
75. **CURRAN H.V., SCHIWY W., LADER M.** Differential amnesic properties of benzodiazepines: a dose-response comparison of two drugs with similar elimination half-life. *Psychopharmacol*, 1987;92(3):358-364.
76. **CUSACK B., NELSON A. RICHELSON E.** Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology*, 1994;114(4):559-565.
77. **DAVIS D.G., SCHMITT F.A., WEKSTEIN D.R., MARKESBERY W.R.** Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999;58(4):376-388.
78. **DAWSON G.R., MAUBACH K.A., COLLINSON N., ET AL.** An inverse agonist selective for alpha5 subunit-containing GABA_A receptors enhances cognition. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006;316(3):1335-1345.
79. **DE SMET H.J., PAQUIER P., VERHOEVEN J., MARIËN P.** The cerebellum: its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain Lang*, 2013;127(3):334-342.
80. **DEBAKAN A.S., SADOWSKY D.** Changes in brain weight during the span of human life: relation of brain weights and body heights and body weights. *Ann. Neurol.*, 1978;4(4):345-356.
81. **DOLDER C.R., NELSON M.H.** Hypnosedative-induced complex behaviours : incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*, 2008;22(12):1021-1036.
82. **DOLDER C.R., NELSON M.H., MCKINSEY J.** Use of non-benzodiazepine hypnotics in the elderly: are all agents the same?. *CNS Drugs*, 2007;21(5):389-405.
83. **DRACHMAN D.A., LEAVITT J.** Human memory and the cholinergic system: a relationship to aging?. *Arch Neurol*, 1974;30(2):113-121.
84. **DUJARDIN K., LEMAIRE P.** (2008). *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson.
85. **DUPONT J.C.** Mémoire et héritage scientifique de William James. *Archives De Philosophie*, 2006;69(3):443-460.
86. **EBBINGHAUS H.** (1885). *Über das Gedächtnis: Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. Leipzig, Duncker & Humblot.
87. **EICH E., METCALFE J.** Mood dependent memory for internal versus external events. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 1989;15(3):443-455.

88. **EICH J.E., WEINGARTNER H., STILLMAN R.C., GILLIN J.C.** State-dependent accessibility of retrieval cues in the retention of a categorized list. *J. Verb. Learn. Verb. Behav.*, 1975;14(4):408-417.
89. **EUSTACHE F., DESGRANGES B.** (2003). Concepts et modèles en neuropsychologie de la mémoire : entre théorie et pratique clinique. In Meulemans, T., Desgranges, B., Adam, S., Eutache, E. (Eds.), *Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques* (pp. 13-49). Marseille, Solal.
90. **EUSTACHE F., DESGRANGES B.** MNESIS: Towards the Integration of Current Multisystem Models of Memory. *Neuropsychol Rev*, 2008;18(1):53-69.
91. **EUSTACHE F., LECHEVALIER B., VIADER F.** (1996). La mémoire : Neuropsychologie clinique et modèles cognitifs. Bruxelles, De Boeck Supérieur.
92. **EVES F.F., CURRAN H.V., SHINE P., LADER M.H.** The effects on memory of pipequaline, alone or in combination with diazepam. *Psychopharmacology*, 1988;95(3):386-389.
93. **FASTBOM J., FORSELL Y., WINBLAD B.** Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1998;12(1):14-17.
94. **FELDMAN M., MCMAHON A.T.** Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity?. *Ann Intern Med*, 2000;132(2):134-143.
95. **FERNANDEZ C., MARTIN C., GIMENEZ F., ET AL.** Clinical pharmacokinetics of zopiclone. *Clinical Pharmacokinetics*, 1995;29(6):431-441.
96. **FISHER J.E., VORHEES C.V.** Developmental toxicity of antiepileptic drugs: relationship to postnatal dysfunction. *Pharmacol Res*, 1992;26(3):207-221.
97. **FOSTER M., SHERIDAN L.A.** (1897). *A Textbook of Physiology*. London, Macmillan.
98. **FRANCK N., THIBAUT F.** Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie*, 2005;2(4):282-299.
99. **FRENCH J.A., STALEY B.A.** AED Treatment Through Different Ages: As Our Brains Change, Should Our Drug Choices Also?. *Epilepsy Curr*, 2012;12(Suppl 3):S22-S27.
100. **GALATTI L., POLIMENI G., SALVO F, ET AL.** Short-term memory loss associated with rosuvastatin. *Pharmacotherapy*, 2006;26(8):1190-1192.
101. **GALLACHER J., ELWOOD P., PICKERING J. ET AL.** Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*, 2012;66(10):869-873.

- 102. GAO Y., HAN H., XU R., ET AL.** Effects of prolonged exposure to context following contextual fear conditioning on synaptic properties in rat hippocampal slices. *Neurosci Res*, 2008;61(4):385-389.
- 103. GARROS B.** (1998). Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. Paris, In Conférence Nationale de Santé.
- 104. GAZZANIGA M.S.** (2000). *The New Cognitive Neurosciences*, 2nd ed (Chap. 55). Cambridge, MIT Press.
- 105. GIVENS B.S., OLTON D.S.** Cholinergic and GABAergic modulation of medial septal area: Effect on working memory. *Behav Neurosci*, 1990;104(6):849-855.
- 106. GLASER K., SUNG M.L., O'NEIL K., ET AL.** Etodolac selectivity inhibits human prostaglandin G/H synthase 2 (PGHS-2) versus human PGHS-1. *Eur J Pharmacol*, 1995;281(1):107-111.
- 107. GODDEN D.R., BADDELEY A.D.** Context-dependent memory in two natural environments: On land and underwater. *British Journal Of Psychology*, 1975;66(3):325-331.
- 108. GOLD J.J., SQUIRE L.R.** The anatomy of amnesia: Neurohistological analysis of three new cases. *Learn Mem*, 2006;13(6):699-710.
- 109. GOLOMB B.A., CRIQUI M.H., WHITE H., DIMSDALE J.E.** Le principe des niveaux de traitement ou principe de profondeur . *L'année Psychologique*, 1979;79(2):623-655.
- 110. GOLOMB, B.A., CRIQUI, M.H., WHITE, H., DIMSDALE, J.E.** Conceptual foundations of the UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on cognition, behavior, and biochemistry. *Arch Intern Med*, 2004;164(2):153-162.
- 111. GOOLKASIAN P., FOOS P.W.** Presentation format and its effect on working memory. *Memory And Cognition*, 2002;30(7):1096-1105.
- 112. GOPEZ J.J., YUE H., VASUDEVAN R., ET AL .** Cyclooxygenase-2-specific inhibitor improves functional outcomes, provides neuroprotection, and reduces inflammation in a rat model of traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 2005;56(3):590-604.
- 113. GREENE R.L.** Spacing effects in memory: Evidence for a two-process account. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 1989;15(3):371-377.
- 114. GUYARD A., PIOLINO P.** Les faux souvenirs : à la frontière du normal et du pathologique. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil*, 2006;4(2):127-134.

- 115. HAGEN B., ESTHER C.A., IKUTA R., ET AL.** Antipsychotics drug use in Canadian long-term care facilities: prevalence and patterns following resident relocation. *Int Psychogeriatr*, 2005;17(2):179-193.
- 116. HAJAK G., MÜLLER W.E., WITTCHEN H.U., ET AL.** Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*, 2003;98(10):1371-1378.
- 117. HAJJAR I., SCHUMPERT J., HIRTH V., ET AL.** The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002;57(7):M414-418.
- 118. HAMED S.A.** The aspects and mechanisms of cognitive alterations in epilepsy: the role of antiepileptic medications. *CNS Neurosci Ther*, 2009;15(2):134-156.
- 119. HAMON, M., BOURGOIN, S.** Pharmacological profile of antidepressants: a likely basis for their efficacy and side effects?. *European Neuropsychopharmacology*, 2006;16(S5):S625-S632.
- 120. HANNESTAD Y.S., RORTVEIT G., SANDVIK H., HUNSKAAR S.** A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: The Norwegian EPINCONT Study. *J Clin Epidemiol*, 2000;53(11):1150-1157.
- 121. HAS : HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.** (2010). Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (consulté le 03/03/2013).
- 122. HAS : HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.** (2007). Guide - Affection de longue durée : Epilepsies graves. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (consulté le 17/04/13).
- 123. HAS : HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.** (2010). Programme alerte et maîtrise de la iatrogénie des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (consulté le 15/10/13).
- 124. HAS : HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.** (2007). Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (consulté le 04/04/13).
- 125. HAS : HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.** (2009). Recommandations de bonne pratique - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (consulté le 11/04/13).
- 126. HAS : HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.** (2007). Guide - Affection de longue durée : Schizophrénies. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (consulté le 14/03/13).

- 127. HAS : HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.** (Octobre 2007). Recommandations Professionnelles - Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (consulté le 20/01/13).
- 128. HAS : HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.** (2005). Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé : Consommation, prescription, iatrogénie et observance. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (consulté le 15/10/13).
- 129. HEBB D.O.** (1949). The Organization of Behavior: a Neuropsychological Theory. New York, Wiley.
- 130. HEIN A.M., O'BANION M.K.** Neuroinflammation and memory: the role of prostaglandins. *Mol Neurobiol*, 2009;40(1):15-32.
- 131. HELDT S.A., RESSLER K.J.** Forebrain and midbrain distribution of major benzodiazepine-sensitive GABAA receptor subunits in the adult C57 mouse as assessed with in situ hybridization. *Neuroscience*, 2007;150(2):370-385.
- 132. HÉRIQUE A., KAHN J.P.** Réalités et recommandations dans la prescription et l'observance des antidépresseurs en médecine générale : évaluation des pratiques dans le traitement de la dépression en Lorraine et Champagne-Ardenne. *L'Encéphale*, 2009;35(1):73-79.
- 133. HEVERS W., LÜDDENS H.** The diversity of GABAA receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABAA channel subtypes. *Mol Neurobiol*, 1998;18(1):35-86.
- 134. HILL J.W., BLISS J.C.** Modeling a tactile sensory register. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 1968;4(2):91-101.
- 135. HØGH P., WALDEMAR G., KNUDSEN G.M., ET AL.** A multidisciplinary memory clinic in a neurological setting: diagnostic evaluation of 400 consecutive patients. *Eur J Neurol*, 1999;6(3):279-288.
- 136. HOOZEMANS J.J., VEERHUIS R., ROZEMULLER J.M., EIKELENBOOM P.** Soothing the inflamed brain: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on Alzheimer's disease pathology. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2011;10(1):57-67.
- 137. HUYBRECHT K.F., AVORN J., LEVIN R., ET AL.** Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ*, 2012;344(1):e977.
- 138. INSERM : INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE.** (28/09/12). Information presse - Démence et consommation de benzodiazépines chez les plus de 65 ans. Disponible sur <http://www.inserm.fr> (consulté le 25/10/12).

139. **INTERNATIONAL BUREAU OF EPILEPSY.** (2004). Cognitive function survey - New survey reveals devastating impact of some epilepsy drugs on normal brain function. Disponible sur <http://www.ibe-epilepsy.org> (consulté le 13/04/13).
140. **ITO M, SAKURAI M, TONGROACH, P.** Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate receptors in cerebellar Purkinje cells. *J Physiol*, 1982;324(1):113-134.
141. **JACOB F, MONOD J.** Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol*, 1961;3(3):318-356.
142. **JACOBY L.L.** On interpreting the effects of repetition: Solving a problem versus remembering a solution. *J. Verb. Learn. Verb. Behav.*, 1978;17(6):649-667.
143. **JAMES W.** (1890). *Principles of psychology*. New York, Holt, Rinehart & Winston.
144. **JENKINS W, MERZENICH M.M., OCHS M.T., ET AL.** Functional Reorganization of Primary Somatosensory Cortex in Adult Owl Monkeys After Behaviorally Controlled Tactile Stimulation. *J Neurophysiol*, 1990;63(1):82-104.
145. **JIN D.Q., SUNG J.Y., HWANG Y.K., ET AL.** Dexibuprofen (S(+)-isomer ibuprofen) reduces microglial activation and impairments of spatial working memory induced by chronic lipopolysaccharide infusion. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008;89(3):404-411.
146. **JINDAL R.D., KESHAVAN M.S.** Classifying antipsychotic agents: need for new terminology. *CNS Drugs*, 2008;22(12):1047-1059.
147. **KALAT J.W.** (2010). *Introduction to psychology*. 9e. Wadsworth, Cengage learning.
148. **KAMBOJ S.K., TOOKMAN A., JONES L., CURRAN H.V.** The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care. *Pain*, 2005;117(3):388-395.
149. **KANDEL E.R.** The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *M/S : Médecine Sciences*, 2003a;19(5):625-633.
150. **KANDEL E.R.** (2003b). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. In Jörnvall H. (Ed.), *Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1996-2000* (pp349-439). Singapore, World Scientific.
151. **KAY G., CROOK T., REKEDA L., ET AL.** Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*, 2006;50(2):317-326.

- 152. KEEFE R.S., SILVA S.G., PERKINS D.O., LIEBERMAN J.A.** The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 1999;25(2):201-222.
- 153. KEHAGIA A.A., MURRAY G.K., ROBBINS T.W.** Learning and cognitive flexibility: Frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Curr Opin Neurobiol*, 2010;20(2):199-204.
- 154. KENNEDY G.M., LHATOO S.D.** CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. *CNS Drugs*, 2008;22(9):739-760.
- 155. KHONG T.P., DE VRIES F., GOLDENBERG J.S.B., ET AL.** Potential Impact of Benzodiazepine Use on the Rate of Hip Fractures in Five Large European Countries and the United States. *Calcif Tissue Int*, 2012;91(1):24-31.
- 156. KLEYKAMP B.A., GRIFFITHS R.R., MCCANN U.D., ET AL.** Acute effects of zolpidem extended-release on cognitive performance and sleep in healthy males after repeated nightly use. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2012;20(1):28-39.
- 157. KOTILINEK L.A., WESTERMAN M.A., WANG Q., ET AL.** Cyclooxygenase-2 inhibition improves amyloid-beta-mediated suppression of memory and synaptic plasticity. *Brain*, 2008;131(Pt 3):651-664.
- 158. KUPFERMANN I., CASTELLUCCI V., PINSKER H., KANDEL E.R.** Neuronal Correlates of Habituation and Dishabituation of the Gill-Withdrawal. *Science*, 1970;167(3926):1743-1745.
- 159. KURATA T., MIYAZAKI K., KOZUKI M., ET AL.** Atorvastatin and pitavastatin improve cognitive function and reduce senile plaque and phosphorylated tau in aged APP mice. *Brain Res*, 2011;1371(1):161-170.
- 160. KURITA G.P., LUNDORFF L., PIMENTA C.A., SJØGREN P.** The cognitive effects of opioids in cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*, 2009;17(1):11-21.
- 161. KWAN P., SILLS G.J., BRODIE M.J.** The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*, 2001;90(1):21-34.
- 162. LAGNAOUI R., BÉGAUD B., MOORE N., ET AL.** Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol*, 2002;55(3):314-318.
- 163. LAGNAOUI R., DEPONT F., FOURRIER A., ET AL.** Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004;60(7):523-529.
- 164. LAGNAOUI R., TOURNIER M., MORIDE Y., ET AL.** The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing*, 2009;38(2):226-228.

- 165. LECHEVALIER B., EUSTACHE F., VIADER F. (2008).** Traité de neuropsychologie clinique. Paris, De Boeck.
- 166. LECHOWSKI L., FORETTE B., TEILLET L.** Démarche diagnostique devant un syndrome démentiel. *Rev Med Interne*, 2004;25(5):363-375.
- 167. LEGRAND F., VIDAILHET P., DANION J.M., ET AL.** Time course of the effects of diazepam and lorazepam on perceptual priming and explicit memory. *Psychopharmacology*, 1995;118(4):475-479.
- 168. LEMAIRE P. (2005).** Psychologie cognitive. Paris, De Boeck Université.
- 169. LIEURY A., CALVEZ F.** Code imagé et traitement séquentiel. *L'année Psychologique*, 1986;86(3):329-347.
- 170. LIR : LABORATOIRES INTERNATIONAUX DE RECHERCHE. (2012).** Évolution comparée des ventes de médicaments dans 7 pays européens (2000-2011). Disponible sur <http://www.lir.asso.fr> (consulté le 10/07/13).
- 171. LOKKEGAARD A., NYENGAARD J.R., WEST M.J.** Stereological estimates of number and length of capillaries in subdivisions of the human hippocampal region. *Hippocampus*, 2001;11(6):726-740.
- 172. LÖSCHER W.** Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*, 2002;16(10):669-694.
- 173. LURIA A.R. (1966).** The human brain and psychological processes. New York, Harper and Row.
- 174. LUUKKANEN M.J., UUSVAARA J., LAURILA J.V., ET AL.** Anticholinergic drugs and their effects on delirium and mortality in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2011;1(1):43-50.
- 175. LYKETSOS C.G., BREITNER J.C., GREEN R.C., ET AL.** Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology*, 2007;68(21):1800-1808.
- 176. MAHEUT-BOSSER A., BREMBILLA-PERROT B., HANESSE B., ET AL .** Troubles cognitifs chez les sujets de plus de 65 ans induits par la prise de digoxine. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2006;55(5):246-248.
- 177. MAKARON L., MORAN C.A., NAMJOSHI O., ET AL.** Cognition-impairing effects of benzodiazepine-type drugs: Role of GABAA receptor2 subtypes in an executive function task in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013;104(1):1-7.
- 178. MALBERG J.E.** Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci*, 2004;29(3):196-205.

- 179. MANENT J.B.** (2005). Les bases neuronales de la mémoire ou comment les neurones stockent-ils nos souvenirs ?. Disponible sur <http://sites.univ-provence.fr> (consulté le 16/02/14).
- 180. MARTIN B.K., SZEKELY C., BRANDT J., ET AL.** Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol*, 2008;65(7):896-905.
- 181. MARTIN J., MATTHEWS A., MARTIN F., ET AL.** Effects of lorazepam and oxazepam on perceptual and procedural memory functions. *Psychopharmacology*, 2002;164(3):262-267.
- 182. MARTIN L.J., ZUREK A.A, MACDONALD J.F., ET AL.** Alpha5GABAA receptor activity sets the threshold for long-term potentiation and constrains hippocampus-dependent memory. *J Neurosci*, 2010;30(15):5269-5282.
- 183. MATLIN M.W.** (2001). La cognition, une introduction à la psychologie cognitive. Paris, De Boeck Université.
- 184. MATTSON R.H., CRAMER J.A., COLLINS J.F., ET AL.** Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*, 1985;313(3):145-151.
- 185. MCCLEERY J.** Antipsychotic prescribing in nursing homes. *BMJ*, 2012;344(1):e1093.
- 186. MCCLELLAND J.L., RUMELHART D.E., HINTON G.E.** (1986a). The appeal of parallel distributed processing. In D.E. Rumelhart, J.L., McClelland, and the PDP Research Group (Eds.), *Parallel distributed processing* (Vol. 1, pp. 3-44). Cambridge, MA, MIT Press.
- 187. MCCLELLAND J.L., RUMELHART D.E., THE PDP RESEARCH GROUP.** (1986b). *Parallel distributed processing* (Vol. 2). Cambridge, MA, MIT Press.
- 188. MEADOR K.J., BAKER G., COHEN M.J., ET AL.** Cognitive/behavioral teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 2007;11(3):292-302.
- 189. MEADOR K.J., BAKER G.A., BROWNING N., ET AL.** Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD stud): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 2013;12(3):244-252.
- 190. MEADOR K.J., LORING D.W., ABNEY O.L., ET AL.** Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia*, 1993;34(1):153-157.
- 191. MEBARKI S., TRIVALLE C.** Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NGP Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 2012;12(69):131-138.

- 192. MEDEIROS R., KITAZAWA M., CACCAMO A., ET AL.** Loss of muscarinic M1 receptor exacerbates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Am J Pathol*, 2011;179(2):981-991.
- 193. MELTON A.W.** Implications of short-term memory for a general theory of memory. *J. Verb. Learn. Verb. Behav.*, 1963;2():1-21.
- 194. MENESES A.** 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*, 1999;23(8):1111-1125.
- 195. MILLER A.K.H., ALSTON R.L., CORSELIS J.A.N.** Variations with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemisphere of man: Measurements with image analyzer. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1980;6(2):119-132.
- 196. MILLER G.A.** The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol. Rev.*, 1956;63(2):81-97.
- 197. MILLER G.A., GALANTER E, PRIBRAM K.H.** (1960). *Plans and the structures of behavior*. New York, Holt, Rinehart & Winston.
- 198. MINTZER M.Z., GRIFFITHS R.R.** Triazolam and zolpidem: effects on human memory and attentional processes. *Psychopharmacology*, 1999;144(1):8-19.
- 199. MINTZER M.Z., STITZER M.L.** Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend*, 2002;67(1):41-51.
- 200. MIYAMOTO S., DUNCAN G.E., MARX C.E., LIEBERMAN J.A.** Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*, 2005;10(1):79-104.
- 201. MORRENS M., WEZENBERG E., VERKES R.J., ET AL.** Psychomotor and memory effects of haloperidol, olanzapine, and paroxetine in healthy subjects after short-term administration. *J Clin Psychopharmacol*, 2007;27(1):15-21.
- 202. MORRIS C.D., BRANSFORD J.D., FRANKS J.J.** Levels of processing versus transfer appropriate processing. *J. Verb. Learn. Verb. Behav.*, 1977;16(1):519-533.
- 203. MOTAMEDI G.K., MEADOR K.J.** Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsy Behav*, 2004;5(4):435-439.
- 204. MULA M., TRIMBLE M.R.** Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs*, 2009;23(2):121-137.
- 205. NAKKEN K.O., SAETRE E., MARKHUS R., LOSSIUS M.I.** Epilepsi hos eldre. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2013;133(5):528-531.
- 206. NEISSER U.** (1967). *Cognitive psychology*. New York, Appleton.

- 207. NEWMAN E.L., GUPTA K., CLIMER J.R., ET AL.** Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models. *Front Behav Neurosci*, 2012;6(24):1-19.
- 208. NICOLAS S.** (2005). Théodule Ribot : Philosophe breton, fondateur de la psychologie française. Paris, L'Harmattan.
- 209. NICOLAS S.** Hermann Ebbinghaus et l'étude expérimentale de la mémoire humaine. *L'année Psychologique*, 1992;4(92):527-544.
- 210. NIPHER F.E.** On the distribution of errors in numbers written from memory. *Transaction Of The Academy Of Science Of St. Louis*, 1876;3(1):CCX-CCXI.
- 211. NORMAN D.A., SHALLICE T.** (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R.J., Davidson, G.E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory* (Vol.4, pp. 1-18). New York, Plenum.
- 212. NUTT D.J., STAHL S.M.** Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol*, 2010;24(11):1601-1612.
- 213. O'GRADA C., DINAN T.** Executive function in schizophrenia: what impact do antipsychotics have?. *Hum Psychopharmacol*, 2007;22(6):397-406.
- 214. OHIRA K., MIYAKAWA T.** Chronic treatment with fluoxetine for more than 6 weeks decreases neurogenesis in the subventricular zone of adult mice. *Mol Brain*, 2011;4(10):1-12.
- 215. OLIÉ J.P., EL OMARI F., SPADONE C., LÉPINE J.P.** Résultats d'une enquête sur l'usage des antidépresseurs en population générale française. *L'Encéphale*, 2002;28(5):411-417.
- 216. ORTINSKI P., MEADOR K.J.** Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 2004;5(Suppl 1):S60-S65.
- 217. PADALA K.P., PADALA P.R., POTTER J.F.** Simvastatin-induced decline in cognition. *Ann Pharmacother*, 2006;40(10):1880-1883.
- 218. PAIVIO A., CSAPO K.** Concrete image and verbal memory codes. *J Exp Psychol*, 1969;80(2):279-285.
- 219. PAIVIO A., CSAPO K.** Picture superiority in free recall: imagery or dual coding?. *Cognitive Psychology*, 1973;5(3):176-206.
- 220. PAIZANIS E., HAMON M., LANFUMEY L.** Hippocampal Neurogenesis, Depressive Disorders, and Antidepressant Therapy. *Neural Plast*, 2007;2007(Article ID 73754):1-7.
- 221. PAKKENBERG B., GUNDERSEN H.J.G.** Neocortical neuron number in humans : effect of sex and age. *J Comp Neurol*, 1997;384(2):312-320.

222. **PATRIGNANI P., PANARA M.R., SCIULLI M.G., ET AL.** Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol*, 1997;48(4):623-631.
223. **PETROFF O.A., HYDER F., ROTHMAN D.L., MATTSON R.H.** Topiramate rapidly raises brain GABA in epilepsy patients. *Epilepsia*, 2001;42(4):543-548.
224. **PILAR-CUÉLLAR F., VIDAL R., DIAZ A., ET AL.** Neural plasticity and proliferation in the generation of antidepressant effects: hippocampal implication. *Neural Plast*, 2013;2013(Article ID 537265):1-21.
225. **PINSKER H., KUPFERMANN I., CASTELLUCCI V., KANDEL E.R.** Habituation and Dishabituation of the Gill-Withdrawal Reflex in *Aplysia*. *Science*, 1970;167(3926):1740-1742.
226. **POMPÉIA S., LUCCHESI L.M., BUENO G.M., TUFIK S.** Zolpidem and memory: a study using the process-dissociation procedure. *Psychopharmacology*, 2004;174(3):327-333.
227. **POSTMAN L.** Verbal learning and memory. *Annual Review Of Psychology*, 1975;26(1):291-335.
228. **PRICE J.L., MORRIS J.C.** Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1999;45(3):358-368.
229. **PRITCHARD T.C., ALLOWAY K.D.** (2002). *Neurosciences médicales : les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques*. Paris, De Boeck Supérieur.
230. **PRITCHETT D.B., SEEBURG P.H.** Gamma-aminobutyric acidA receptor alpha 5-subunit creates novel type II benzodiazepine receptor pharmacology. *J Neurochem*, 1990;54(5):1802-1804.
231. **PURVES D., AUGUSTINE G.J., FITZPATRICK D., ET AL.** (2005). *Neurosciences*. 3ème Ed. Paris, De Boeck.
232. **QUERFURTH H.W., LAFERLA F.M.** Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2010;362(4):329-344.
233. **RÉMILLARD S., POUCHER E., COHEN H.** Long-term effects of risperidone versus haloperidol on verbal memory, attention, and symptomatology in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, 2008;14(1):110-118.
234. **RIBOT T.** (1881). *Les maladies de la mémoire*. Paris, Baillière.
235. **ROCHON P.A., STUKEL T.A., BRONSKILL S.E., ET AL.** Variation in nursing home antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med*, 2007;167(7):676-683.
236. **ROCKWOOD K., KIRKLAND S., HOGAN D.B., ET AL.** Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol*, 2002;59(2):223-227.

- 237. ROEHRS T., MERLOTTI L., ZORICK F., ROTH T.** Sedative, memory, and performance effects of hypnotics. *Psychopharmacology*, 1994;116(2):130-134.
- 238. ROJAS-FERNANDEZ C.H., CAMERON J.C.** Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother*, 2012;46(4):549-557.
- 239. RORING R.W.** Age-related changes in information processing on task of perceptual speed. Thesis of master of science. Florida: Florida state university, 2005, 49p.
- 240. ROTH T., ROEHRS T., WITTIG R., ZORICK F.** Benzodiazepines and memory. *Br J Clin Pharmacol*, 1984;18(suppl 1):45S-49S.
- 241. ROULIN J.L.** (2006). *Psychologie cognitive*, 2ème édition. Paris, Bréal.
- 242. RUDOLPH U., KNOFLACH F.** Beyond classical benzodiazepines: Novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov*, 2011;10(9):685-697.
- 243. RUDOLPH U., MÖHLER H.** Analysis of GABAA receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004;44(1):475-478.
- 244. RUSKA E.** (1993). The Development of the Electron Microscope and of Electron Microscopy: Nobel Lecture, December 8, 1986. In G. Ekspong (Ed.), *Nobel Lectures, Physics 1981-1990* (pp. 355-380). Singapore, World Scientific Publishing.
- 245. SAHER G., SIMONS M.** Cholesterol and myelin biogenesis. *Subcell Biochem*, 2010;51(1):489-508.
- 246. SAKAMOTO K., KARELINA K., OBRIETAN K.** CREB: a multifaced regulator of neuronal plasticity and protection. *J Neurochem*, 2011;116(1):1-9.
- 247. SALINSKY M.C., STORZBACH D., SPENCER D.C., ET AL.** Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology*, 2005;64(5):792-798.
- 248. SALTHOUSE T.A.** Influence of processing speed on adult age differences in learning. *Swiss Journal Of Psychology*, 1995a;54(2):102-112.
- 249. SALTHOUSE T.A.** Initiating the formalization of theories of cognitive aging. *Psychology And Aging*, 1988;3(1):3-16.
- 250. SALTHOUSE T.A.** Speed mediation of adult age differences in cognition. *Developmental Psychology*, 1993a;29(4):722-738.

- 251. SALTHOUSE T.A., BABCOCK R.L.** Decomposing adult age differences in working memory. *Developmental Psychology*, 1991;27(5):763-776.
- 252. SALTHOUSE T.A., KERSTEN A.W.** Decomposing adult age differences in symbol arithmetic. *Mem Cognit*, 1993b;21(5):699-710.
- 253. SALTHOUSE T.A., MEINZ E.J.** Aging, inhibition, working memory, and speed. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 1995b;50(6):297-306.
- 254. SANGER D.J.** The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs*, 2004;18(Suppl 1:9-15; discussion 41):43-45.
- 255. SANKAR R.** GABAA Receptor Physiology and Its Relationship to the Mechanism of Action of the 1,5-Benzodiazepine Clobazam. *CNS Drugs*, 2012;26(3):229-244.
- 256. SANNA E., BUSONERO F., TALANI G., ET AL.** Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam at various GABA(A) receptor subtypes. *Eur J Pharmacol*, 2002;451(2):130-110.
- 257. SANYAL S., SANDSTROM D.J., HOFFER C.A., RAMASWAMI M.** AP-1 functions upstream of CREB to control synaptic plasticity in *Drosophila*. *Nature*, 2002;416():870-874.
- 258. SARANTIS K., SOTIRIOU E., PAPTAEODORPOULOS C., ET AL.** Differential pharmacological properties of GABAA/benzodiazepine receptor complex in dorsal compared to ventral rat hippocampus. *Neurochem Int*, 2008;52(6):1019-1029.
- 259. SAVIĆ M.M., OBRADOVIĆ D.I., UGRESIĆ N.D., BOKONJIĆ D.R.** Memory effects of benzodiazepines: Memory stages and types versus binding-site subtypes. *Neural Plast*, 2005a;12(4):289-298.
- 260. SAVIĆ M.M., OBRADOVIĆ D.I., UGRESIĆ N.D., ET AL.** Bidirectional effects of benzodiazepine binding site ligands on active avoidance acquisition and retention: differential antagonism by flumazenil and beta-CCt. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005b;180(3):455-465.
- 261. SCHACHTER M.** Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005;19(1):117-125.
- 262. SCHACTER D.L.** Perceptual representation systems and implicit memory. Toward a resolution of the multiple memory systems debate. *Ann N Y Acad Sci*, 1990;608(1):543-571.
- 263. SCHARF M.B., FLETCHER K., GRAHAM J.P.** Comparative amnestic effects of benzodiazepine hypnotic agents. *J Clin Psychiatry*, 1988;49(4):134-137.
- 264. SCHATZBERG A.F., NEMEROFF C.B.** (2009). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. Arlington, Fourth Edition.

- 265. SCHENK F., LEUBA G., BÜLA C.** (2004). Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer. Paris, De Boeck.
- 266. SCHIMANSKI L.A., BARNES C.A.** Neural protein synthesis during aging: Effects on plasticity and memory. *Front Aging Neurosci*, 2010;2(article 26):1-16.
- 267. SCHMAHMANN J.D.** The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev*, 2010;20(2010):236-260.
- 268. SCHNEEWEISS S., SETOGUCHI S., BROOKHART A., ET AL.** Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*, 2007;176(5):627-632.
- 269. SCHNEIDER L.S., DAGERMAN K.S., INSEL P.** Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*, 2005;294(15):1934-1943.
- 270. SCOVILLE W.B., MILNER B.** Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1957;20(1):11-21.
- 271. SELLAL F., DANION J.M., KAUFFMANN-MULLER F.** Differential effects of diazepam and lorazepam on repetition priming in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 1992;108(3):371-379.
- 272. SHALLICE T., BURGESS P.W.** Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 1991;114(2):727-741.
- 273. SHALLICE T., WARRINGTON E.K.** Independent functioning of verbal memory stores : A neuropsychological study. *Q J Exp Psychol*, 1970;22(2):261-273.
- 274. SHANNON H.E., LOVE P.L.** Effects of antiepileptic drugs on learning as assessed by a repeated acquisition of response sequences task in rats. *Epilepsy Behav*, 2007;10(1):16-25.
- 275. SHULMAN H.G.** Encoding and retention of semantic and phonemic information in short-term memory. *J. Verb. Learn. Verb. Behav.*, 1970;9(1):499-508.
- 276. SIGEL E., STEINMANN M.E.** Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem*, 2012;287(48):40224-40231.
- 277. SMITH E.E., JONIDES J.** Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 1999;283(5408):1657-1661.

- 278. SNOWDON J., DAY S., BAKER W.** Why and how antipsychotic drugs are used in 40 Sydney nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005;20(12):1146-1152.
- 279. SONNENBERG C.M., BIERMAN E.J., DEEG D.J., ET AL.** Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2012;47(2):293-301.
- 280. SOYKA M., LIEB M., KAGERER S., ET AL.** Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment: results of a randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*, 2008;28(6):699-703.
- 281. SPALDING K.L., BERGMANN O., ALKASS K., ET AL.** Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 2013;153(6):1219-1227.
- 282. SPERLING G.** The information available in brief visual presentations. *Psychological Monographs: General And Applied*, 1960;74(11):1-29.
- 283. SQUIRE L.R.** (1987). *Memory and brain*. New York, Oxford University Press.
- 284. SQUIRE L.R., KANDEL E.** (2002). *La mémoire, de l'esprit aux molécules*. Paris, De Boeck.
- 285. STEWART S.H., RIOUX G.F., CONNOLY J.F., ET AL.** Effects of oxazepam and lorazepam on implicit and explicit memory: evidence for possible influences of time course. *Psychopharmacology*, 1996;128(2):139-149.
- 286. STIGLER S.M.** Some forgotten work on memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 1978;4(1):1-4.
- 287. STIP E.** Cognition, schizophrénie et effet des antipsychotiques : le point de vue d'un laboratoire de recherche clinique. *L'Encéphale*, 2006;32(3P1):341-350.
- 288. TACONNAT L.** Apport du paradigme de production d'informations dans l'étude des dissociations entre les mesures de mémoire. *L'année Psychologique*, 2005;105(3):521-537.
- 289. TALMI D., GOSHEN-GOTTSTEIN Y.** The long-term recency effect in recognition memory. *Memory*, 2006;14(4):424-436.
- 290. TANZI E.** I fatti e le induzioni dell'odierna istologia del sistema nervoso. *Riv Sper Fren Med Leg*, 1893;19(1):419-472.
- 291. TEATHER L.A., PACKARD M.G., BAZAN N.G.** Post-training cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition impairs memory consolidation. *Learn Mem*, 2002;9(1):41-47.
- 292. TELES-GRILLO RUIVO L.M., MELLOR J.R.** Cholinergic modulation of hippocampal network function. *Front Synaptic Neurosci*, 2013;5(2):1-15.
- 293. TEMKIN N.R.** Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*, 2001;42(4):515-524.

- 294. TIEMENSMA J., KOKSHOORN N.E., BIERMASZ N.R., ET AL.** Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95(6):2699-2714.
- 295. TOFFANIN T., NIFOSI F., FOLLADOR H., ET AL.** Volumetric MRI analysis of hippocampal subregions in Cushing's disease: A model for glucocorticoid neural modulation. *Eur Psychiatry*, 2011;26(1):64-67.
- 296. TOUITOU Y.** Troubles du sommeil et hypnotiques : impacts médicaux et socio-économiques. *Ann Pharm Fr*, 2007;65(4):230-238.
- 297. TOURNIER M., COUGNARD A., BOUTOUABA-COMBE S., VERDOUX H.** Étude sur la durée des traitements antidépresseurs en France et ses déterminants à partir des bases de données de l'Assurance maladie. *L'Encéphale*, 2011;37(S1):S36-S41.
- 298. TRINCAVELLI M.L., DA POZZO E., DANIELE S., MARTINI C .** The GABAA-BZR complex as target for the development of anxiolytic drugs. *Curr Top Med Chem*, 2012;12(4):254-269.
- 299. TULVING E.** (1995). Organisation of memory: quo vadis? In M.S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 839-847). Cambridge, MIT Press.
- 300. TULVING E.** (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.). *Organization of memory*. New York, Academic Press.
- 301. UNDERWOOD B.J.** False recognition produced by implicit verbal responses. *J. Exp. Psychol*, 1965;70(1):122-129.
- 302. UNDERWOOD B.J.** Attributes of memory. *Psychol. Rev.*, 1969;76(6):559-573.
- 303. UYLINGS H.B.M., BRABANDER J.M.** Neuronal changes in normal human aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, 2002;49(3):268-276.
- 304. VAILLE-PERRET E., TOURTAUCHAUX R., GALLAND F., ET AL.** Les neuroleptiques dans une unité de psychiatrie pour sujets âgés de plus de 60 ans : étude de leur prescription, règles de bon usage. *Ann Med Psychol (Paris)*, 2007;165(9):664-670.
- 305. VALASSI E., CRESPO I., SANTOS A., WEBB S.M.** Clinical consequences of Cushing's syndrome. *Pituitary*, 2012;15(3):319-329.
- 306. VESELINOVIC T., SCHORN H., VERNALEKEN I.B., ET AL.** Effects of antipsychotic treatment on cognition in healthy subjects. *J Psychopharmacol*, 2013;27(4):374-385.
- 307. VIDAILHET P., DANION J.M., KAUFFMANN-MULLER F., ET AL.** Lorazepam and diazepam effects on memory acquisition in priming tasks. *Psychopharmacology*, 1994;115(3):397-406.

- 308. VIGOT R.** La dépression synaptique à long terme : un mécanisme pour la mémoire et l'apprentissage au niveau du cervelet. *M/S : Médecine Science*, 2003;19(4):437-441.
- 309. VLAD S.C., MILLER D.R., KOWALL N.W., FELSON D.T.** Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology*, 2008;70(19):1672-1677.
- 310. WAGSTAFF L.R., MITTON M.W., ARVIK B.M., DORAISWAMY P.M.** Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2003;23(7):871-880.
- 311. WANG M., GAMO N.J., YANG Y., ET AL.** Neuronal basis of age-related working memory decline. *Nature*, 2011;476(7359):210-213.
- 312. WEINGARTNER H.J., HOMMER D., LISTER R.G., ET AL.** Selective effects of triazolam on memory. *Psychopharmacology*, 1992;106(3):341-345.
- 313. WEINGARTNER H.J., RAWLINGS R., GEORGE D.T., ECKARDT M.** Triazolam-induced changes in alcoholic thought processes. *Psychopharmacology*, 1998;138(3-4):311-317.
- 314. WEINGARTNER H.J., SIROCCO K., RAWLINGS R., ET AL.** Dissociations in the expression of the sedative effects of triazolam. *Psychopharmacology*, 1995;119(1):27-33.
- 315. WESNES K.A.** The value of assessing cognitive function in drug development. *Dialogues Clin Neurosci*, 2000;2(3):183-202.
- 316. WEST M.J.** Stereological methods for estimating the total number of neurons and synapses: Issues of precision and bias. *Trends Neurosci*, 1999;22(2):51-61.
- 317. WICKELGREN W.A.** The long and the short of memory. *Psychological Bulletin*, 1973;80(6):425-438.
- 318. WOODS J.H., KATZ J.L., WINGER G.** Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. *Pharmacol Rev*, 1992;44(2):151-347.
- 319. WU C.S., TING T.T., WANG S.C., ET AL.** Effects of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011;19(2):151-159.
- 320. XI M.C., LIU R.H., ENGELHARDT J.K., ET AL.** Changes in the axonal conduction velocity of pyramidal tract neurons in the aged cat. *Neuroscience*, 1999;92(1):219-225.
- 321. YIN J.C., WALLACH J.S., DEL VECCHIO M., ET AL.** Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*. *Cell*, 1994;79(1):49-58.
- 322. YU X.M., SALTER M.W.** Gain control of NMDA-receptor currents by intracellular sodium. *Nature*, 1998;396(6710):469-474.

- 323. YU Z.Y., WANG W., FRITSCHY J.M., ET AL.** Changes in neocortical and hippocampal GABA_A receptor subunit distribution during brain maturation and aging. *Brain Research*, 2006;1099(1):73-81.
- 324. ZACNY J.P.** A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Exp Clin Psychopharmacol*, 1995;3(4):432-466.
- 325. ZANIN K.A., PATTI C.L., SANDAY L., ET AL.** Effects of zolpidem on sedation, anxiety, and memory in the plus-maze discriminative avoidance task. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013;226(3):459-474.
- 326. ZHANG M.M., YU K., XIAO C., RUAN D.Y.** The influence of developmental periods of sodium valproate exposure on synaptic plasticity in the CA1 region of rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 2003;351(3):165-168.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Lundi 26 mai 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : BRAULT Audrey

Sujet : IATROGENIE ET MEMOIRES : DE LA
PHYSIOLOGIE A L'EVENEMENT INDESIRABLE

Jury :

Président : M. GIBAUD, Maître de Conférences

Directeur : M. TROCKLE, Maître de Conférences

Juges : Mme MAHEUT-BOSSER, Professeur associé
M. BARTOIS, Pharmacien d'officine

Vu,

Nancy, le 5 Mai 2014

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. GIBAUD

M. TROCKLE

Vu et approuvé,

Nancy, le 15 mai 2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le

23 MAI 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

Martial DELIGNON
Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement :

6530

N° d'identification :

TITRE

**IATROGÉNIE ET MÉMOIRES : DE LA PHYSIOLOGIE À L'ÉVÉNEMENT
INDÉSIRABLE**

Thèse soutenue le 26 mai 2014

Par Audrey BRAULT

RESUME :

La prise en charge des troubles de la mémoire est un enjeu de santé publique qui prend de plus en plus d'ampleur avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des démences. A l'heure actuelle, les investigations, bien que nombreuses, n'ont pas encore permis de lever tous les mystères que recèle la mémoire humaine.

Dans ce travail, nous avons choisi de nous concentrer d'une part l'aspect structural de la mémoire en décrivant différentes hypothèses d'organisation fonctionnelle, approche qui permet d'évaluer l'impact clinique. D'autre part, nous avons abordé son aspect biologique et neuronal, afin d'identifier les molécules et récepteurs qui jouent un rôle déterminant dans les circuits neuronaux de la mémoire et par la même occasion les mécanismes pharmacologiques des effets iatrogènes mnésiques de certains médicaments.

Nous avons ensuite tenté de faire une revue de la littérature concernant les effets iatrogènes mnésiques en fonction des classes de médicaments les plus fréquemment mises en cause. Nous avons essayé d'évaluer leur probabilité de survenue et d'en décrire les mécanismes supposés lorsque les connaissances sur le sujet le permettaient. Enfin, nous nous sommes intéressés à l'implication de certains médicaments dans la pathogénie des troubles de la mémoire et avons cherché un axe d'amélioration de l'usage de ces molécules.

MOTS CLES : Mémoire – Iatrogénie – Médicament - Plasticité

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
M. Gabriel TROCKLÉ	Pharmacologie	Expérimentale	☐
		Bibliographique	X
		Thème	3_

Thèmes

**1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle**