



Une benzodiazépine pour oublier vos problèmes... Et encore plus?

Par **Virginie Samuel-Lafleur**
R1, médecine familiale
UMF Maisonneuve-Rosemont

BENZODIAZÉPINES ET DÉMENCE

- Au Québec, selon une étude réalisée en 2000, la prévalence des adultes de plus de 65 ans ayant pris des benzodiazépines sur plus d'un an était de 19.8% ¹
- Des études ont déjà démontré des effets cognitifs à court terme ²

¹ Egan et al. 2000

² Lister, 1985; Ghoneimem, 1990; Curran, 1986; Buffet, 2002



QUESTION CLINIQUE

- L'utilisation de benzodiazépines augmente-t-elle le risque de développer une démence?



RECHERCHE DOCUMENTAIRE

- PubMed, CAB abstracts, EBM reviews, Embase, Medline, Oldmedline
- Le 7 mars 2015
- MeSH « benzodiazepine » et « dementia »
- 3 premières pages de résultats google avec mots-clés « benzodiazepine » et « dementia »
- Sans restriction de date de publication ou de type d'article spécifiés



CRITÈRES

○ Inclusion

- Étude portant sur le développement de démence comme issue principale
- Étude sur sujets non-déments à l'admission
- Étude mesurant exposition à des benzodiazépines à l'admission (non seulement au diagnostic de démence)

○ Exclusion

- Étude dans une langue autre que le français ou l'anglais
- Éditoriaux et articles d'opinions



Recherche primaire:
total 1260 articles

Après lecture
des titres et
survol des
résumés

64 articles

Lecture des
résumés et
survol des
articles

12 articles

Lecture en
profondeur
des articles

9 articles
(6 études de cohorte,
3 études cas-témoin)

- Sujets déjà déments à l'inclusion: 494
- Recherche sur physio-pathologie des démences: 139
- Éditoriaux et articles d'opinion: 14
- Autres sujets gériatriques: 300
- Autres (psychiatrie, neurologie..) 249

- Éditoriaux et articles d'opinion: 13
- Langue autre que le français ou l'anglais: 9
- Articles sur autres sujets: 13
- Doublons: 17

- Étude incluant patients déjà déments à l'admission: 1
- Études dont l'issue principale est le déclin cognitif: 2

RAPPEL STATISTIQUE...

- Pour établir un lien de causalité
 - Association qui ne peut s'expliquer par
 - La chance (erreur type 1)
 - Facteur de confusion
 - Effet d'antériorité (association attribuable à un prodrome sur un nombre d'années X)
 - Association semblable dans différentes études
 - Association biologiquement plausible
 - Association forte (risque relatif élevé)
 - Présence d'une relation dose-effet



ARTICLES

- Articles avec inclusion des cas avec démence souvent selon dépistages et/ou évaluations neuropsychologiques et médicales ou selon bases de réclamations d'assurances
- La durée de l'exposition et le délai avec le développement de démence très variable entre les études
- Facteurs confondants clés à contrôler:
 - Âge, diabète, hypertension, niveau de scolarité, dépression (mais pour ce dernier moins clair si facteur de risque vs symptôme précurseur)
 - Histoire familiale positive est aussi un facteur clé mais n'est contrôlée dans aucune étude



ARTICLE 1

BENZODIAZEPINE USE AND RISK OF ALZHEIMER'S DISEASE: CASE-CONTROL STUDY.

BILLIOTI DE GAGE S, MORIDE Y, DUCRUET T, ET AL

- Étude cas-témoins Française avec données québécoises, publiée en 2014
- Échantillon de patients de >66 ans , selon données RAMQ
- Données sur consommation pour 5 à 10 ans avant le dx
 - Consommation dans les 5 ans pré-dx exclue
- Cas: 1796
- Témoins: 7184
- Facteurs confondants clés: ajustés sauf pour le niveau de scolarité. Ajustement pour la dépression dans les analyses de sensibilité
- Échantillons semblables pour facteurs clés



ARTICLE 1

Rapports de cotes ajustés pour nouveaux cas de maladie d'Alzheimer par rapport à non-consommateurs de benzodiazépines ($p < 0.05$)

Caractéristiques de l'utilisation (en excluant les 5 ans pré-dx)		Rapport de cotes ajusté
	Utilisation passée +	1.51 (IC95% : 1.36-1.69)
Dose cumulative sur suivi total	91-180 PPDs	1.32 (IC95% : 1.01-1.74)
	>180 PPDs	1.84 (IC95% : 1.62-2.08)
Durée d'action de la molécule utilisée	Courte action	1.43 (IC95% : 1.27-1.61)
	Longue action	1.70 (IC95% : 1.46-1.98)

PPD: dose quotidienne moyenne

ARTICLE 1

- Calcul d'interaction pour facteurs confondants possibles d'anxiété ($p=0.48$), dépression ($p=0.75$) ou insomnie ($p=0.99$)
 - donc ces facteurs n'ont pas d'interaction significative dans cette étude
- Analyse de sensibilité en excluant les benzodiazépines prises les 6 dernières années avec résultats sensiblement les mêmes



ARTICLE 2

BENZODIAZEPINE USE AND RISK OF DEMENTIA: EVIDENCE FROM THE CAERPHILLY PROSPECTIVE STUDY (CAPS).

GALLACHER J; ELWOOD P; PICKERING J ET AL.

- Étude de cohorte de Grande-Bretagne publiée en 2012
- Cohorte d'hommes de 45-59 ans à l'inclusion, suivi par questionnaires standardisés
- Données sur 20 ans en moyenne
 - Moment exact de l'exposition par rapport à l'issue non-spécifiée
- Cas: 93
- Témoins: 866
- Facteurs confondants clés: ajustés sauf pour diabète et HTA (mais ajusté pour MCAS)
- Échantillons semblables pour facteurs clés



ARTICLE 2

Rapports de cotes ajustés pour nouveaux cas de démence en 2003 par rapport à non-consommateurs de benzodiazépines

Utilisation rapportée de benzodiazépine	Nombre de cas	Rapport de cotes
Active (2003)	7	2.64 (IC95% : 0.64-10.97)
Active (2003) + ancienne (1994)	10	2.44 (IC95% : 0.78-7.57)
Ancienne seulement (1980, 1985 ET 1990)	12	2.64 (IC95% : 0.71-9.78)



ARTICLE 3

EFFECT OF BENZODIAZEPINE DISCONTINUATION ON DEMENTIA RISK.

WU CS; TING TT; WANG SC; CHANG IS; LIN KM.

- Étude cas-témoins de Taiwan publiée en 2011
- Patients de > 45 ans, selon la banque de données de la National Health Insurance (NHI)
- Données sur 9.1 ans en moyenne
 - Classé selon moment d'arrêt de benzo
- Cas: 8434
- Témoins: 16706
- Facteurs confondants clés: ajustés sauf pour scolarité et dépression
- Légèrement moins d'HTA et Db chez les cas



ARTICLE 3

Rapports de cotes ajustés pour nouveaux cas de démence, par rapport à non-consommateurs de benzodiazépines

(Données pour patients dont l'utilisation a été cessé > 3 ans pré-dx)

Nombre de DDD sur l'ensemble du suivi pré-dx	Rapport de cote ajustés
1 à 90 DDD	1.03 (IC95% : 0.93-1.15)
90 à 360 DDD	1.15 (IC95% : 0.92-1.42)
>360 DDD	1.65 (IC95% : 1.21-2.26)

DDD: équivalent d'une dose quotidienne moyenne



ARTICLE 4

BENZODIAZEPINE USE AND RISK OF DEMENTIA: PROSPECTIVE POPULATION BASED STUDY.

BILLIOTI DE GAGE S; BEGAUD B; BAZIN F ET AL.

- Étude de cohorte de France publiée en 2012
- Sur cohorte de patients de ≥ 65 ans (cohorte PAQUID)
- Données sur 5 à 15 ans ans pré-dx de démence (suivi sur les 5 premières années non-utilisées pour éviter biais de prodrome)
 - Données sur l'utilisation de benzo 2 à 15 ans pré-dx, sans précision sur le moment exact de l'exposition
- Exposés: 95, non-exposés:968
- Facteurs confondants clés: ajustés sauf pour dépression
- Exposés légèrement moins scolarisés et plus dépressifs



ARTICLE 4

Rapport des risques ajusté pour nouveaux cas de démence (diagnostiqués à partir de 8 ans post-inclusion) par rapport à non-utilisateurs

Utilisation de benzodiazépine	Rapport des risques
Début seulement de 3 à 5 ans post-inclusion	1.62 (IC95% : 1.08-2.43)



ARTICLE 4

Analyse secondaire en cas-contrôle: toutes les expositions (à partir de l'inclusion) considérées, sélection de 4 témoins pour chaque cas

Rapport de cotes ajusté pour nouveaux cas de démence, par rapport à non-utilisateurs

Utilisation de benzodiazépine avant le dx de démence	Rapport de cotes ajusté
N'importe quel moment	1.55 (IC95% : 1.24-1.95)
Utilisation nouvelle	1.48 (IC95% : 0.83-1.98)
Utilisation prolongée	1.56 (IC95% : 1.23-1.98)

Utilisation nouvelle: rapportée pour la première fois à la visite précédant le dx
Utilisation prolongée: Rapportée à >3 visites avant le dx (visites q2-3 ans)



ARTICLE 5

BENZODIAZEPINE USE AND RISK OF DEMENTIA: A NESTED CASE-CONTROL STUDY.

LAGNAOUI R., BEGAUD B., MOORE N., ET AL.

- Étude de cohorte de France publiée en 2002
- Cohorte de patients de ≥ 65 ans (cohorte PAQUID) avec questionnaires standardisés
- Données sur 3 à 8 ans ans pré-dx de démence
 - Moment précis non-précisés sauf pour une analyse sur les patients ayant cessé les benzo depuis 2 ou 3 ans
- Cas: 150
- Témoins: 3519
- Facteurs confondants clés: ajustés sauf pour diabète et HTA
- Populations semblables pour facteurs clés



ARTICLE 5

Rapport de cotes ajusté pour nouveaux cas de démence, par rapport à non-utilisateurs

Utilisation de benzodiazépine	Rapport de cotes ajusté (nouvelle démence), par rapport à non-utilisateurs
Ancienne cessée x >2 ans	2.3 (IC95% : 1.2-2.4)
Ancienne	1.7 (IC95% : 1.2-2.4)
Ancienne + active	1.0 (IC95% : 0.6-1.6)

Ancienne: utilisation rapportée ≥ 1 fois pré-dx

Active: au moment du dx



ARTICLE 6

USE OF AUTOMATED PHARMACY DATA TO EXAMINE CUMULATIVE MEDICATION EXPOSURES AND DEMENTIA: THE ADULT CHANGES IN THOUGHT STUDY (ACT).

GRAY S.L., DUBLIN S., ANDERSON M. ET AL

- Étude de cohorte des États-Unis publiée en 2014
- Cohorte suivi moyen de 6.7 ans et données sur 10 ans avant l'enrôlement
 - Moment exact de l'exposition par rapport à l'issue non-spécifiée mais données 1 an pré-dx exclues
- Cas: 797
- Témoins: calculé à environ 2268
- Facteurs confondants clés: ajusté pour tous
- Échantillons non décrites



ARTICLE 6

Rapports de risques ajustés pour nouveaux cas de démence par rapport à non-consommateurs de benzodiazépines

(données excluant l'année précédant le dx au besoin si dx <1 ans après inclusion)

Nombre de doses totales sur les 10 ans avant l'inclusion	Rapport de risque ajusté
1 à 30 TDS	1.25 (IC95% : 1.03-1.51)
31 à 120 TDS	1.31 (IC95% : 1.00-1.71)
>120 TDS	0.96 (IC95% : 0.82-1.39)

1 TDS : « total standardized dose » = équivalent de 15 mg de temazepam



ARTICLE 7

THE ASSOCIATION BETWEEN DEMENTIA AND LONG-TERM USE OF BENZODIAZEPINE IN THE ELDERLY: NESTED CASE-CONTROL STUDY USING CLAIMS DATA.

WU C.-S., WANG S.-C., CHANG I.-S., LIN K.-M.

- Étude cas-témoins de Taiwan publiée en 2009
- Patients de > 45 ans, selon la banque de données de la National Health Insurance (NHI)
- Données sur 4 à 7 ans ans pré-dx de démence
 - Moment exact de l'exposition non-spécifié
- Cas: 779
- Témoins: 4626
- Facteurs confondants clés: ajusté pour tous
- Échantillons non décrits



ARTICLE 7

Rapports de cotes ajustés pour nouveaux cas de démence, par rapport à une consommation de benzo de < 90 jours sur total des années pré-dx

Consommation de benzodiazépine (en jours sur total des années pré-dx)	Rapport de cotes ajusté
90 à 180 jours	1.25 (IC95% : 0.93-1.67)
>180 jours	1.43 (IC95% : 1.16-1.77)
> 180 jours dans UNE année	1.24 (IC95% : 1.01-1.53)



ARTICLE 8

THE RISK OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN OLDER COMMUNITY-DWELLING WOMEN AFTER BENZODIAZEPINE USE.

LAGNAOUI R., TOURNIER M., MORIDE Y., ET AL.

- Étude de cohorte du Québec publiée en 2008
- Cohorte de femmes de ≥ 65 ans, selon les données de la RAMQ et questionnaires standardisés
- Données sur 4 à 6 ans ans pré-dx de démence
- Cas: 73 (14 démences et 59 troubles cognitifs)
- Témoins: 437
- Facteurs confondants clés: ajustés pour âge et scolarité
- Échantillons semblables pour âge et scolarité, autrement non-précisé



ARTICLE 8

Rapport de cotes ajusté pour nouveaux troubles cognitifs ou démence, par rapport à non-utilisateurs

Utilisation de benzodiazépine (au moment du dx)	Rapport de cotes ajusté
Active	1.0 (IC95% : 0.5-2.0)
Ancienne et cessé $x \geq 1$ ans	1.5 (IC95% : 0.6-3.4)



ARTICLE 9

BENZODIAZEPINES MAY HAVE PROTECTIVE EFFECTS AGAINST ALZHEIMER DISEASE.

FASTBOM J, FORSELL Y, WINBLAD B

- Étude de cohorte de Suède publiée en 1998
- Sur cohorte de patients de ≥ 75 ans, questionnaires standardisés aux patients
- Données sur 3 ans ans pré-dx de démence
- 75 exposés et 167 non-exposés
- Facteurs confondants clés: ajustés pour âge et scolarité
- Exposés plus âgés



ARTICLE 9

	% d'incidence de démence à 3 ans
Utilisateur	9.3%
Non-utilisateur	23.4%
	p <0.01

Utilisateur: Bezodiazépines rapportées en 1987 ET en 1990



Pour établir un lien de causalité...

- Association qui ne peut s'expliquer par
 - La chance (erreur type 1)
 - Facteur de confusion: **Facteurs contrôlés dans la plupart des études**
 - Effet d'antériorité (association attribuable à un prodrome sur un nombre d'années X): **difficile à éliminer, les études de bonnes qualités tentent de contrôler pour ce biais**
- Association semblable dans différentes études : **oui**
- Association forte (risque relatif élevé) : **OR surestiment probablement l'effet**
- Présence d'une relation dose-effet : **3: oui et 1: non**
- Association biologiquement plausible : **oui**



Qu'en est-il en résumé?

- 1 Étude de très bonne qualité
 - En faveur d'un lien de causalité entre la consommation de benzodiazépine et la démence
- 7 Études de qualités moyenne
 - Étude de moyenne à bonne qualité méthodologique dont le délai entre l'exposition et l'issue est mal spécifié
 - 5 démontrent un lien positif
 - 2 sans lien statistiquement significatif (dont une avec très petit échantillon de cas)
- 1 Étude de pauvre qualité
 - démontre effet protecteur



- Il est plausible qu'une utilisation de benzodiazépines soit associée au développement de démence
- D'autres études de bonne qualité contrôlant de façon adéquate pour un effet d'antériorité pourront appuyer ces résultats
- Des études à plus long terme et sur la consommation de benzodiazépines chez des sujets plus jeunes sont nécessaires pour confirmer ce lien



POUR CONCLURE

- Vu la gravité de l'issue et l'utilisation répandue des benzodiazépines, la plus grande prudence est de mise avec leur utilisation
- La mention d'un lien possible avec le développement de démence à nos patients consommateurs de benzodiazépines pourrait être un argument précieux en faveur d'un sevrage



BIBLIOGRAPHIE

- Egan M1, Moride Y, Wolfson C, Monette J. Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Jul;48(7):811-6.
- Lister RG. The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci Biobehav Rev*1985;9:87-94.
- Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology*1990;72:926-38.
- Curran HV. Tranquillising memories: a review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biol Psychol*1986;23:179-213.
- Buffett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des*2002;8:45-58.
- Risk factors for cognitive decline and dementia, Shadlen et Larsan, Uptodate
- Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014 Sep 9;349:g5205.
- Gallacher J; Elwood P; Pickering J; Bayer A; Fish M; Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Journal of Epidemiology & Community Health.* 66(10):869-73, 2012 Oct.
- Wu CS; Ting TT; Wang SC; Chang IS; Lin KM. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 19(2):151-9, 2011 Feb.
- Billioti de Gage S; Bégaud B; Bazin F; Verdoux H; Dartigues JF; Peres K; Kurth T; Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 345:e6231, 2012.
- Lagnaoui R., Bégaud B., Moore N., Chaslerie A., Fourrier A., Letenneur L., Dartigues J.-F., Moride Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: A nested case-control study. *Journal of Clinical Epidemiology.* 55 (3) (pp 314-318), 2002.
- Gray S.L., Dublin S., Anderson M., Yu O., Walker R., Hubbard R.A., Crane P.K., Larson E.B. Use of automated pharmacy data to examine cumulative medication exposures and dementia: The adult changes in thought study (ACT). Conference: Alzheimer's Association International Conference 2014 Copenhagen Denmark. Conference Publication: (var.pagings). 10 (pp P189-P190), 2014. Date of Publication: July 2014.
- Wu C.-S., Wang S.-C., Chang I.-S., Lin K.-M. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: Nested case-control study using claims data. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 17 (7) (pp 614-620), 2009.
- Lagnaoui R., Tournier M., Moride Y., Wolfson C., Ducruet T., Bégaud B., Moore N. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age and Ageing.* 38 (2) (pp 226-228), 2009.
- Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1998 Mar;12(1):14-7.

Des questions?

