Benzodiazépines : démences chez les personnes âgées ?

RÉSUMÉ

Une vingtaine de benzodiazépines et de substances apparentées, telles que le *zolpidem* et la *zopiclone*, sont utilisées dans des troubles du sommeil, l'anxiété et aussi comme anticonvulsivant. Leur profil d'effets indésirables à court terme comporte en particulier des confusions et des troubles cognitifs lentement régressifs à l'arrêt, surtout chez les patients âgés. Cela a amené à se poser la question d'effets cognitifs persistants à long terme.

Une étude cas-témoins menée chez 1 796 patients âgés de plus de 66 ans a mis en évidence que les patients atteints de démence de type de la maladie d'Alzheimer avaient été exposés à une benzodiazépine 5 à 10 ans avant la maladie plus souvent que les patients non atteints de maladie d'Alzheimer, de façon statistiquement significative.

Cinq autres études épidémiologiques ont eu des résultats convergents. Cependant, certaines études ont mis en évidence une absence de lien avec la durée d'exposition ou la dose cumulée. Ces résultats ne vont pas dans le sens d'une relation causale entre la prise de benzodiazépine et la survenue d'une démence.

Ces études sont de faible niveau de preuves et ne permettent pas d'établir une relation causale. En effet, les premiers symptômes de démence provoquent de l'anxiété qui peut contribuer à prescrire une benzodiazépine dans la période qui précède le diagnostic. Les résultats de ces études questionnent néanmoins sur un risque à long terme de troubles cognitifs non régressifs.

En pratique, les effets indésirables connus des benzodiazépines sont à eux seuls une raison de les éviter, notamment chez des personnes âgées. Le fait que certains troubles cognitifs sont peut-être irréversibles est un argument supplémentaire.

Rev Prescrire 2016 ; 36 (395) : 668-670

Les benzodiazépines sont des médicaments couramment utilisés en France (1). Une vingtaine de benzodiazépines et de substances apparentées, telles que le *zolpidem* et la *zopiclone*, sont utilisées dans des troubles du sommeil, l'anxiété et aussi comme anticonvulsivant (1). Leur profil d'effets indésirables à court terme comporte en particulier des confusions et des troubles cognitifs lentement régressifs à l'arrêt, surtout chez les patients âgés (1,2).

Cela a amené à se poser la question d'effets cognitifs persistants à long terme. Qu'en est-il du risque de démence chez les patients exposés à des benzodiazépines ?

Un risque de maladie d'Alzheimer majoré au-delà de 3 mois d'exposition cumulée ?

En 2014, une étude franco-québécoise a sélectionné, à partir de bases de données de l'assurance maladie du Québec, 1 796 patients âgés de plus de 66 ans atteints de maladie d'Alzheimer, suivis au moins 6 ans avant le diagnostic (3). Chaque "cas" (patients atteints de maladie d'Alzheimer) a été apparié au sein de cette base de données à 4 "témoins" (personnes non atteintes de maladie d'Alzheimer) sur l'âge, le sexe et la durée du suivi calculée à partir de la date du diagnostic du cas, dite date index. Au total, 7 184 témoins ont été sélectionnés.

Seules les prises de benzodiazépine pendant une période de 5 ans à 10 ans avant la date index ont été prises en compte (3). Les patients n'ayant pas pris de benzodiazépine du tout ou en ayant pris moins de 5 ans avant la date index ont été considérés "non exposés". La *zopiclone* et le *zolpidem* ne faisaient pas partie des médicaments étudiés.

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer ont été davantage exposés à une benzodiazépine 5 ans ou plus avant la date du diagnostic que les personnes "non atteintes", de façon statistiquement significative. Après ajustement sur l'existence d'anxiété, de dépression et d'insomnie, le risque relatif (RR) estimé par le rapport de cotes est de 1,4 (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 1,3 à 1,6) (3).

L'augmentation du risque de maladie d'Alzheimer a semblé augmenter avec la durée d'exposition cumulée à une benzodiazépine, de 1,05 pour une exposition ayant duré moins de 3 mois, à 1,3 pour une exposition comprise entre 3 mois et 6 mois, et à 1,7 (IC95 : 1,5 à 2,0) pour une exposition cumulée supérieure à 6 mois (3).

Quelques études épidémiologiques convergentes montrant une augmentation de risque de démence

Plusieurs études ont évalué le risque de démence chez des personnes qui avaient pris des benzodiazépines (4à10). Les risques relatifs mentionnés ici sont les estimations calculées après ajustement selon divers facteurs de confusion, notamment les symptômes précurseurs de démence qui peuvent amener à prescrire une benzodiazépine.

Trois études de cohorte. Pour un suivi prospectif, une cohorte a été constituée avec 3 777 personnes âgées de 65 ans ou plus sélectionnées entre 1987 et 1989 par tirage au sort dans les départements français de Gironde et de Dordogne (4). 1 063 patients, âgés en moyenne de 78 ans, n'étaient pas atteints de démence durant les 5 premières années du suivi, et n'avaient jamais pris de benzodiazépine durant les 3 premières années. Les 95 patients ayant déclaré une prise de benzodiazépine lors de l'enquête de la cinquième année ont été considérés comme des nouveaux exposés à une benzodiazépine. Les 968 patients qui n'en avaient encore jamais pris jusque-là ont constitué le groupe des "non-exposés", sans tenir compte d'une éventuelle utilisation ultérieure.

Au bout d'un suivi médian de 6 ans, le risque de démence chez les patients nouveaux exposés à une benzodiazépine a été plus élevé que chez les "non-exposés", de façon statistiquement significative, avec un RR estimé à 1,6 (IC95 : 1,1 à 2,4), après ajustement selon divers facteurs de confusion (niveau d'éducation, statut marital, consommation de vin, diabète, hypertension artérielle, déclin cognitif depuis l'inclusion évalué par tests, etc.) (4).

Une autre étude de cohorte a analysé au pays de Galles les données de 1 134 hommes suivis pendant en moyenne 22 ans, dont 93 sont devenus déments (5). Parmi les 103 hommes qui ont pris régulièrement une benzodiazépine, le risque de démence a été 3 fois plus élevé que chez les non exposés (RR = 3,0 ; IC95 : 1,2 à 7,5) après ajustement notamment selon l'âge, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'anxiété et la détresse psychologique (5).

Une autre étude de cohorte française (constituée à Bordeaux, Dijon et Montpellier) a comparé le risque de démence selon certaines expositions aux benzodiazépines. Les patients ne prenant aucun psychotrope à l'inclusion dans la cohorte ont été la référence. Cette étude a mis en évidence une association statistique entre l'apparition d'une démence et la prise de benzodiazépine uniquement dans le sous-groupe des patients prenant des benzodiazépines avec une demi-vie d'élimination plasmatique dépassant généralement 20 heures (6).

Deux autres études cas-témoins. Deux études cas-témoins ont été réalisées à partir de la base de données de l'assurance maladie de Taïwan.

Une étude a comparé la consommation de benzodiazépine chez 779 patients atteints de démence, versus chez 4 626 autres personnes témoins sans démence, appariées aux cas selon l'âge et le sexe. Les patients atteints de démence avaient été davantage exposés que les témoins à une prise de benzodiazépines, de *zolpidem* ou de *zopiclone*, pendant plus de 6 mois (RR estimé = 1,3 ; IC95 : 1,1 à 1,6) (7).

L'autre étude a porté sur 8 434 patients atteints de démence et 16 706 témoins appariés sur l'âge, le sexe et la date du début de suivi (8). L'exposition à une benzodiazépine ou apparenté a été 2,7 fois plus fréquente chez les patients atteints de démence (RR = 2,7 ; IC95 : 2,45 à 3,0) (8).

Une prise de benzodiazépine pour des symptômes en lien avec une démence débutante ?

Les résultats de ces études font l'objet de nombreuses discussions quant à l'existence de biais éventuels, notamment une prise de benzodiazépine en raison de symptômes en lien avec une démence débutante (9,10). Ce type de biais a été pris en compte dans les analyses avec des risques ajustés mais les symptômes précoces de démence sont souvent peu repérables. Les premiers symptômes de démence provoquent de l'anxiété qui peut contribuer à une prescription de benzodiazépine dans la période qui précède le diagnostic. Le diagnostic de démence est parfois difficile à poser, surtout au début de la maladie (11). Et des personnes consommant des benzodiazépines ont peut-être davantage de contacts de soins associés à des diagnostics de démence posés plus précocement.

D'autre part, d'autres études ne vont pas dans le sens d'un lien causal entre la prise de benzodiazépine ou apparenté et une démence.

Une absence de lien avec la durée d'exposition. Une autre étude cas-témoins a été menée au Royaume-Uni à partir d'une base de données de médecine générale chez 26 459 patients âgés de 65 ans ou plus atteints de maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire (12). Le risque de maladie d'Alzheimer a été analysé selon le délai d'exposition à une benzodiazépine avant la date index correspondant au diagnostic.

Cette étude a montré une association statistique entre un diagnostic de maladie d'Alzheimer et la prise de benzodiazépine débutée 1 an à 2 ans avant le diagnostic, mais pas en cas de prise plus longue. Ce résultat est compatible avec une prise de benzodiazépine liée aux premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer (12).

Une absence de lien avec les doses cumulées de benzodiazépines. Dans une étude de cohorte étatsunienne menée chez 3 434 personnes âgées de plus de 65 ans, suivies pendant 7,3 ans en moyenne, 797 participants ont eu un diagnostic de démence, dont 637 une maladie d'Alzheimer (13). Par rapport à la population non exposée aux benzodiazépines et apparentés, le risque relatif ajusté de démence a paru

augmenté de façon statistiquement significative seulement pour les doses cumulées les plus faibles, et pas pour les doses les plus élevées, malgré une puissance statistique voisine. Ce résultat n'est pas en faveur d'une relation causale entre la prise de benzodiazépine et l'apparition d'une maladie d'Alzheimer.

En pratique Éviter les benzodiazépines chez les personnes âgées

Des études de pharmacoépidémiologie menées dans plusieurs pays ont montré, avec quelques nuances, voire quelques discordances, un lien à long terme entre benzodiazépines et démence. Les résultats de ce type d'études sont par nature de faible niveau de preuves et ne permettent pas d'établir de relation causale.

Une relation causale est plausible étant donné les effets indésirables cognitifs à court terme des benzodiazépines. Mais l'absence de relation causale est plausible aussi dans la mesure où les premiers symptômes de démence provoquent de l'anxiété qui peut contribuer à prescrire une benzodiazépine dans la période qui précède le diagnostic.

En pratique, face à cette incertitude, la prudence incite à considérer que les benzodiazépines, et apparentés, *zolpidem* et *zopiclone*, exposent à des démences (14).

Les effets indésirables avérés des benzodiazépines sont déjà de bonnes raisons de les éviter autant que possible, notamment chez des personnes âgées. Le fait que certains troubles cognitifs sont peut-être irréversibles est un argument supplémentaire.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif et continu, des sommaires des principales revues internationales, et des bulletins de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) mis en œuvre au sein du Centre de documentation *Prescrire* ; ainsi que la consultation systématique d'ouvrages de base en pharmacologie clinique (Martindale The complete drug reference, Stockley's drug interactions). Par ailleurs, nous avons interrogé pour la dernière fois le 4 avril 2016 les bases de données Medline (1946- 5e semaine de mars 2016), Embase (1996-semaine 14 de 2016), Reactions (1983-avril 2016) et consulté les sites internet des organismes suivants : ANSM, EMA, FDA.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de *Prescrire* : notamment, vérification de la sélection des documents et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

1- Prescrire Rédaction "19-4-2. Patients sous benzodiazépine ou apparenté" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (386 suppl. Interactions médicamenteuses).

2- Prescrire Rédaction "Réussir l'arrêt d'une benzodiazépine" Infos-Patients Prescrire mises à jour janvier 2016 : 1 page.

3- Billioti de Gage S et coll. "Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease : case control study" *BMJ* 2014 ; **349** : 10 pages.

4- Billioti de Gage S et coll. "Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study" *Br Med J* 2012 ; **345** : 12 pages.

5- Gallacher J et coll. "Benzodiazepine use and risk of dementia : Evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS)" *J Epidemiol Community Health* 2012 : **66** (10) : 869-873.

6- Shash D et coll. "Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia : A population-based cohort study" *Alzheimer's Dement* 2015 : 10 pages.

7- Wu CS et coll. "The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly : nested case-control study using claims data" *Am J Geriatr Psychiatry* 2009 : **17** (7) : 614-620.

8- Wu CS et coll. "Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk" *Am J Geriatr Psychiatry* 2011: **19** (2) : 151-159.

9- Coyle-Gilchrist ITS et coll. "Research paper does not show causal link between benzodiazepine use and diagnosis of dementia" *BMJ* 2012 ; **345** : e7984.

10- Bocti C et coll. "Research paper most likely shows that benzodiazepines are used to treat early symptoms of dementia" *BMJ* 2012 ; **345** : e7986.

11- Prescrire Rédaction "Reconnaître les personnes âgées atteintes de démence. Évaluer les répercussions et repérer les affections curables" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (368) : 437-443.

12- Imfeld P et coll. "Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer's disease or vascular dementia : A case-control analysis" *Drug Saf* 2015 : 909-919.

13- Gray SL et coll. "Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline : prospective population based study" *BMJ* 2016 ; **352** : 9 pages.

14- Prescrire Rédaction "Quelques points-clés pour une lecture critique efficace" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 589-591.

Noms commerciaux des médicaments en France F, Belgique B et Suisse CH

zolpidem – **F CH** STILNOX® ou autre ; **B** STILNOCT® ou autre

zopiclone – **F B CH** IMOVANE® ou autre