

Benzodiazépines et démence : que peut-on penser ?

Antoine Pariente

Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux
Pharmaco-épidémiologie – Médicaments et populations, Inserm U1219

Liens d'intérêts



- Responsable du Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux
 - financement ANSM / DGOS (MIG)
- Coordonnateur plateforme de Pharmaco-épidémiologie **DRUGS-SAFE** (*DRUGS Systematised Assessment in real-liFe Environment*)
 - financement ANSM
- Directeur d'unité de recherche
 - à titre personnel
 - obligation de financements publics uniquement (ANSM, FRM, IReSP)
 - d'autres membres de l'équipe ont des financements industriels de recherche



Etude de terrain n°1



- Les benzodiazépines favorisent-elles le développement de la démence ?
 1. OUI
 2. NON
 3. NORMAND

Benzodiazépine et démence



- Pharmacovigilance

- des cas exposés, on en trouve, des cas imputables, on en cherche...

Benzodiazépine et démence



- Pharmacovigilance
 - des cas exposés, on en trouve, des cas imputables, on en cherche...
- Pourquoi ???

Benzodiazépine et démence



- Pharmacovigilance

- des cas exposés, on en trouve, des cas imputables, on en cherche...

- Pourquoi ???

- Prévalence de la démence chez les +65 ans : ±850000
 - Prévalence de la conso de benzos chez les +65 : 28 %

Benzodiazépine et démence



- Pharmacovigilance

- des cas exposés, on en trouve, des cas imputables, on en cherche...

- Pourquoi ???

- Prévalence de la démence chez les +65 ans : ± 850000

- Prévalence de la conso de benzos chez les +65 : 28 %

$\pm 238\ 000$
Cas exposés

Benzodiazépine et démence

- Pharmacovigilance

- des cas exposés, on en trouve, des cas imputables, on en cherche...

- Pourquoi ???

- Prévalence de la démence chez les +65 ans : ± 850000

- Prévalence de la conso de benzos chez les +65 : 28 %

$\pm 238\ 000$
Cas exposés

$\pm 612\ 000$
Cas non exposés

Benzodiazépine et démence

- Pharmacovigilance
 - des cas exposés, on en trouve, des cas imputables, on en cherche...
- Pourquoi ???
 - Prévalence de la démence chez les +65 ans : ± 850000
 - Prévalence de la conso de benzos chez les +65 : 28 %

$\pm 238\ 000$
Cas exposés

$\pm 612\ 000$
Cas non exposés

en l'absence d'association

Etude de terrain n°2



- Les benzodiazépines favorisent-elles le développement de la démence ?
 1. OUI
 2. NON
 3. NORMAND

Benzodiazépine et démence

- Si on reprend l'ensemble des cas exposés

Cas exposés

Benzodiazépine et démence

- Si on assemble des cas exposés

Sa mère aussi
faut dire

Cas exposés

Benzodiazépine et démence

- Si on se souvient de l'ensemble des cas exposés

Sa mère aussi
faut dire

À l'IRM, c'est
mixte

Cas exposés

Benzodiazépine et démence

- Si on se souvient de ce cas exposés

Sa mère aussi
faut dire

À l'IRM, c'est
mixte

son régime méditerranéen,
c'était surtout le pastis

Cas exposés

Benzodiazépine et démence

- Si on se souvient de ce cas exposés

Sa mère aussi
faut dire

À l'IRM, c'est
mixte

son régime méditerranéen,
c'était surtout le pastis

Cas exposés

Avec tout ce qu'il
s'était bouffé
comme aluminium

Benzodiazépine et démence

- Si on se souvient de l'ensemble des cas exposés

Sa mère aussi
faut dire

À l'IRM, c'est
mixte

son régime méditerranéen,
c'était surtout le pastis

Cas exposés

Avec tout ce qu'il
s'était bouffé
comme aluminium

Ils ont pas dit un truc
sur les vaccins ?

Benzodiazépine et démence

- Si on se souvient de ce cas exposés

Sa mère aussi
faut dire

À l'IRM, c'est
mixte

son régime méditerranéen,
c'était surtout le pastis

Cas exposés

Avec tout ce qu'il
s'était bouffé
comme aluminium

Ils ont pas dit un truc
sur les vaccins ?

- Et en plus

- pas de régression à l'arrêt du traitement (ça se détériore...)
- pas de test spécifique de responsabilité du médicament
- sans le cas d'un patient de 50 ans, sportif, sans marqueur génétique, ayant mangé 2 btes/j de malalhezepam depuis 20 ans...

Etude de terrain n°3



- Les benzodiazépines favorisent-elles le développement de la démence ?
 1. OUI
 2. NON
 3. NORMAND

Benzodiazépine et démence

- Donc la pharmacovigilance ne peut pas répondre
- Ca ne veut pas dire qu'il n'y a pas de problème
- Rationnel pharmacologique et médical
 - action GABA inhibitrice et amnésiante à court terme
 - à long terme : limite à la mobilisation de la capacité de réserve ?
 - autres mécanismes potentiels d'action (+ ou -)
 - dérivés BZD inhibiteurs de γ sécrétases -> \searrow $A\beta$... bénéfice nul
 - sécrétion GABA / astrocytes péri-plaques séniles -> \nearrow action BZD ?
 - BZD antiglutamatergique donc neuroprotectrice ?
...Si concept d'excitotoxicité valide pour démence

Etude de terrain n°4



- Les benzodiazépines favorisent-elles le développement de la démence ?
 1. OUI
 2. NON
 3. NORMAND

Benzodiazépine et démence



- Quel que soit le mécanisme
 - plutôt promoteur ou accélérateur qu'initiateur
 - en tout cas lié à une action au long cours
 - donc à un usage prolongé non conforme
 - à la législation
 - aux données de bénéfices démontré de ces molécules (qui sont porteuses d'autres risques...)
- La pharmacovigilance ne pouvant pas répondre, la pharmaco-épidémiologie a essayé

Benzodiazépine et démence




- Etat de la science
 - 10 Études existantes ayant étudié exposition long-terme
 - 7 : augmentation du risque de démence
 - 2 : pas d'association statistique
 - 1 : diminution du risque de démence
 - controverse toujours en cours

Benzodiazépine et démence

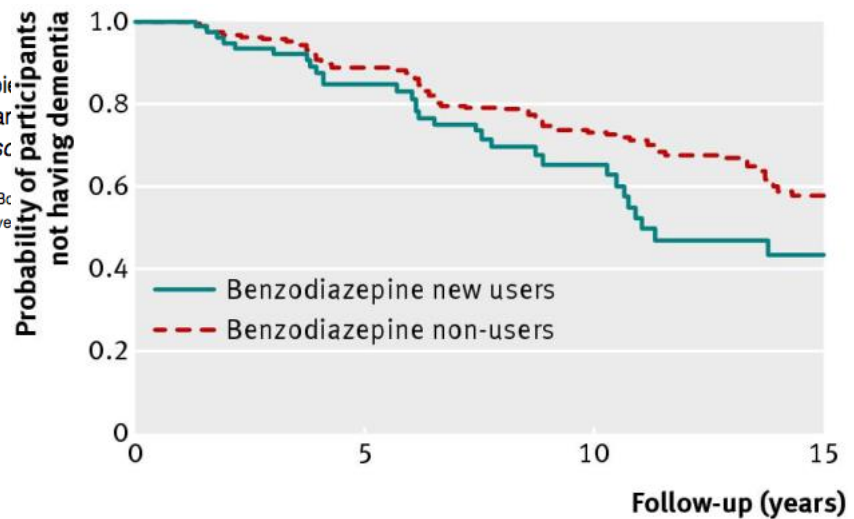
- Principales études +

Benzodiazépine use and risk of dementia: prospective population based study

 OPEN ACCESS

Sophie Billioti de Gage *PhD student*^{1,2}, Bernard Bégaud *professor*^{1,2,3}, Fabrice Hélice *professor*^{1,2,4}, Jean-François Dartigues *professor*^{1,5,3}, Karsten Tobias Kurth *director of research*^{1,6,7}, Antoine Pariente *associate professor*

¹Université Bordeaux Segalen, F-33000 Bordeaux, France; ²INSERM, U657, F-33000 Bordeaux; ³CHU de Bordeaux, F-33000 Bordeaux; ⁴INSERM, U897, F-33000 Bordeaux; ⁵Division of Preventive Epidemiology, Boston, MA, USA; ⁶INSERM, U708-Neuroepidemiology, F-33000 Bordeaux;




	0	5	10	15
Benzodiazepine new users	95	54	26	10
Benzodiazepine non-users	968	535	319	147

Benzodiazépine et démence

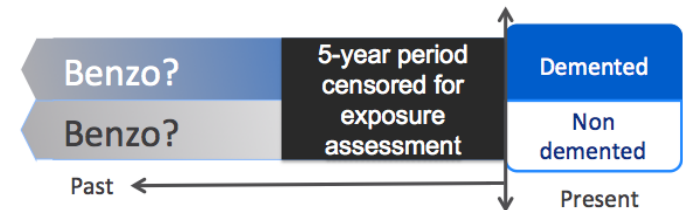
- Principales études +

Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study

 OPEN ACCESS

Sophie Billioti de Gag
Kurth *director of rese*
Antoine Pariente *ass*


¹INSERM, U657-Pharmacoepid
Center, Montreal, Canada; ²Fac
Biostatistics, U897-Team Neurc
France; ³Centre Hospitalier Che



Results Benzodiazepine ever use was associated with an increased risk of Alzheimer's disease (adjusted odds ratio 1.51, 95% confidence interval 1.36 to 1.69; further adjustment on anxiety, depression, and insomnia did not markedly alter this result: 1.43, 1.28 to 1.60). No association was found for a cumulative dose <91 prescribed daily doses. The strength of association increased with exposure density (1.32 (1.01 to 1.74) for 91-180 prescribed daily doses and 1.84 (1.62 to 2.08) for >180 prescribed daily doses) and with the drug half life (1.43 (1.27 to 1.61) for short acting drugs and 1.70 (1.46 to 1.98) for long acting ones).

Benzodiazépine et démence

• Principale étude -

 OPEN ACCESS

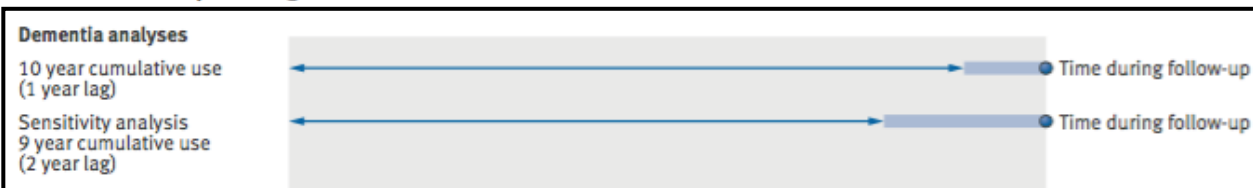


Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study

Shelly L Gray,¹ Sascha Dublin,² Onchee Yu,² Rod Walker,² Melissa Anderson,² Rebecca A Hubbard,³ Paul K Crane,⁴ Eric B Larson²

RESULTS

Over a mean follow-up of 7.3 years, 797 participants (23.2%) developed dementia, of whom 637 developed Alzheimer's disease. For dementia, the adjusted hazard ratios associated with cumulative benzodiazepine use compared with non-use were 1.25 (95% confidence interval 1.03 to 1.51) for 1-30 TSDDs; 1.31 (1.00 to 1.71) for 31-120 TSDDs; and 1.07 (0.82 to 1.39) for ≥ 121 TSDDs. Results were similar for Alzheimer's disease. Higher benzodiazepine use was not associated with more rapid cognitive decline.



Etude de terrain n°5



- Les benzodiazépines favorisent-elles le développement de la démence ?
 1. OUI
 2. NON
 3. NORMAND

Discussion

- Plausibilité pharmacologique
 - incertitude mécanistique
- Plausibilité pharmaco-épidémiologique
 - incertitude causale
- ◆ arguments pour > arguments contre
- ◆ certitude causale ne viendra pas des essais cliniques

Discussion

- causalité = diagnostic
- démarche diagnostique de causalité
 - un seul test spécifique : l'essai clinique
 - si non disponible : diagnostic d'élimination
- actuellement
 - majorité des études ont éliminé beaucoup des autres causes
 - et la majorité sont positives
 - et je crois certaines d'entre elles... mais je suis en conflit
- Que penser ??? (sachant qu'on manque d'études animales)

Discussion

- Concernant l'usage prolongé des BZD
 - causalité incertaine
 - signal fort, répété (beaucoup plus que d'autres)
 - intérêt de l'utilisation prolongée nul au regard de la littérature
- Que penser ???
(sachant qu'on manque d'études animales)

Etude de terrain n°6



- Peut-on considérer avec certitude que les BZD ne favorisent pas la démence ?
 1. OUI
 2. NON
 3. NORMAND

Etude de terrain n°7



- Quelle serait actuellement votre décision ?
 1. Ne rien faire
 2. Limiter fortement l'usage prolongé des BZD
 3. NORMAND

Discussion



Et on manque d'études animales !

Conclusion



C'est toute la difficulté de la décision de sanitaire

Conclusion

C'est toute la difficulté de la décision de sanitaire



HEADS

Health Determinants in Societies

Colloque



DRUGS REWInD

Drugs Regulatory Withdrawal Impact
and Determinants

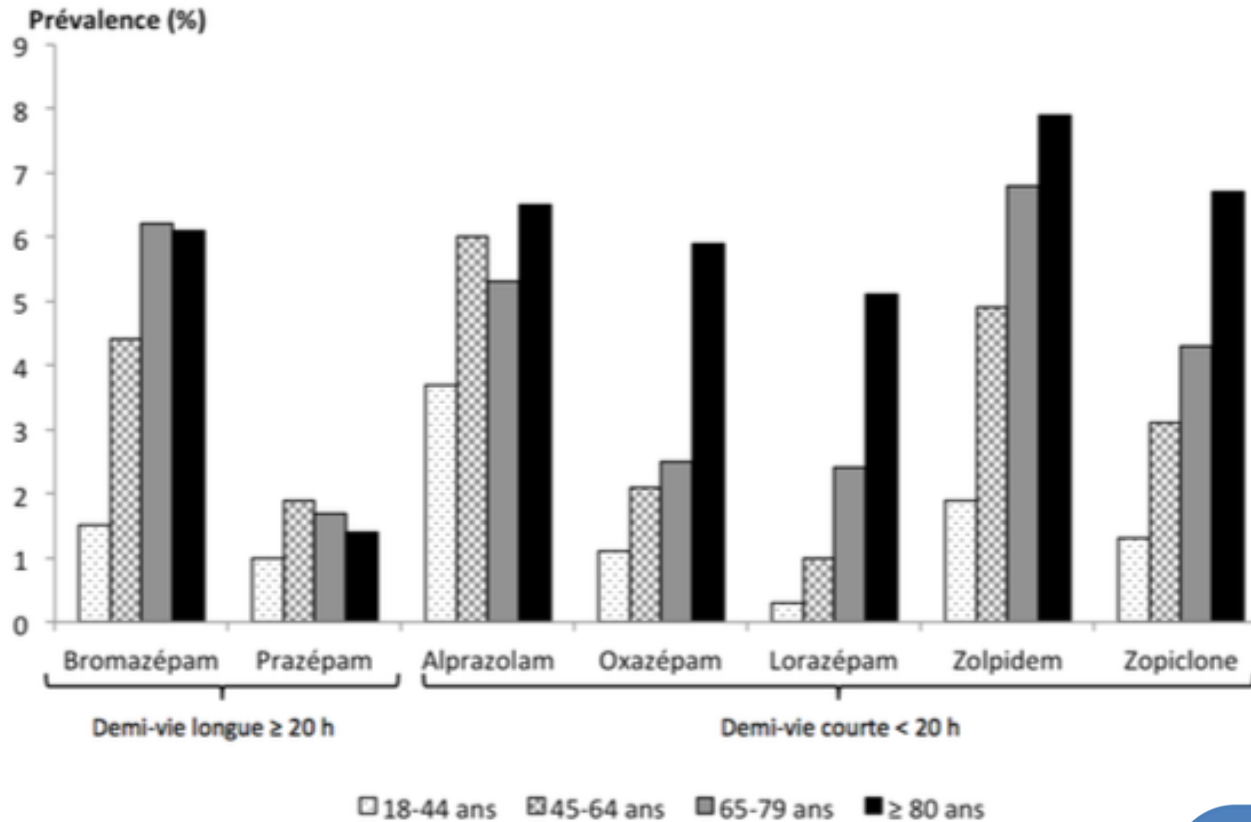
Risque médicamenteux, incertitude, et intérêt général

2 Novembre 2016, Bordeaux

Amphithéâtre Jacques Ellul, Pôle Juridique et Judiciaire

Université de Bordeaux, 35 Place Pey-Berland

Utilisation des Benzos



Impact des benzodiazépines sur la physiopathologie des troubles cognitifs dégénératifs

Dr Julie Deguil

Laboratoire de Pharmacologie médicale U1171

Hypothèses



Impact des benzodiazépines sur les troubles cognitifs dégénératifs

Contexte de maladie d'Alzheimer préexistante

Effet additif

troubles mnésiques liés à la prise de BZDs
+
symptomatologie cognitive chez les patients Alzheimer

Facteur aggravant

Lagnaoui *et al.*, 2002
Paterniti *et al.*, 2003

Effet inhibiteur de la plasticité cérébrale

✚ Neurogénèse et facteurs neurotrophiques

précipitation de l'apparition d'un déclin cognitif

Zhao *et al.*, 2012
Ventriglia *et al.*, 2013

Effet Dégénératif

Prise au long cours de BZDs chez le sujet âgé

Dépression respiratoire

Hypoxie

Processus dégénératif

Guilleminaud *et al.*, 1984
Wang *et al.*, 2011
Lemoine, 1994

Hypothèses



Impact des benzodiazépines sur les troubles cognitifs dégénératifs

Contexte de maladie d'Alzheimer préexistante

Effet additif

troubles mnésiques liés à la prise de BZDs
+
symptomatologie cognitive chez les patients Alzheimer

Facteur aggravant

Lagnaoui *et al.*, 2002
Paterniti *et al.*, 2003

Effet inhibiteur de la plasticité cérébrale

✚ Neurogénèse et facteurs neurotrophiques

précipitation de l'apparition d'un déclin cognitif

Zhao *et al.*, 2012
Ventriglia *et al.*, 2013

Effet Dégénératif

Prise au long cours de BZDs chez le sujet âgé

Dépression respiratoire

Hypoxie

Processus dégénératif

Guilleminaud *et al.*, 1984
Wang *et al.*, 2011
Lemoine, 1994

Evaluer des conséquences fonctionnelles d'une prise au long cours de benzodiazépines chez la souris à distance du traitement

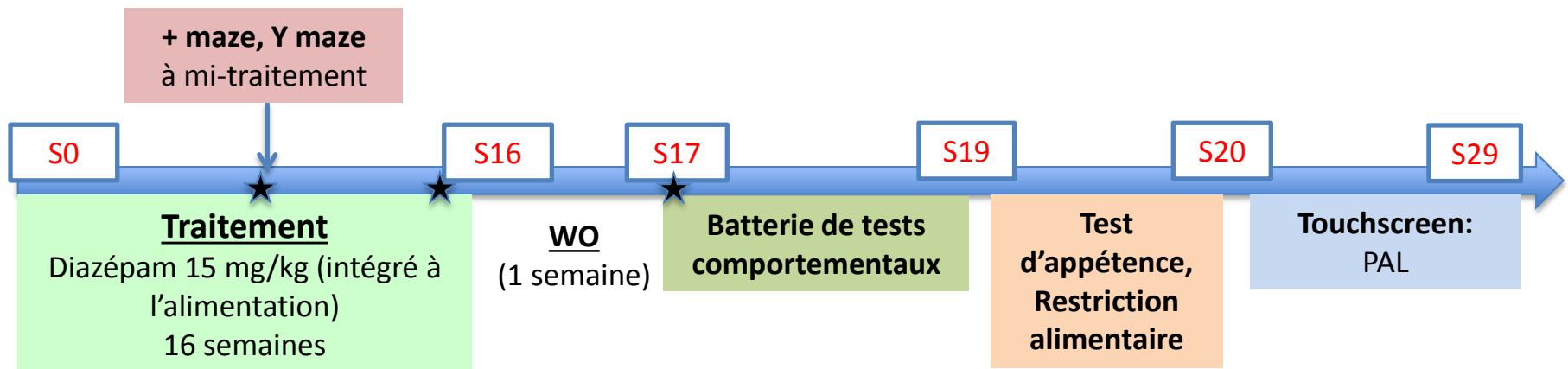
Matériel et méthodes

Souris C57Bl6 âgées de 6 mois à leur arrivée



1. Evaluation fonctionnelle

- 1 groupe contrôle (n=8/9)
- 1 groupe traité par du diazépam 15 mg/kg (n=10)



★ : dosage sanguin du diazépam

Analyse fonctionnelle



Labyrinthe en croix
surélevée

Fonction évaluée: anxiété



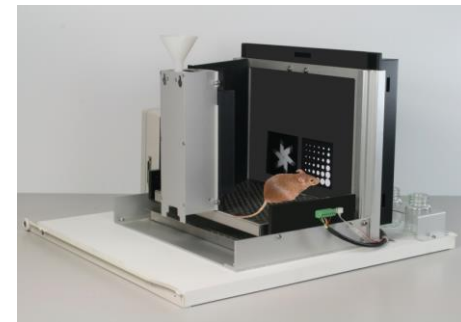
Labyrinthe en Y: alternance
spontanée

Fonction évaluée: mémoire
de travail



Labyrinthe de Barnes

Fonction évaluée: mémoire de
référence spatiale



Apprentissage de paires associées

Fonction évaluée: mémoire visuo-
spatiale

Analyse fonctionnelle




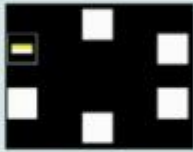
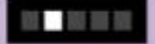


Touchscreen



Rodent Touchscreen
Cognitive Test Battery

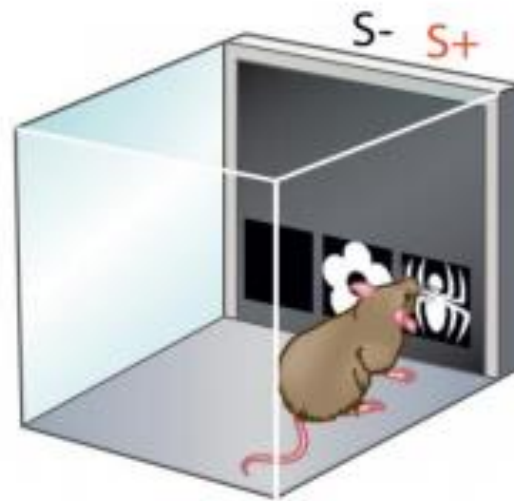
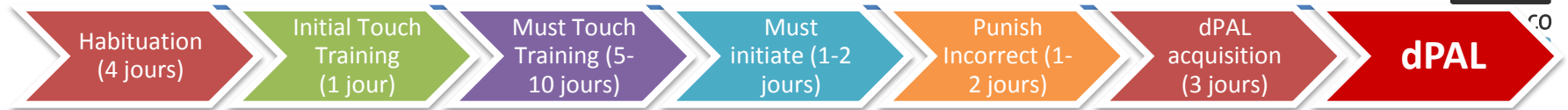


Cambridge
Neuropsychological
Test Automated Battery
(CANTAB)

<p>Visual discrimination and cognitive flexibility</p> <p>S+ S- S- S+</p>  <p>Visual discrimination learning</p>  <p>Reversal learning</p>	<p>Visuo-spatial learning and memory</p>  <p>Object-location paired-associates learning</p>  <p>Paired associates learning</p>	<p>Attention</p>  <p>5-choice serial reaction time task</p>  <p>Rapid visual information processing</p>
 <p>Intra/extra-dimensional set shift</p> <p>Discrimination Reversal</p>		

Nithianantharajah & Grant, 2013 Neurobiol. Learn Mem

Analyse fonctionnelle



Dosages plasmatiques



Dosages plasmatiques du **diazépam et de ses métabolites** par HPLC

Mi-traitement (8 semaines)

En ng/mL	Diazépam	Nordiazépam	Oxazépam	Témazépam
Contrôle	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Diazépam	0 ± 0	33 ± 23,52	618 ± 382,9	0 ± 0

Fin de traitement (15 semaines)

En ng/mL	Diazépam	Nordiazépam	Oxazépam	Témazépam
Contrôle	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Diazépam	0 ± 0	47 ± 32	521 ± 124,3	2,44 ± 2,355

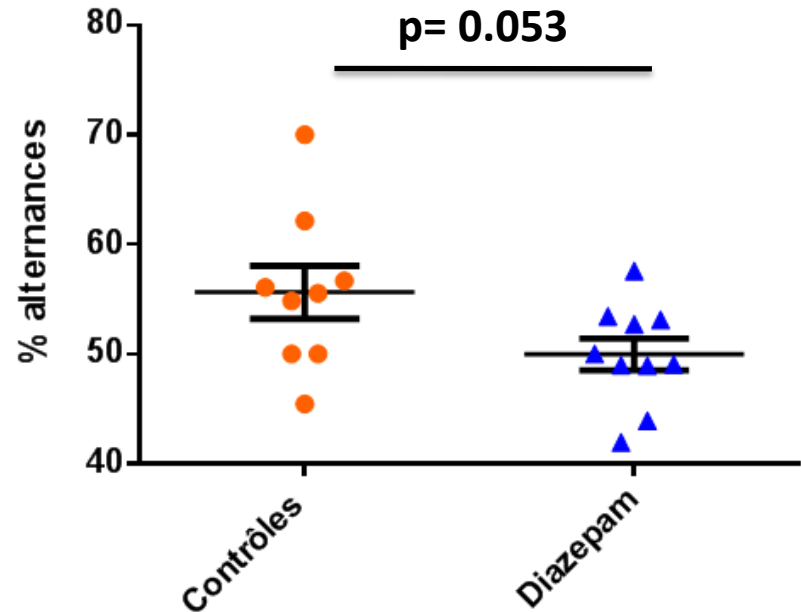
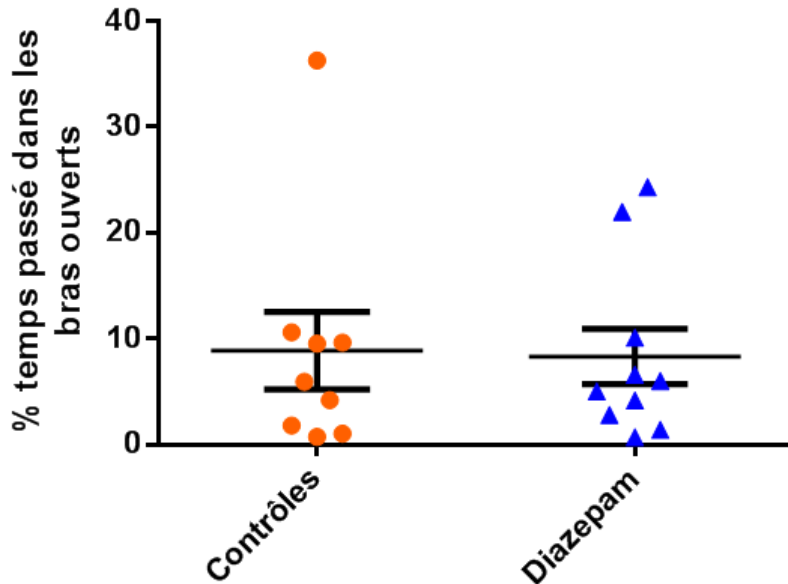
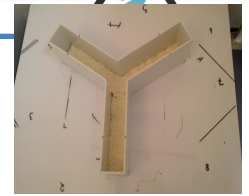
⇒ Taux plasmatiques du diazépam et de ses métabolites **non détectés après wash-out (17 semaines)**

Effets aigus du diazépam



Labyrinthe en croix
surélevé
⇒ Anxiété

Labyrinthe en Y en
alternance spontanée
⇒ Mémoire de travail



👉 Pas d'effet aigu sur l'anxiété

➔ Absence de pic plasmatique

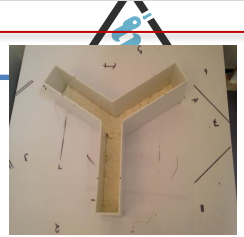
➔ Conditions faiblement anxiogènes

👉 Altération de la
mémoire de travail ?

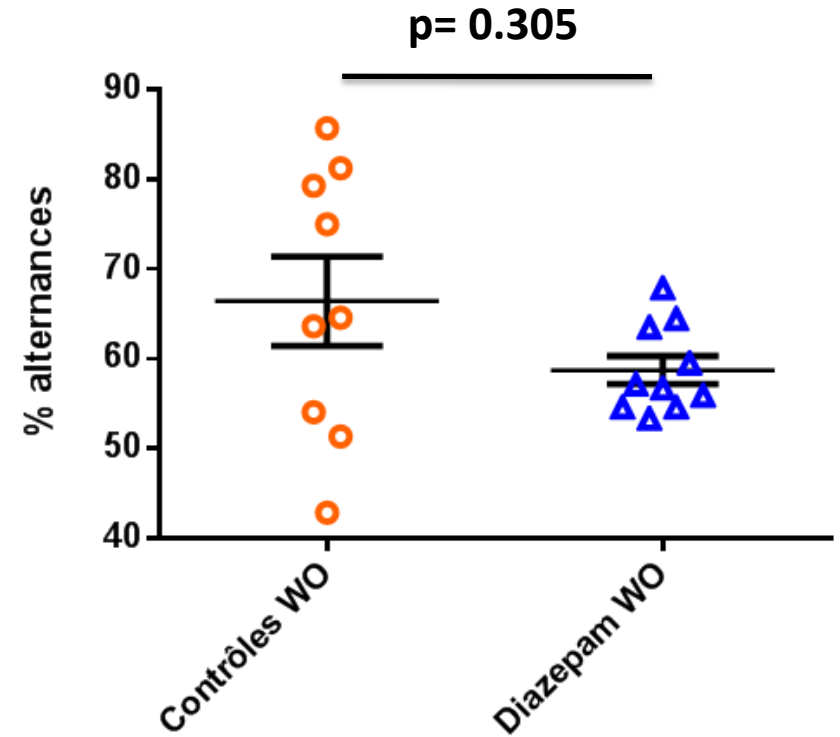
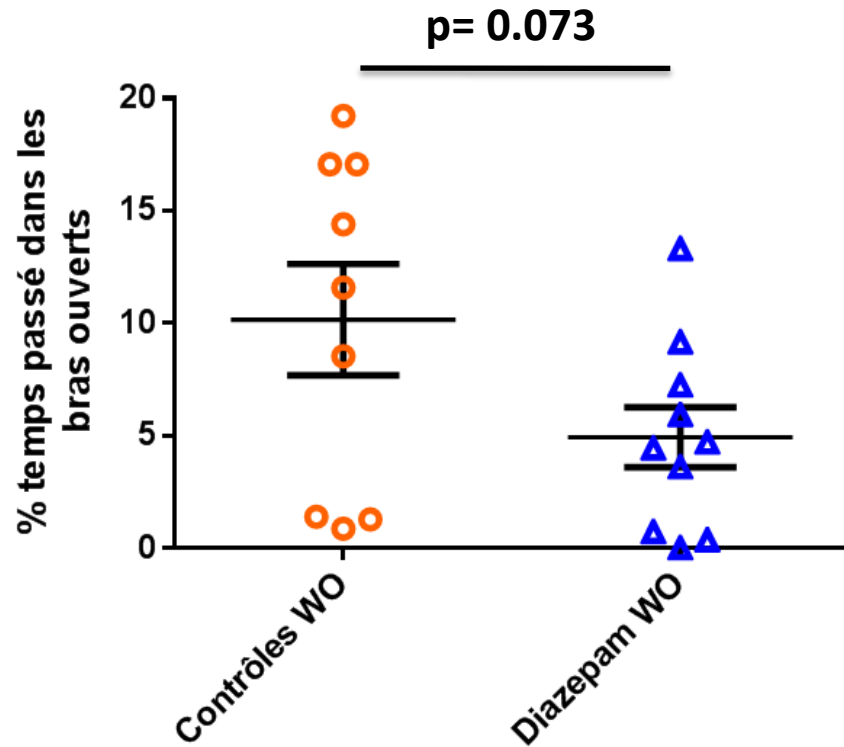
Effets fonctionnels à long terme



Labyrinthe en croix
surélevé
⇒ Anxiété



Labyrinthe en Y en
alternance spontanée
⇒ Mémoire de travail

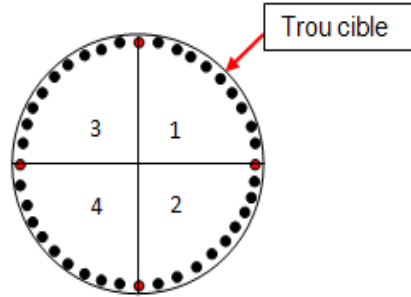


Effet rebond ?



Restauration de la
mémoire de travail

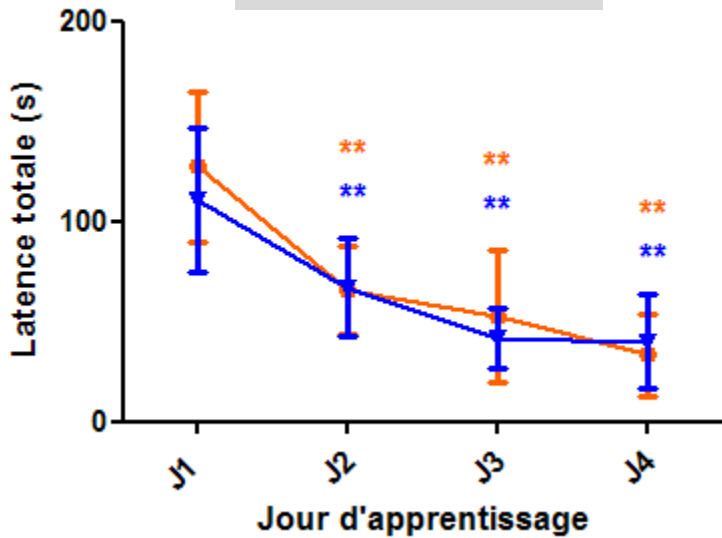
Labyrinthe de Barnes



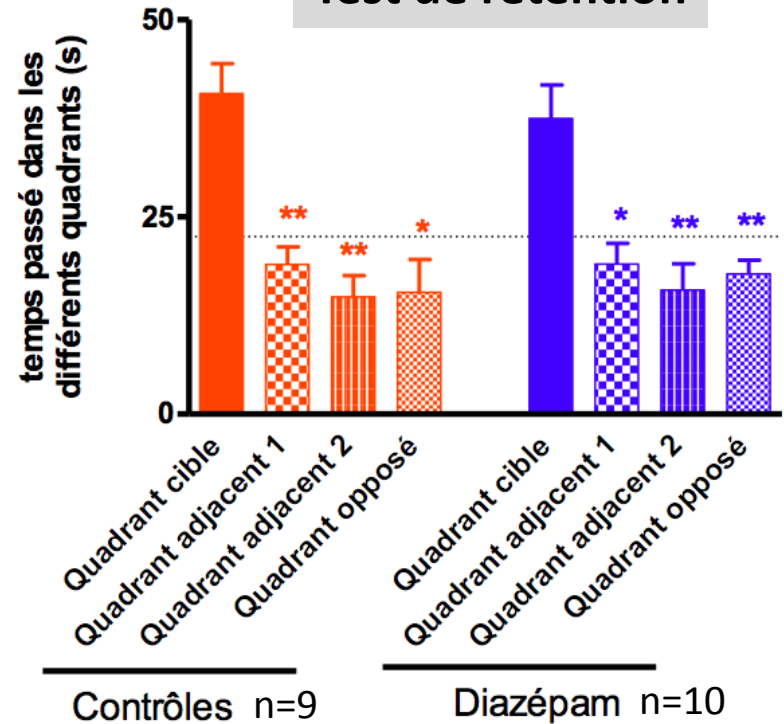
- 1 : quadrant cible
- 2 et 3 : quadrants adjacents
- 4 : quadrant opposé

Mémoire de référence spatiale

Apprentissage



Test de rétention















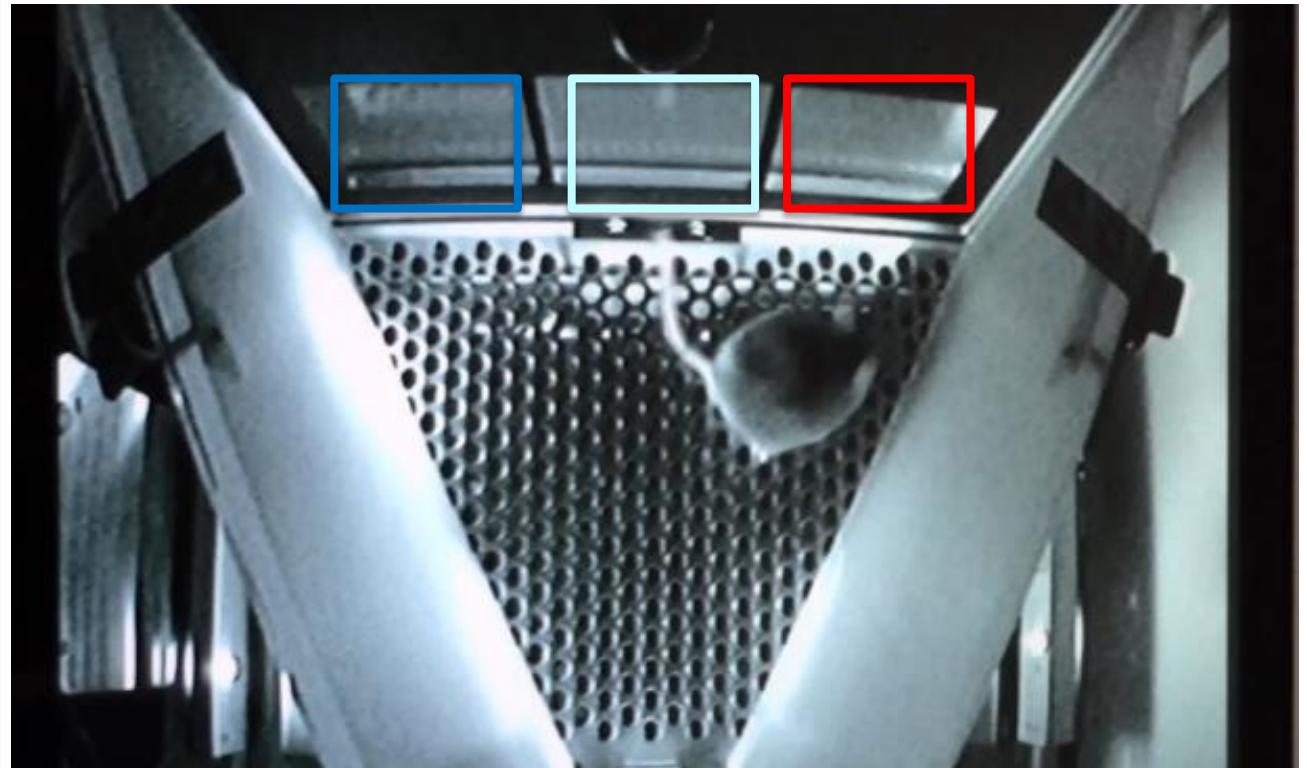
☞ Pas d'altération de la mémoire de référence spatiale à l'arrêt du traitement

Touchscreen®: Paired-Associate Learning

Mémoire visuo-spatiale

a

	+	-
Trial 1		
Trial 2		
Trial 3		
Trial 4		
Trial 5		
Trial 6		

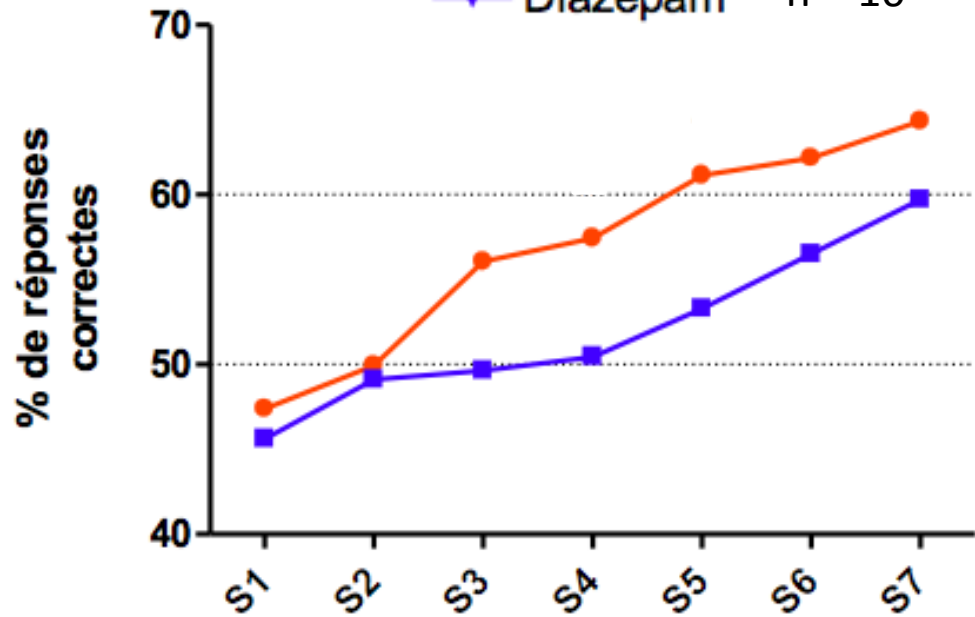
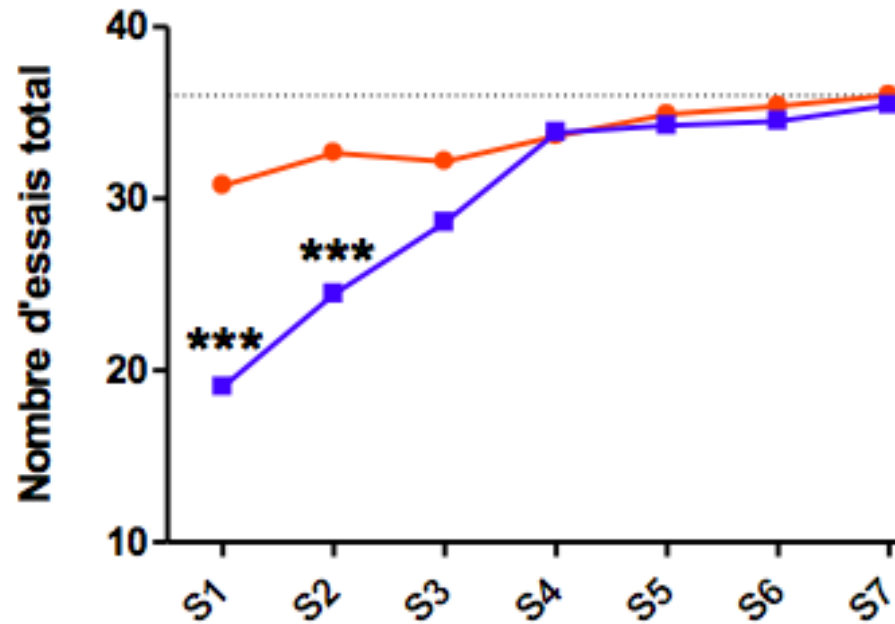


Touchscreen®: Paired-Associate Learning

Mémoire visuo-spatiale



—●— Contrôles n = 8
—▼— Diazepam n = 10



S = session de 3 jours

- ↘ nombre d'essais convertis
- Activité =

- ↘ % réponses correctes

👉 **Retard d'apprentissage visuo-spatial**

➤ **Ralentissement du traitement de l'information? Désordres attentionnels?**

Discussion

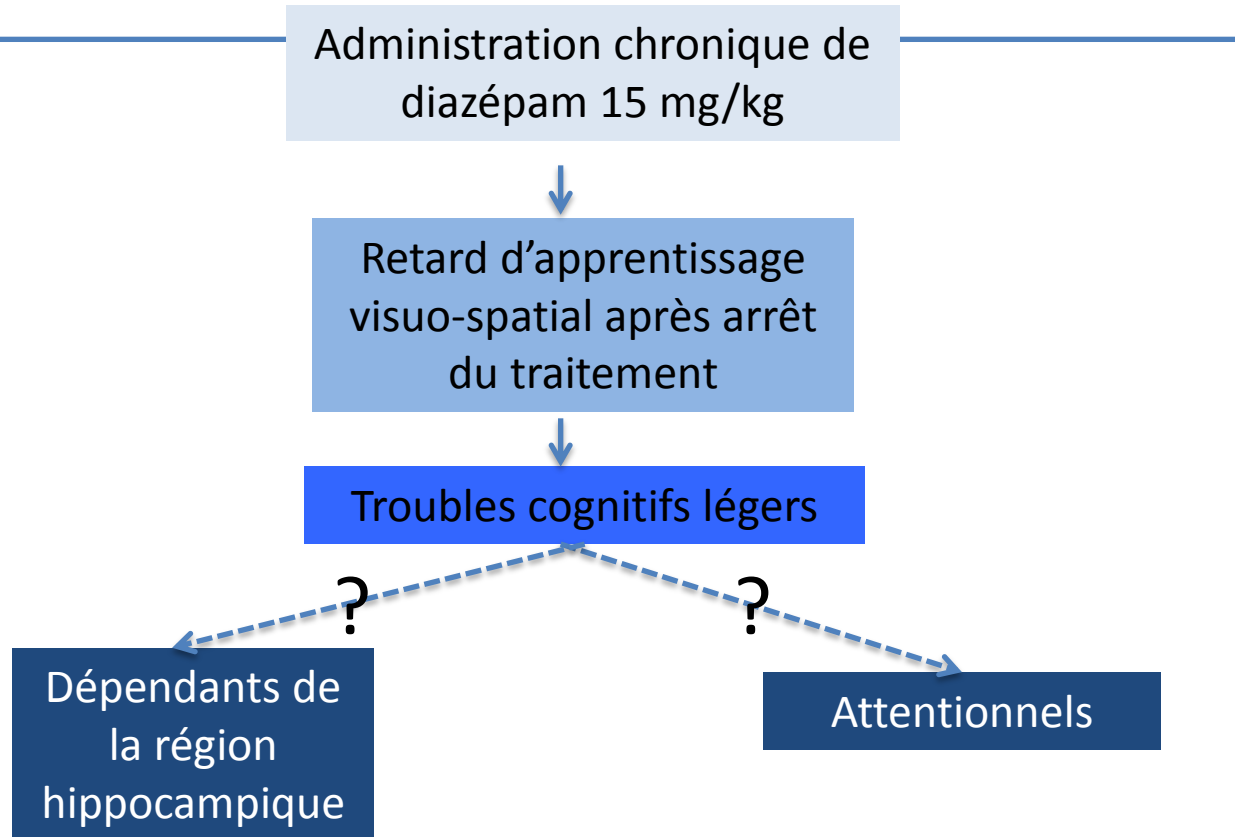
- Tests neurocomportementaux

Test	Fonction évaluée	Mi-traitement	Après Wash-out
Labyrinthe en croix surélevé	Anxiété	=	Faible ↗
Labyrinthe en Y en alternance spontanée	Mémoire de travail	↘	=
Labyrinthe de Barnes	Mémoire de référence spatiale		=
PAL	Mémoire visuo-spatiale		↘

- Touchscreen®

- Outil translationnel+ adapté à la détection des troubles cognitifs légers

Conclusion et perspectives



Perspectives:

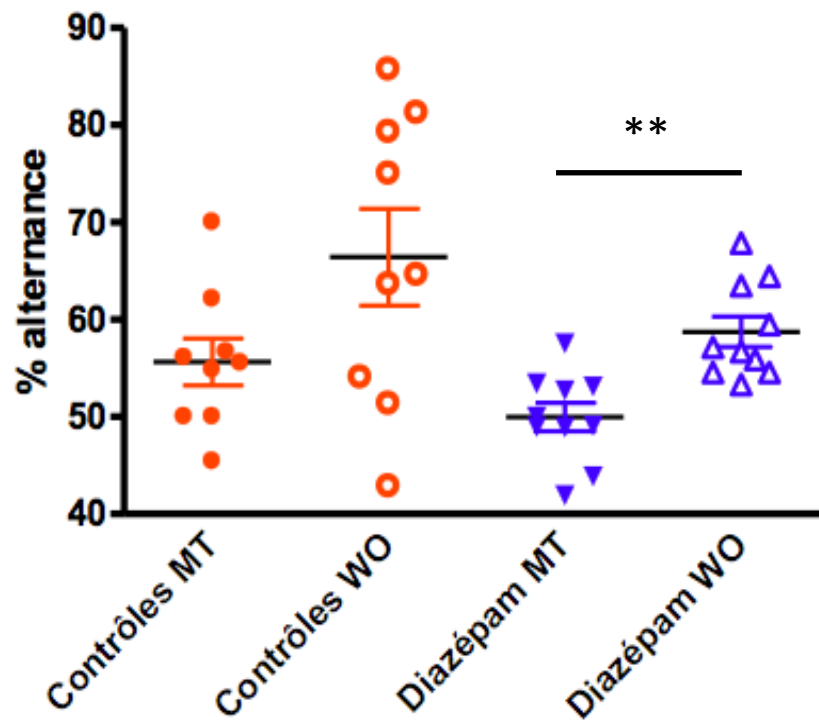
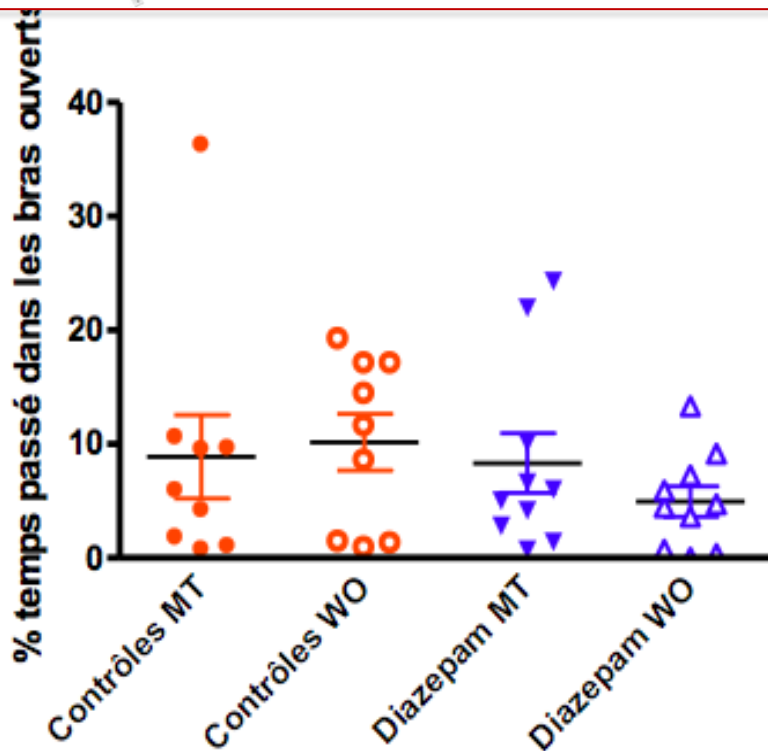
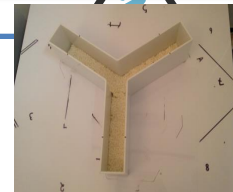
- Test attentionnel : Touchscreen® 5CRTT
- PET-Scan → étude du métabolisme du glucose (hippocampe/frontal)
- Suivi à plus long terme

Effets fonctionnels à long terme



Labyrinthe en croix
surélevé
⇒ Anxiété

Labyrinthe en Y en
alternance spontanée
⇒ Mémoire de travail



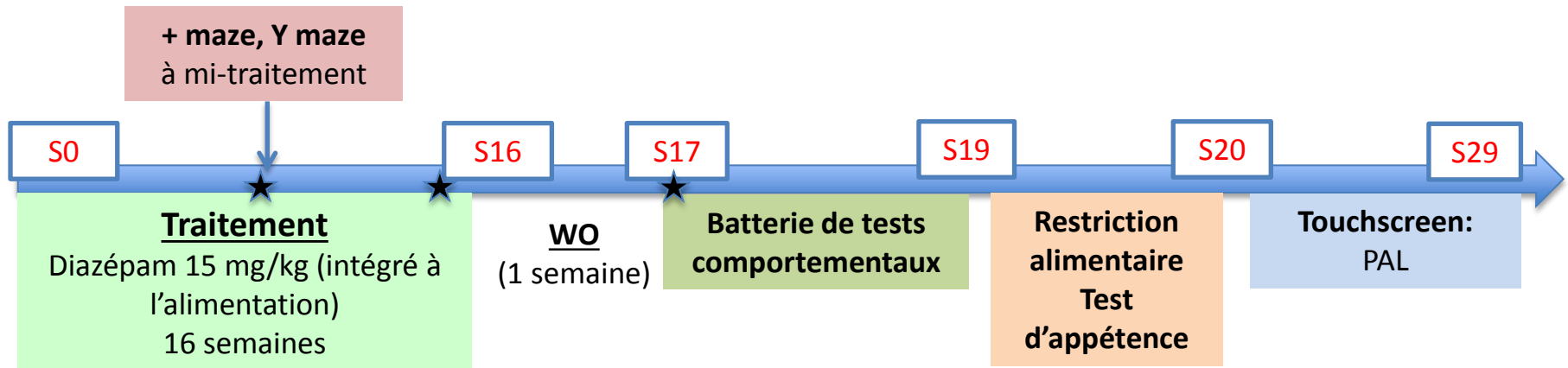
Matériel et méthodes

- Souris C57bl6 âgées de 6 mois à leur arrivée



1. Evaluation fonctionnelle

- 1 groupe contrôle (n=8/9)
- 1 groupe traité par du diazépam 15 mg/kg (n=10)



★ : dosage sanguin du diazépam

2. Analyses biochimiques

- 1 groupe contrôle (n=4)
- 1 groupe traité par du diazépam 15 mg/kg (n=4)

