



**LOUISE LOMBET**

**LA PRISE DE BENZODIAZÉPINES  
PENDANT UNE LONGUE DURÉE  
AUGMENTE-T-ELLE LE RISQUE  
DE DÉVELOPPER LA MALADIE  
D'ALZHEIMER?**

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant la réalisation de ce mémoire :

Mon promoteur, Monsieur **Jean-Noël Octave**, pour sa disponibilité, son accompagnement, ses conseils avisés, ses relectures multiples et son aide précieuse tout au long de la réalisation de ce mémoire. Le professionnalisme dont il a fait preuve dans son rôle de promoteur m'a permis d'aller au fond des choses et d'enrichir mes recherches.

Mes **parents**, pour le temps passé à la relecture de ce mémoire. De même que pour le soutien et les encouragements qu'ils m'ont apportés durant tout mon parcours universitaire entamé à l'UNamur pour se poursuivre à l'UCL.

Monsieur **Jonathan Evrard**, doctorant à l'université de Namur, pour ses précieux conseils et les diverses suggestions apportées lors de la relecture.

Madame **Valérie Levie**, pharmacienne d'officine, pour l'intérêt porté à ce sujet et pour ses encouragements.

## ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux,...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave.

## REMERCIEMENTS

1. LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	4
2. INTRODUCTION .....	5
2.1 MALADIE D'ALZHEIMER .....	5
2.1.1 Généralités .....	5
2.1.2 Mécanismes physiopathologiques .....	5
2.1.3 Facteurs de risque et de protection .....	8
2.1.4 Symptômes.....	9
2.1.5 Prise en charge : traitements médicamenteux et approches non pharmacologiques..	10
2.2 BENZODIAZÉPINES .....	11
2.2.1 Généralités .....	11
2.2.2 Indications .....	11
2.2.3 Pharmacodynamie .....	11
2.2.4 Pharmacocinétique .....	12
2.2.5 Effets indésirables .....	13
2.3 EFFETS DES BENZODIAZÉPINES SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	13
2.3.1 Les benzodiazépines, un facteur de risque .....	13
2.3.2 Traitement des prodromes de la maladie d'Alzheimer par les benzodiazépines .....	14
3. RÉSULTATS .....	15
3.1 ÉTUDE CLINIQUE DE SOPHIE BILLIOTI DE GAGE ET COLL. (2014).....	15
3.1.1 Méthode.....	15
3.1.2 Résultats .....	17
3.1.3 Discussion .....	17
3.1.4 Conclusion.....	19
3.2 ÉTUDE CLINIQUE DE PATRICK IMFELD ET COLL. (2015) .....	19
3.2.1 Méthode.....	19
3.2.2 Résultats .....	21
3.2.3 Discussion .....	22
3.2.4 Conclusion.....	23
3.3 ÉTUDE CLINIQUE DE SHELLY L GRAY ET COLL. (2016) .....	23
3.3.1 Méthode.....	23
3.3.2 Résultats .....	25
3.3.3 Discussion .....	26
3.3.4 Conclusion.....	27
4. DISCUSSION .....	28
5. CONCLUSION .....	31
6. MÉTHODOLOGIE .....	32
7. RÉFÉRENCES .....	33
Annexe : QUESTIONNAIRE MMSE .....	37

# 1. LISTE DES ABRÉVIATIONS

SNC	système nerveux central
DNF	dégénérescences neurofibrillaires
A $\beta$	$\beta$ -amyloïde
APP	amyloid protein precursor
PS1	préséniline 1
PS2	préséniline 2
PHF	paires de filaments en hélice
ACh	acétylcholine
AChE	acétylcholine estérase
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
APOE $\epsilon$ 4	gène $\epsilon$ 4 de l'apolipoprotéine E
BZD	benzodiazépines
MMSE	Mini-Mental State Examination
GABA	acide $\gamma$ -aminobutyrique
BHE	barrière hémato-encéphalique
OR	odd ratio
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
PDD	doses quotidiennes prescrites
IC95%	intervalle de confiance à 95%
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
BMI	indice de masse corporelle
CASI	instrument de dépistage des capacités cognitives
SDD	dose standard journalière
TSDD	dose standard journalière totale
KCC2	co-transporteur neuronal K <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>

TABEAU 1 : Liste des abréviations

## 2. INTRODUCTION

### 2.1 MALADIE D'ALZHEIMER

#### 2.1.1 Généralités

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative du système nerveux central (SNC) d'évolution progressive. Elle a été décrite pour la première fois par un médecin Allemand, Alois Alzheimer, en 1906 (Hippius et Neundörfer, 2003). Elle est incurable et les traitements ont pour objectif de ralentir l'évolution de cette maladie (Cummings et coll., 1998).

La maladie d'Alzheimer atteint environ 47 millions de personnes dans le monde (World Alzheimer Report, 2016). En raison de la croissance de la population et du vieillissement démographique, le nombre de personnes atteintes devrait doubler tous les 20 ans pour atteindre un nombre de 115 millions de personnes en 2050 (Billioti de Gage et coll., 2014).

De plus, il s'agit de la forme la plus fréquente de démence chez les personnes âgées. Elle représente 70% des cas de démence (Fortina et Krolak-Salmon, 2010). La prévalence de cette pathologie double tous les 5 ans après l'âge de 60 ans (Cummings, 2008).

#### 2.1.2. Mécanismes physiopathologiques

Comme dit précédemment, la maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative incurable et complexe.

Il en existe deux formes :

- La forme héréditaire : rare, survenant chez des individus ayant acquis la maladie de manière génétique (Kok et coll., 2009; Patterson et coll., 2008).
- La forme sporadique : la plus fréquente, survenant chez des individus n'ayant aucun parent atteint de la maladie d'Alzheimer. Dans ce cas, la maladie est causée par toutes sortes de facteurs de risque (Kok et coll., 2009; Patterson et coll., 2008).

À ce jour, même si de nombreux points ne sont pas encore totalement élucidés, les dysfonctionnements responsables de la maladie d'Alzheimer peuvent être caractérisés principalement par deux types de lésions : la formation de plaques séniles (Hardy et Higgins, 1992) et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). À terme, ces deux types de lésions entraînent la mort des neurones (Hardy et Selkoe, 2002; Zhend et Koo, 2011).

### 2.1.2.1. Formation de plaques séniles

Les plaques séniles, aussi appelées plaques amyloïdes, sont formées par dépôt de substance amyloïde. Cette substance est constituée de peptides  $\beta$ -amyloïdes ( $A\beta$ ) qui résultent du catabolisme d'une protéine, amyloïd protein precursor (APP) (Hardy et Higgins, 1992; Zhend et Koo, 2011).

La formation du peptide  $A\beta$  par clivage successif en  $\beta$  et  $\gamma$  de l'APP se fait naturellement dans le cerveau (Zhend et Koo, 2011). Le clivage  $\gamma$  de l'APP est réalisé par un complexe enzymatique constitué, entre autre, des présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2) (Hardy et Selkoe, 2002; Edbauer et coll. 2003; Patterson et coll., 2008).

La forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer est causée par une mutation sur les gènes codant pour la PS1 (au niveau du chromosome 14), la PS2 (sur le chromosome 1) ou l'APP (sur le chromosome 21) (Selkoe et Hardy, 2016; Hsiung et Sadovnick, 2007; Patterson et coll., 2008).

La maladie d'Alzheimer est donc le résultat de l'accumulation du peptide  $A\beta$  au fil des années sous l'influence de facteurs environnementaux et génétiques. Cette accumulation mène à la formation de plaques amyloïdes autour des neurones et à terme, à la mort des neurones (Hardy et Higgins, 1992; Hardy et Selkoe, 2002).

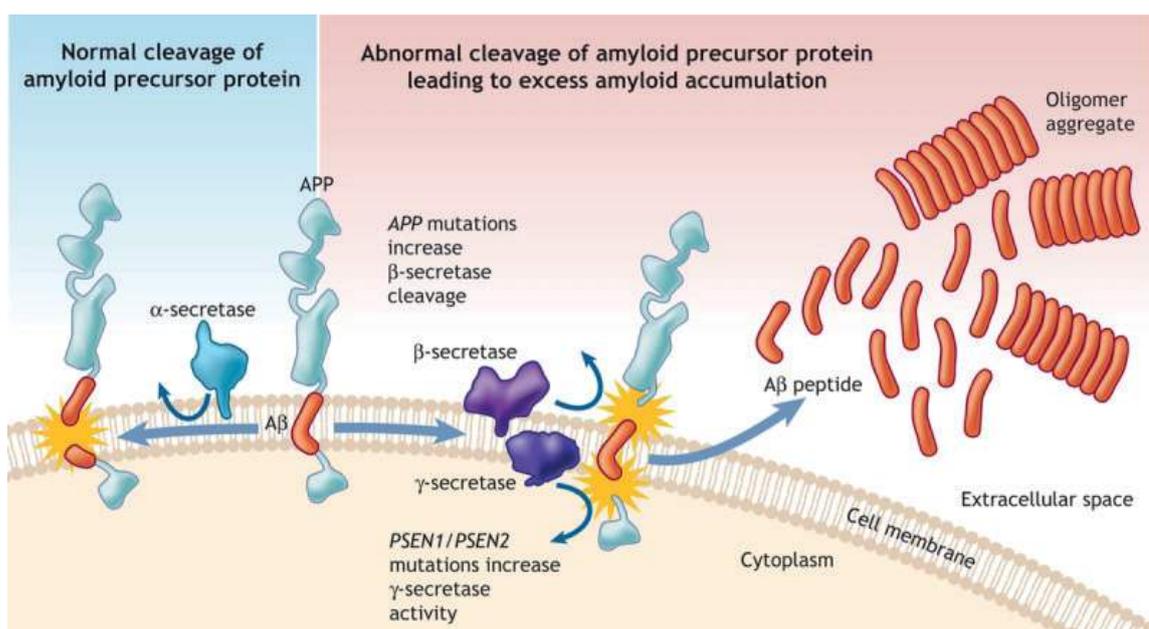


Fig 1 : Clivage normal vs clivage anormal de la l'APP (Patterson et coll., 2008)

### 2.1.2.2. Dégénérescences neurofibrillaires

Les protéines responsables des DNF sont les protéines tau. Celles-ci sont responsables, dans le neurone normal, de la stabilisation des microtubules. Chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, ces protéines sont hyperphosphorylées et s'agrègent pour former des paires de filaments en hélice (PFH). Ces PFH vont ensuite s'assembler pour former des fibrilles et l'accumulation intraneuronale de ces fibrilles mène à une désorganisation de la structure des neurones et aux DNF (Braak et Del Tredici, 2012; Al-Hilaly et coll., 2017).

Selon l'hypothèse de la «cascade amyloïde», l'accumulation du peptide A $\beta$  provoque une toxicité au niveau des cellules nerveuses et cette toxicité se traduit par l'hyperphosphorylation des protéines tau dans différentes régions du cerveau (Hardy et Higgins, 1992; Selkoe et Hardy, 2016).

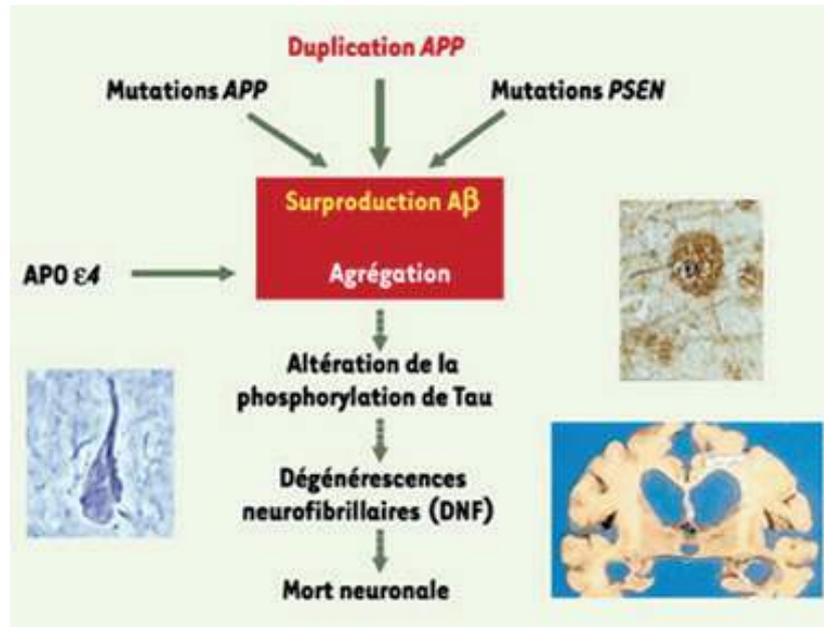


Fig 2 : L'hypothèse de la cascade amyloïde (Campion et Hannequin, 2006)

### 2.1.2.3. Autres systèmes perturbés

Les systèmes cholinergique et glutamatergique sont fortement liés à la maladie d'Alzheimer.

Concernant le système cholinergique, le taux d'acétylcholine (ACh) est anormalement bas chez les personnes souffrant de cette démence. De plus, il a été montré que l'acétylcholine estérase (AChE) est une protéine qui accélère la formation des plaques amyloïdes dans les neurones et augmente la toxicité de ces plaques (Auld et coll., 2002).

Le glutamate, un neurotransmetteur activateur, est, quant à lui, en quantité trop importante chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer. Il agit sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Dans la maladie d'Alzheimer, nous pouvons observer une stimulation tonique de ces récepteurs menant à une accumulation du glutamate. Or, la stimulation trop importante des récepteurs du glutamate provoque un dysfonctionnement de la transmission neuronale et des dommages au niveau des neurones. Ceci peut mener à la mort neuronale et ainsi contribuer au développement de cette pathologie (Massoud, 2007).

## 2.1.3. Facteurs de risque et de protection

### 2.1.3.1. Facteurs de risque

Alors qu'aucune cause n'a encore été identifiée jusqu'à ce jour, certains facteurs de risque ont été mis en évidence.

L'âge est le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (Herrup, 2010; Braak et Del Tredici, 2012). En effet, cette maladie touche principalement les personnes âgées et est plus fréquente après 60 ans. Comme dit précédemment, la prévalence de la maladie double tous les 5 ans après 60 ans (Cummings, 2008). Cette maladie est également plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (Andersen et coll., 1999; Cummings, 2008).

L'hérédité est également un facteur de risque très important. Par rapport à une personne sans antécédent, un individu a deux fois plus de chance de développer cette maladie si ses deux parents sont atteints de la maladie et 1,5 fois plus de chance si un seul de ses parents est atteint (Inserm, 2014).

De plus, la présence du gène  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E (APOE  $\epsilon 4$ ) augmente le risque de développer la maladie d'Alzheimer. En effet, ce gène provoque une augmentation du dépôt de peptides A $\beta$ . Cependant, il est possible d'être porteur de ce gène tout en ne développant jamais cette pathologie (Patterson et coll., 2008; Hardy, 2009).

Ensuite, la maladie d'Alzheimer semblerait plus fréquente chez les patients atteints de pathologies cardiovasculaires non prises en charge à l'âge moyen, comme le diabète, l'hypertension et l'hyperlipidémie. Cela s'expliquerait par une diminution de la perfusion du système vasculaire cérébral ce qui aggraverait la maladie (De la Torre, 2002; Patterson et coll., 2008).

Pour terminer, la prise de benzodiazépines (BZD) comme facteur de risque semble être une question posée de plus en plus. Ce point est abordé dans la suite de ce mémoire.

### 2.1.3.2. Facteurs de protection

L'apparition de la maladie d'Alzheimer est retardée grâce à certains facteurs de protection, à savoir l'éducation (faire des études et avoir une activité professionnelle stimulante), une vie sociale active et l'exercice physique. Ces facteurs de protection permettraient de renforcer l'adaptabilité permanente de notre cerveau. De cette façon, notre cerveau serait plus apte à compenser la fonction des neurones perdus (Patterson et coll., 2008; Cummings et coll., 1998).

La consommation modeste d'alcool, d'aliments riches en anti-oxydant, la prise de statines ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (Cummings, 2008), ainsi que la prise d'œstrogène (Birge, 1997) sembleraient également diminuer le risque de développer la maladie d'Alzheimer.

### 2.1.4. Symptômes

La maladie d'Alzheimer provoque principalement une dégradation des fonctions cérébrales (notamment au niveau de la mémoire (amnésie), du langage (aphasie) et du comportement (apraxie)) qui mène à des difficultés pour la personne à appréhender les signaux du monde extérieur (Inserm, 2014). Cette dégradation progresse avec le temps jusqu'à aboutir à une incapacité mentale à effectuer les tâches quotidiennes (KCE, 2009). L'évolution de la maladie d'Alzheimer peut être divisée en trois stades. Cependant, aucune démarcation n'est clairement définie entre ces trois stades. Cette évolution peut être rapide chez certaines personnes ou durer des années chez d'autres (Fondation Recherche Alzheimer).

- Stade 1

Les premiers signes de la maladie d'Alzheimer sont des petites pertes de mémoire, une humeur changeante, une capacité d'apprentissage et de réaction ralentie. Le patient commence à avoir besoin d'aide pour exécuter des tâches complexes et son discours est perturbé. En effet, il perd le fil de ses idées, prend plus de temps à parler et à comprendre les choses, ne finit pas ses phrases... Lorsque le patient prend conscience de cette dégradation, il devient dépressif, irrité et agité. Il va également tenter de cacher ses pertes de mémoire à ses proches, ce qui rend difficile pour son entourage la mise en évidence des problèmes.

- Stade 2

Ensuite, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, la régression de ses facultés mentales devient de plus en plus importante. Ses pertes de mémoire touchent seulement les événements nouveaux, seule sa mémoire à long terme reste intacte. Sa capacité d'orientation dans l'espace et le temps est également altérée. Le patient a des difficultés à communiquer avec son entourage et invente son propre langage. Pour se faire comprendre, les proches et les soignants doivent lui donner des ordres clairs et ils doivent souvent se répéter.

- Stade 3

A ce stade, le patient perd petit à petit sa personnalité. Sa mémoire s'estompe et le patient voit sa capacité de reconnaissance décliner. Il n'est plus capable de se débrouiller seul et des aides soignants lui sont dès lors indispensables. Il n'est plus capable de contrôler sa vessie, de mâcher ni de déglutir. Il devient également vulnérable à toutes affections (infections, pneumothorax...) et sa capacité respiratoire décline de plus en plus surtout s'il est alité.

Avec le temps, il devient également égocentrique et fait de moins en moins attention aux autres. Il ne s'accepte plus lui-même, néglige son hygiène et son alimentation équilibrée et perd toute notion du temps (il dort le jour et reste éveillé la nuit).

À terme, le patient tombe dans le coma puis décède.

### 2.1.5. Prise en charge : traitements médicamenteux et approches non pharmacologiques

La maladie d'Alzheimer est une maladie pour laquelle aucun traitement curatif n'existe. Les traitements ne permettent pas une guérison de la maladie mais sont administrés pour ralentir l'évolution de cette pathologie. Ils sont dits «symptomatiques» (Cummings et coll., 1998).

Les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer sont les inhibiteurs de l'AChE, la mémantine et le Gingko Biloba. Cependant, ces médicaments présentent beaucoup d'effets indésirables et leurs effets restent modestes (Qiu, Kivipelto et Strauss, 2009; KCE, 2009; CBIP : Fiche de transparence, 2008).

Chaque traitement est associé à un stade particulier de la maladie. L'échelle la plus utilisée pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer est le score MMSE (Mini-Mental State Examination). Il se compose de 30 questions qui permettent d'évaluer l'état cognitif du patient (le questionnaire est repris en Annexe) (KCE, 2009; Cummings, 2008). En fonction du score obtenu, les médecins pourront conclure en faveur de l'absence (score > 27/30) ou de la présence possible (MMSE de 24, 25 ou 26/30) ou réelle (score < 24/30) d'une atteinte cognitive (Galasko, et coll., 1990; KCE, 2009).

- MMSE entre 20 et 24 : maladie d'Alzheimer légère
- MMSE entre 10 et 19 : maladie d'Alzheimer modérée
- MMSE inférieure à 10 : maladie d'Alzheimer sévère

Les inhibiteurs de l'AChE (la rivastigmine, la galantamine et le donépézil) sont utilisés pour traiter les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. Ces médicaments permettent de ralentir la dégradation de l'ACh en inhibant l'AChE. De cette façon, le taux d'ACh, anormalement bas chez les personnes atteintes d'Alzheimer, reste élevé dans le SNC. Plus ces médicaments sont commencés de manière précoce, plus leur efficacité est optimale. Ils permettent d'améliorer les fonctions cognitives, comportementales et globales du patient. Ils apportent également des bénéfices pharmaco-économiques par diminution de la prise en charge, des coûts liés à la maladie... (Auld et coll., 2002; Cummings et coll., 1998).

La mémantine, quant à elle, est utilisée pour les formes modérées à sévères. Il s'agit d'un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA du glutamate. Elle permet dès lors d'atténuer le phénomène d'excitotoxicité provoqué par la présence trop élevée du glutamate (Massoud, 2007).

Le Gingko Biloba est également utilisé en Belgique pour le traitement symptomatique des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. Cependant, son efficacité n'est pas démontrée (KCE, 2009).

Concernant les approches non-pharmacologiques, peu d'études ont prouvé l'efficacité. Cependant, parmi ces approches, nous pouvons retrouver les activités physiques, le soutien actif du patient et de son entourage qui permet de diminuer les chances de placement en maison de repos et de retarder de 5 mois l'institutionnalisation (Spijker et coll., 2008), les thérapies occupationnelles, la stimulation cognitive, l'orientation dans la réalité... (Spijker et coll., 2008).

## 2.2 BENZODIAZÉPINES

### 2.2.1 Généralités

Les BZD ont été découvertes en 1957 par le Docteur Leo Sternbach (Sternbach, 1979 ; Froestl, 2011). Leur utilisation est importante et a fortement augmenté dans les pays développés où la prévalence de leur utilisation varie entre 7% et 43% (Billioti de Gage et coll., 2014).

### 2.2.2. Indications

Les BZD sont des médicaments agissant sur le SNC et sont utilisées pour leurs actions anxiolytique, hypnotique, sédatrice (Donoghue et Lader, 2010) mais aussi pour leurs activités myorelaxante, amnésiante et anti-convulsivante. Elles sont également prescrites chez les patients alcooliques pour éviter le délirium tremens lors du sevrage (Olsen, 1981).

Elles doivent être utilisées à la plus petite dose possible et pendant la période la plus courte possible n'excédant pas 3 mois (Billioti de Gage et coll., 2014 ; Hood et coll., 2014). En effet, les guidances internationales recommandent une utilisation à court terme car l'utilisation prolongée provoque de la dépendance et des syndromes de sevrage qui rendent l'interruption problématique (Defrancesco et coll., 2015). Cependant, l'utilisation de ces médicaments chez les personnes âgées reste principalement chronique (Donoghue et Lader, 2010).

### 2.2.3. Pharmacodynamie

Les BZD potentialisent l'effet de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). Pour cela, ces molécules se lient à un site allostérique présent sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> (Lader, 2011; Froestl, 2011).

Ce récepteur GABA<sub>A</sub> est le principal récepteur transmembranaire du cerveau. Il s'agit d'un canal perméable aux ions chlorures constitué de cinq sous-unités (deux chaînes  $\alpha$ , deux chaînes  $\beta$  et une chaîne  $\gamma$ ) (D'Hulst, Atack et Kooy, 2009).

De façon physiologique, l'ouverture du canal est assurée par la fixation du GABA au niveau de son site de liaison sur le récepteur GABA<sub>A</sub> permettant ainsi l'entrée des ions chlorures dans la cellule suivant leur gradient de concentration. Suite à cela, une hyperpolarisation de la cellule est provoquée. Le GABA, par son action hyperpolarisante, est considéré comme le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC (au niveau pré- et post-synaptique) (D'Hulst, Atack et Kooy, 2009).

Les BZD, en se fixant sur leur site allostérique situé sur la sous-unité  $\alpha$  du récepteur GABA<sub>A</sub>, augmentent la fréquence d'ouverture du canal en facilitant l'action du GABA et augmentent ainsi la perméabilité de la membrane aux ions chlorures. Les effets pharmacologiques de ces médicaments sont dès lors le résultat de cette liaison aux différentes sous-unités  $\alpha$  du récepteur (liaison à la sous-unité  $\alpha_1$  pour les effets sédatifs et amnésiques, aux sous-unités  $\alpha_2$  et  $\alpha_3$  pour l'action anxioly-

tique et à la sous-unité  $\alpha_5$  pour l'effet sur la mémoire et l'apprentissage) (Pritchett et Seeburg, 1990; Hood et coll., 2014).

Une nouvelle classification a permis de séparer ces sous-unités en deux sous-types de récepteurs : les récepteurs BZ1 et BZ2. La sous-unité  $\alpha_1$  est située au niveau des récepteurs BZ1, quant aux sous-unités  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  et  $\alpha_5$ , nous les retrouvons au niveau des récepteurs BZ2 (Hood et coll., 2014).

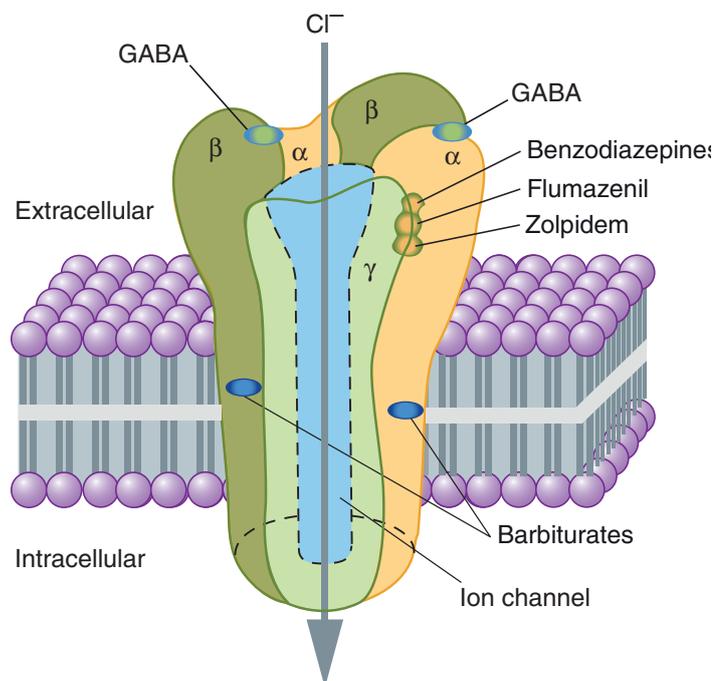


Fig 3 : Récepteur GABA et site de fixation des BZD (Katzung, Masters et Trevor, 2012)

Les BZD ont toutes les mêmes effets pharmacodynamiques à des degrés différents. Elles n'ont pas un profil pharmacodynamique sélectif et sont donc à l'origine d'effets indésirables (Hood et coll., 2014).

#### 2.2.4. Pharmacocinétique

Les BZD se différencient par leurs propriétés pharmacocinétiques qui affectent le délai, la durée, l'intensité de l'effet et l'indication (Pharmacomedicale.org, 2017).

- Résorption :

Les BZD sont principalement absorbées par voie orale au niveau du duodénum en milieu alcalin. La vitesse de résorption sera plus ou moins rapide en fonction de la molécule (Lader, 2011).

- Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est importante (de 75% à 95%) et se fait surtout à l'albumine. Ceci diminue l'excrétion des molécules et affecte principalement la durée d'action des BZD (Pharmacomédical.org, 2017).

La capacité des BZD à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) est variable et fonction de leur lipophilie. Cette capacité plus ou moins grande à passer la BHE modifie la capacité d'accès des BZD à leur site d'action. La rapidité d'action des différentes BZD est donc variable.

De plus, elles sont toutes capables de diffuser de manière importante à travers la barrière placentaire.

- Métabolisme :

Les BZD sont métabolisées au niveau hépatique. Beaucoup d'entre elles sont métabolisées en métabolites actifs. Leur action résulte ainsi de l'effet de la molécule parent et du métabolite actif.

- Élimination :

L'élimination se fait par voie rénale. La demi-vie est différente d'une BZD à l'autre. Le temps d'élimination peut donc être variable.

### 2.2.5. Effets indésirables

Les BZD provoquent très peu d'effets indésirables aux doses thérapeutiques car elles dépendent de l'activité du GABA et ne pourront jamais provoquer un effet supérieur à celui provoqué par le GABA (Hood et coll., 2014).

Aux doses thérapeutiques, les BZD provoquent de la somnolence et une dépression du SNC. Ces effets indésirables sont aggravés par la prise d'alcool. Elles sont également responsables de désinhibition comportementale et provoquent chez le patient de l'irritabilité, de l'agressivité et de l'excitation. De plus, les inhibitions psychomotrice et cognitive sont d'autres effets indésirables des BZD qui entraînent des troubles de la coordination et de l'attention, des altérations des perceptions visuelles, de l'ataxie et de la confusion (Olsen, 1981; CBIP : Les Benzodiazépines).

Enfin, l'utilisation de BZD pendant une longue période est associée à une augmentation du risque de chutes, de fractures, de dépendance et de syndrome de sevrage (Voyer et coll., 2012; Defrancesco et coll., 2015).

## 2.3. EFFETS DES BENZODIAZÉPINES SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER

Jusqu'à présent, plusieurs hypothèses sont posées à propos d'un possible lien entre la maladie d'Alzheimer et les BZD. Certains scientifiques se sont demandés si les BZD pouvaient être considérées comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Pour d'autres, cependant, les BZD seraient utilisées pour traiter les prodromes de cette pathologie.

### 2.3.1. Les benzodiazépines, un facteur de risque

Depuis plusieurs années, les chercheurs s'intéressent aux effets des BZD sur les fonctions cognitives et ainsi au risque de déclin cognitif et de démence lors de l'utilisation de BZD. Par exemple, en 2004, une méta-analyse a été publiée concernant les effets cognitifs de l'utilisation à long terme des BZD (Barker et coll., 2004) et en 2005, une revue de la littérature montrant les BZD comme un facteur de risque a vu le jour (Verdoux et coll., 2005).

Même si ces études ne ciblent pas encore la démence et en particulier la maladie d'Alzheimer, elles avancent toutes deux l'hypothèse d'une possible corrélation entre la consommation de BZD et l'altération des fonctions cognitives. Cependant, elles ne peuvent pas être considérées comme très concluantes car elles présentent d'importants biais et des facteurs de confusion.

Les chercheurs ont ainsi continué les recherches à ce sujet en tentant de préciser les outcomes, la démence des participants, les co-variables...

Désormais, plusieurs études dont le but principal est de prouver la présence d'une association entre la prise de BZD et la maladie d'Alzheimer ont été publiées. Trois d'entre elles (Billioti de Gage et coll., 2014; Imfeld et coll., 2015; Gray et coll., 2016) seront détaillées par la suite.

### **2.3.2. Traitement des prodromes de la maladie d'Alzheimer par les benzodiazépines**

Les BZD pourraient également être utilisées pour traiter les prodromes de la maladie d'Alzheimer. En effet, la fréquence des symptômes hautement corrélés avec la mise en place d'un traitement par les BZD (l'anxiété, l'insomnie et les troubles dépressifs) augmente durant les années qui précèdent le diagnostic de la maladie (Stella et coll., 2014). Dans ce cas, les BZD ne peuvent pas être considérées comme la cause de cette pathologie (Billioti de Gage et coll., 2014).

Cela peut mener à un biais, appelé biais de causalité inverse, lorsqu'il n'est pas pris en compte dans les études (Billioti de Gage et coll., 2014; Imfeld et coll., 2015). Une méthode courante pour contrôler ce type de biais et ainsi pour s'assurer que l'exposition a commencé avant l'apparition de la maladie est de prendre en compte le temps d'induction en déplaçant la date du diagnostic dans le temps. Cette méthode élimine l'intervalle de temps entre l'apparition et le diagnostic de la maladie, c'est-à-dire la période pendant laquelle le médicament a probablement été prescrit pour traiter les premiers symptômes de la maladie (Tamim, Monfared et LeLorier, 2007).

### 3. RÉSULTATS

Chaque étude comporte plusieurs outcomes. Cependant, dans ce mémoire, nous nous attarderons principalement aux résultats permettant d'établir ou non une association entre la prise de BZD pendant une longue période et la maladie d'Alzheimer.

Ces résultats sont principalement exprimés en odd ratio (OR). L'OR est le rapport entre deux cotes (la cote des exposés sur la cote des non-exposés). Une cote correspond au rapport entre la probabilité de survenue d'un évènement et la probabilité de non survenue de cet évènement. L'évènement étudié dans ces études est l'apparition de la maladie d'Alzheimer et l'exposition est celle aux BZD. L'OR correspondra, dès lors, au rapport entre la cote (cas/témoins) des personnes sous BZD et la cote (cas/témoins) des personnes non-exposées aux BZD.

## 3.1 ÉTUDE CLINIQUE DE SOPHIE BILLIOTI DE GAGE ET COLL. (2014)

### 3.1.1 Méthode

Cette étude est une étude cas-témoins (1796 cas contre 7184 témoins). Les participants sont des personnes âgées de plus de 66 ans qui vivent au Québec et sont membres de l'assurance maladie Québécoise. Les données de l'étude proviennent des services de prescription et des services médicaux enregistrés dans la base de données administratives de la RAMQ (Régie de l'assurance maladie du Québec).

Lors de cette étude, les chercheurs ont tenté d'évaluer l'association entre l'utilisation passive de BZD depuis au moins cinq ans et le risque de développer la maladie d'Alzheimer, ainsi que de mettre en évidence une potentielle relation dose-effet.

Les cas ont été choisis au hasard parmi 38 741 personnes ayant un diagnostic de démence ou traitées par un inhibiteur d'AChE ou par la mémantine. Les critères d'inclusion des cas sont les suivants :

- Un premier diagnostic de la maladie d'Alzheimer rapporté pendant l'étude sans qu'aucune autre forme de démence n'ait été diagnostiquée auparavant. La date de premier diagnostic est appelée «date index».
- L'absence d'un traitement relié à la démence avant la date index.
- Un suivi du patient pendant au minimum 6 ans avant la date index.
- Une exposition aux BZD depuis 5 à 10 ans avant la date index.

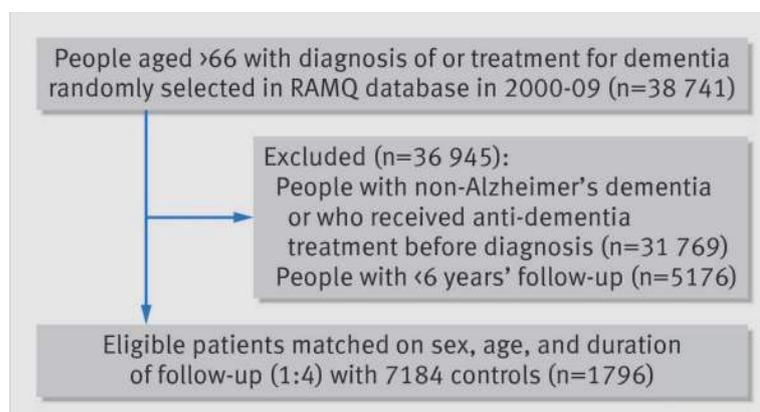


Fig 4 : Schéma de sélection des cas (Billioti de Gage et coll., 2014)

Les contrôles, quant à eux, ont été sélectionnés parmi 86 259 personnes ne répondant pas à ces conditions.

Au moment du premier diagnostic, chaque cas a été apparié à quatre contrôles en fonction de son âge (70-74 ans, 75-79 ans, 80-84 ans ou 85 ans et plus), de son sexe et de la durée de son suivi (6, 7, 8, 9 ou 10 ans).

Pour éviter le biais de causalité inverse, les participants devaient avoir reçu un traitement au BZD initié depuis au moins 5 ans avant le date index. Dans ce cas, les chercheurs considèrent que la prescription de BZD n'aura pas été motivée par les prodromes de la maladie d'Alzheimer (à savoir l'anxiété, l'insomnie et les troubles dépressifs).

Les BZD reprises dans l'étude sont celles enregistrées dans la base de données de la RAMQ. L'exposition aux BZD repose sur trois critères :

- Au moins une déclaration d'utilisation de BZD pendant 5 à 10 ans avant la date index. Lorsqu'un traitement a été initié moins de 5 ans avant cette date, il n'est pas pris en compte car il pourrait être à l'origine d'un biais de causalité inverse.
- La dose cumulée tenant compte à la fois de la durée du traitement et de la dose quotidienne déterminée. Cette dose cumulée est convertie en nombre de doses quotidiennes prescrites (PDD) correspondant à une moyenne d'exposition par jour :

1-90 PDD → exposition pendant moins de 3 mois

91-180 PDD → exposition pendant 3 à 6 mois

plus de 180 PDD → exposition pendant plus de 6 mois (utilisation à long terme des BZD)

- Le temps de demi-vie d'élimination des BZD : faible demi-vie (<20h) ou longue demi-vie (>20h). Si plusieurs BZD étaient utilisées par une personne, seule la BZD avec la demi-vie la plus longue a été considérée.

Cette association a été évaluée en utilisant une analyse logistique de régression multivariable dans laquelle le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est la variable dépendante et l'utilisation de BZD la principale variable indépendante. Ce modèle a été ajusté selon quatre co-variables : les risques cardiovasculaires, l'anxiété, la dépression et l'insomnie.

En plus des recherches d'une relation de cause à effet, une analyse de sensibilité a été effectuée. Pour cela, les chercheurs ont allongé la période d'exposition aux BZD d'un an, c'est-à-dire une période de 6 à 10 ans avant la date index. Cela a permis de tenir compte du délai possible entre l'apparition de la maladie d'Alzheimer et l'enregistrement des données dans la RAMQ.

### 3.1.2 Résultats

Au cours de la période d'étude, 894 cas (49,8%) et 2873 témoins (40,0%) ont déjà utilisé une BZD. Le traitement était toujours présent lors du diagnostic de la maladie chez 64,8% des cas et 60,6% des témoins.

L'utilisation de BZD, quelle que soit la durée de la prise, était significativement associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer (OR de 1,51, intervalle de confiance à 95% (IC95%) de 1,36 à 1,69).

Cette étude a démontré que le risque augmente avec l'exposition et que la prise de BZD pendant une longue durée (plus de 180 PDD) est significativement plus fréquente chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (32,9%) que chez les témoins (21,8%) (OR de 1,84 (IC95% 1,62 à 2,08)).

Les co-variables n'ont pas provoqué d'interaction significative et des ajustements supplémentaires selon ces co-variables n'ont pas modifié les résultats.

	No (%) of cases (n=1796)	No (%) of controls (n=7184)	Univariable odds ratio (95% CI)*	Multivariable odds ratio (95% CI)	
				Model 1*†	Model 2*‡
<b>Benzodiazepine ever use:</b>					
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	1.00	1.00	1.00
Users	894 (49.8)	2873 (40.0)	1.52 (1.37 to 1.69)	1.51 (1.36 to 1.69)	1.43 (1.28 to 1.60)
<b>Benzodiazepine density exposure (No of prescribed daily doses):</b>					
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	1.00	1.00	1.00
1-90	234 (13.0)	1051 (14.6)	1.08 (0.92 to 1.27)	1.09 (0.92 to 1.28)	1.05 (0.89 to 1.24)
91-180	70 (3.9)	257 (3.6)	1.33 (1.01 to 1.75)	1.32 (1.01 to 1.74)	1.28 (0.97 to 1.69)
>180	590 (32.9)	1565 (21.8)	1.85 (1.63 to 2.09)	1.84 (1.62 to 2.08)	1.74 (1.53 to 1.98)
<b>Benzodiazepine elimination half life:</b>					
Non-users	902 (50.2)	4311 (60.0)	1.00	1.00	1.00
Short half life (<20 h)	585 (32.6)	1996 (27.8)	1.43 (1.27 to 1.61)	1.43 (1.27 to 1.61)	1.37 (1.21 to 1.55)
Long half life (≥20 h)	309 (17.2)	877 (12.2)	1.72 (1.48 to 1.99)	1.70 (1.46 to 1.98)	1.59 (1.36 to 1.85)
*Matched for age, sex, and follow-up length.					
†Adjusted for high blood pressure (diagnosis or treatment), myocardial infarction (diagnosis), stroke (diagnosis), platelet inhibitors or oral anticoagulant treatment, diabetes mellitus (diagnosis or treatment), hypercholesterolaemia (diagnosis or treatment), comorbidity (diagnosis).					
‡Further adjusted for anxiety, depression, and insomnia diagnosis.					

Fig 5 : Tableau de résultats de l'étude (Billioti de Gage et coll., 2014)

Concernant les résultats de l'analyse de sensibilité, l'association entre les BZD et la maladie d'Alzheimer est similaire à celle observée lors de l'analyse principale quelle que soit l'exposition. Les chercheurs ont obtenu un OR ajusté lors d'une exposition de plus de six mois de 1,79 (IC95% de 1,58 à 2,04). Encore une fois, un ajustement supplémentaire sur l'anxiété, la dépression et l'insomnie n'a pas changé la conclusion.

### 3.1.3 Discussion

Cette étude comptant 8980 individus a permis de montrer que le risque de développer la maladie d'Alzheimer est augmenté lors de l'utilisation de BZD par le passé. Le risque augmente avec la durée de l'exposition et avec la demi-vie de la molécule. Un ajustement supplémentaire sur les symptômes considérés comme des prodromes potentiels de la démence, tels que la dépression, l'anxiété ou les troubles du sommeil, n'a pas significativement modifié les résultats.

Cette étude a été conçue spécialement pour réduire le risque de biais de causalité inverse et pour fournir des arguments supplémentaires en faveur d'un lien entre l'utilisation de BZD et la maladie d'Alzheimer comme une relation dose-effet.

Comme dit précédemment, pour éviter ce biais de causalité inverse, les chercheurs ont inclus dans l'étude uniquement les personnes traitées par des BZD depuis plus de cinq ans (6 ans dans l'analyse de sensibilité) avant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Pendant cette période, il est moins susceptible que les BZD aient été administrées pour traiter les prodromes de la maladie d'Alzheimer.

Une deuxième valeur ajoutée de cette étude est l'exploration d'une possible relation dose-effet. Ceci est indispensable pour établir un lien robuste entre l'utilisation de BZD et le risque de développer la maladie d'Alzheimer. En effet, il a été démontré que le risque de développer la maladie d'Alzheimer ne diffère pas entre les cas exposés à la dose la plus basse (moins de 90 PDD) et les témoins non exposés aux BZD mais augmente de plus en plus au fur et à mesure de l'augmentation de la durée d'exposition.

Finalement, cette étude s'est basée sur une population représentative des personnes âgées du Québec, ce qui permet de tirer des conclusions généralisables.

Outre ses points forts, cette étude a également des limites.

Premièrement, les cas ont été déterminés en reposant sur les diagnostics enregistrés dans les bases de données de la RAMQ. Une mauvaise classification est possible, même si les diagnostics ont toujours été posés par un médecin (généraliste, neurologue, médecin interne ou gériatre). Cependant, le diagnostic repose sur l'utilisation répétée d'outils validés. Une mauvaise classification des diagnostics est donc peu susceptible d'être une préoccupation majeure pour cette étude. En effet, dans le régime public d'assurance-médicament du Québec, les traitements par les inhibiteurs des cholinestérases ou par la mémantine sont remboursés seulement pour les patients ayant un score MMSE entre 10 et 26 à l'initiation et le maintien du remboursement après six mois de traitement exige à la fois l'absence d'une aggravation de la maladie et l'amélioration d'au moins une fonction cognitive. Ces critères sont remplis par 72% des participants de l'étude atteints de maladie d'Alzheimer. De plus, l'erreur de classification de certains témoins comme «cas» et de certains cas dans le groupe «contrôle» réduirait la différence d'exposition entre les deux groupes et rendrait les estimations plus tempérées.

Ensuite, il pourrait y avoir un délai entre la date effective d'apparition de la maladie d'Alzheimer et la date index. Néanmoins, il a été montré que repousser la date index d'un an dans l'analyse de sensibilité n'a pas altéré les résultats. Les chercheurs n'ont également pas pu s'assurer que les dates d'enregistrement de consommation des BZD correspondaient aux dates exactes. Mais, l'excès de risque constaté dans cette étude ne concernait que les traitements à long terme nécessitant des prescriptions multiples. Dans ce cas, les utilisations prolongées observées correspondraient aux expositions réelles.

La base de données de la RAMQ ne contient aucune information sur le statut socio-économique, le niveau d'éducation, les habitudes tabagiques ou la consommation d'alcool des personnes. Le tabagisme et la consommation d'alcool sont connus pour être associés à une utilisation plus fréquente de BZD mais ne sont pas associés à un risque accru de maladie d'Alzheimer. Il a également été démontré que les niveaux socio-économiques et éducatifs sont inversement corrélés avec le risque de présenter une démence et, par conséquent, un manque d'ajustement pour ces facteurs pourrait entraîner un biais. Leur association avec l'utilisation de BZD, cependant, reste peu claire.

Pour terminer, nous ne pouvons pas exclure des hypothèses alternatives. Par exemple, l'anxiété et les troubles du sommeil, deux des principales indications des BZD, pourraient être associés à des lésions A $\beta$  précoces du cerveau et l'anxiété persistante en milieu de vie pourrait être associée à un risque accru de démence chez les personnes âgées. Dans ce cas, les BZD ne seraient pas la cause de la maladie mais plutôt les médicaments de choix pour soigner des états qui mèneraient au développement de cette pathologie.

### 3.1.4. Conclusion

Lors de cette étude, les chercheurs ont démontré la présence d'une association statistiquement significative entre la prise de BZD pendant une longue période (plus de six mois) et le développement de la maladie d'Alzheimer. En effet, 32,9% des cas ont consommé des BZD de manière prolongée contre 21,8% des témoins. Pour s'assurer que les BZD n'étaient pas initiées pour traiter les prodromes de la maladie d'Alzheimer, les chercheurs ont inclus uniquement des personnes qui ont consommé des BZD au moins cinq ans avant le diagnostic de la maladie.

## 3.2. ÉTUDE CLINIQUE DE PATRICK IMFELD ET COLL. (2015)

### 3.2.1. Méthode

Il s'agit d'une étude cas-témoins dont le but est d'explorer l'association entre l'utilisation des BZD et le risque de développer la maladie d'Alzheimer ou une démence vasculaire tout en contrôlant le biais de causalité inverse.

Pour cela, les chercheurs se sont basés sur des données provenant de la Clinical Practice Research Datalink (CPRD), une base de données importante du Royaume-Uni. Le CPRD englobe environ 10 millions de dossiers médicaux informatisés qui comportent des données démographiques de patients, les diagnostics et les prescriptions de médicaments, ainsi que certaines informations sur le mode de vie et les caractéristiques personnelles des patients. Les informations du CPRD concernant l'exposition aux médicaments et les diagnostics ont été validées à plusieurs reprises et se sont avérées être de haute qualité.

Pour entrer dans l'étude, les cas devaient être âgés de 65 ans ou plus et avoir reçu soit un premier diagnostic de maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire entre janvier 1998 et juillet 2013, soit une prescription pour un médicament spécifique du traitement de la maladie d'Alzheimer. Cette date de premier diagnostic ou de première prescription est appelée «date de diagnostic».

Chaque cas a été associé au hasard à un témoin n'ayant aucune démence et aucun traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer avant la date de diagnostic. Les témoins ont été appariés aux cas selon plusieurs co-variables, à savoir l'âge (même année de naissance), le sexe, le calendrier (les témoins recevaient la date de diagnostic des cas correspondants), la pratique générale et le nombre d'années d'enregistrement dans la base de données avant la date de diagnostic. D'autres co-variables ont également été ajustées : le BMI, l'usage du tabac, la dépression et autres facteurs de confusion potentiels comme l'hypertension artérielle, le diabète sucré, la dyslipidémie, la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque, ainsi que l'utilisation d'antihypertenseurs, de statines, d'inhibiteurs d'agrégation plaquettaire ou d'anticoagulants.

Les critères d'exclusion appliqués aux cas et aux témoins sont les suivants :

- Moins de trois ans d'antécédents dans la base de données avant la date de diagnostic.
- Le SIDA, l'alcoolisme, la toxicomanie, la sclérose en plaques, le motoneurone ou le syndrome de Down.

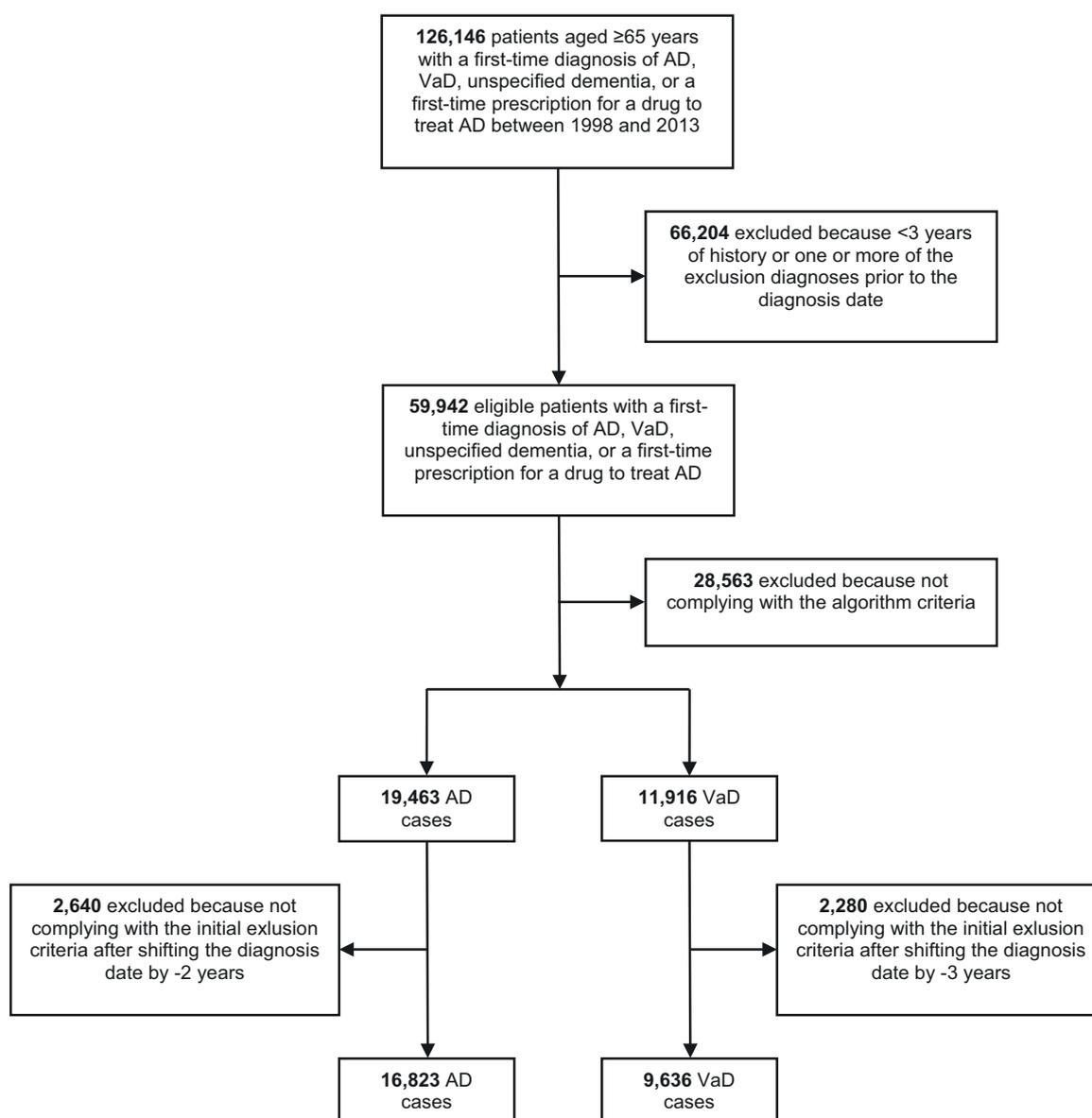


Fig 6 : Schéma de sélection des cas de l'étude [Imfeld et coll., 2015]

Pour éviter le biais de causalité, les chercheurs ont défini une période d'induction pendant laquelle les prescriptions de BZD auraient pu être motivées par les prodromes de la maladie (l'anxiété et l'insomnie) en déplaçant la date de diagnostic de deux ans pour la maladie d'Alzheimer et de trois ans pour les démences vasculaires. Cette date de diagnostic décalée est appelée «date index».

Les cas et les témoins ont également été classés comme utilisateurs ou non-utilisateurs de BZD ou de molécules apparentées aux BZD (zolpidem, zopiclone, zaleplon). Les utilisateurs sont ceux ayant reçu au moins une prescription pour un de ces médicaments avant la date index et sont divisés en fonction du nombre de prescriptions délivrées avant la date index (1-9 prescriptions, 10-29 prescriptions, 30-59 prescriptions, 60-99 prescriptions, 100-149 prescriptions, 150 prescriptions ou plus). Le nombre d'ordonnances sert d'indicateur de la durée d'exposition (une prescription couvre, en moyenne, 28 jours).

Les chercheurs se sont également intéressés au fait que les utilisateurs pouvaient avoir été exposés à un seul ou plusieurs types de BZD et à la demi-vie de ces BZD.

### 3.2.2. Résultats

Cette étude comporte 16 823 cas atteints de maladie d'Alzheimer, 9636 cas avec une démence vasculaire et un nombre correspondant de témoins. L'âge moyen des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer est de 78,8 ans ( $\pm 6,3$ ).

4878 cas atteints de maladie d'Alzheimer (29,0%) contre 4794 témoins correspondants (28,5%) ont consommé des BZD avant la date index. Le temps d'observation médian [intervalle interquartile] entre la première prescription de BZD et la date index est de 8,0 ans [3,0-12,5] pour les cas et de 7,9 ans [3,2-12,6] pour les témoins.

L'utilisation de BZD n'est pas associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer par rapport à la non-utilisation (OR ajusté de 0,95 [IC95% 0,90-1,00]). De plus, les consommateurs à long terme de BZD ont présenté un risque relatif plus faible de développer la maladie d'Alzheimer que les non-utilisateurs. Ce résultat est plus prononcé chez les patients avec un nombre de prescriptions supérieur ou égal à 150 (OR ajusté de 0,69 [IC95% 0,57-0,85]).

Nous avons également observé une diminution du risque relatif de maladie d'Alzheimer chez les consommateurs à long terme de BZD à longue, moyenne ou courte durée d'action. En effet, concernant les BZD de longue durée d'action, les OR ajustés sont de 0,53 [IC95% 0,30-0,95] pour les patients avec 100-149 prescriptions et de 0,70 [IC95% 0,37-1,30] pour les patients avec un nombre de prescriptions supérieur ou égal à 150. Les OR ajustés pour les utilisateurs de BZD à durée d'action courte ou intermédiaire sont respectivement de 0,91 [IC95% 0,69-1,21] et de 0,70 [IC95% 0,48-1,01]. Concernant les BZD à durée d'action ultra-courte, le nombre de consommateurs à long terme n'est pas suffisant pour permettre de calculer des OR ajustés.

Alzheimer's disease				
	Cases [n (%)] (n = 16,823)	Controls [n (%)] (N = 16,823)	Unadjusted [OR (95 % CI)]	Adjusted <sup>a</sup> [OR (95 % CI)]
<b>Benzodiazepine use</b>				
No use	11,945 (71.0)	12,029 (71.5)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Ever use	4878 (29.0)	4794 (28.5)	1.03 (0.98–1.08)	0.95 (0.90–1.00)
<b>Benzodiazepine use by number of prescriptions</b>				
No use	11,945 (71.0)	12,029 (71.5)	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
1–9	3063 (18.2)	2914 (17.3)	1.06 (1.00–1.13)	0.99 (0.94–1.06)
10–29	607 (3.6)	621 (3.7)	0.99 (0.88–1.11)	0.90 (0.80–1.01)
30–59	412 (2.5)	421 (2.5)	0.98 (0.85–1.13)	0.90 (0.78–1.04)
60–99	380 (2.3)	331 (2.0)	1.16 (1.00–1.35)	1.06 (0.91–1.23)
100–149	239 (1.4)	274 (1.6)	0.88 (0.74–1.05)	0.79 (0.66–0.94)
≥150	177 (1.1)	233 (1.4)	0.77 (0.63–0.94)	0.69 (0.57–0.85)

OR odds ratio, CI confidence interval

<sup>a</sup> Adjusted for body mass index, smoking status, and depression

Fig 7 : Tableau de résultats de l'étude (Imfeld et coll., 2015)

### 3.2.3. Discussion

Cette étude cas-témoins n'a, par conséquent, pas démontré une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer lors de la prise de BZD après avoir pris en considération la période d'induction.

Elle comporte plusieurs points forts. Tout d'abord, la base de données utilisée est large, bien établie, de haute qualité et complète. De plus, l'étude a été approuvée par un comité consultatif scientifique indépendant.

Ensuite, la population incluse dans l'étude comporte un grand nombre de patients atteints de démence représentatifs de la population du Royaume-Uni (tant au niveau de l'âge, qu'au niveau du sexe, de la répartition géographique et du taux de renouvellement annuel). Cela permet d'analyser l'association entre l'utilisation des BZD et le risque de maladie d'Alzheimer avec un pouvoir statistique important et de tirer des conclusions généralisables.

Une autre force de cette étude est le fait que les chercheurs ont tenu compte du biais de causalité inverse en déterminant une période d'induction qui paraît assez longue. Il a donc été possible d'évaluer de manière approfondie l'effet d'une utilisation longue de BZD sur le risque de la maladie d'Alzheimer.

Cependant, nous pouvons également retrouver certaines limites dans cette étude. Premièrement, la possibilité de certaines erreurs de classification des cas ne peut pas être exclue car les diagnostics des sous-types de démence ne peuvent pas tous se faire avec précision. Cependant, les chercheurs ont tenté de diminuer le risque de mauvaise classification en utilisant un algorithme validé.

Finalement, les chercheurs n'ont pas été capables de contrôler certains facteurs confondants

comme le niveau d'éducation, l'état civil ou le statut socio-économique des participants car ils ne sont pas systématiquement enregistrés dans le CPRD. Néanmoins, les chercheurs ont fait correspondre à chacun des cas un contrôle ce qui permet de pouvoir contrôler un minimum le statut socio-économique.

### 3.2.4. Conclusion

Cette étude cas-témoins n'a donc pas démontré la présence d'une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer lors de la prise de BZD après avoir pris en considération une période d'induction pour s'assurer que les BZD n'aient pas été prescrites en vue de traiter les prodromes de la maladie d'Alzheimer. De plus, cette pathologie semble moins se développer chez les patients avec une utilisation à long terme de BZD. En effet, l'OR ajusté obtenu pour les patients avec un nombre de prescriptions supérieur ou égal à 150 est de 0,69 (IC95% 0,57-0,85).

## 3.3. ÉTUDE CLINIQUE DE SHELLY L GRAY ET COLL. (2016)

### 3.3.1. Méthode

Il s'agit d'une étude longitudinale basée sur une étude de cohorte prospective menée au sein du Groupe Santé, un système intégré de délivrance de soins de santé dans le nord-ouest des États-Unis. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'association entre l'utilisation cumulée de BZD et le risque de démence et de déclin cognitif. Pour cela, les chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une exposition importante s'accumulant sur une longue période (par utilisation intermittente ou prolongée) serait associée à un risque accru de démence. La fenêtre d'exposition choisie par les chercheurs est, dès lors, de 10 ans.

L'analyse de la démence est menée sur 3434 personnes âgées de 65 ans ou plus n'ayant aucune démence lors de leur entrée dans l'étude. Ces participants ont été choisis au hasard parmi les membres du Groupe Santé de la région de Seattle (suivi par ce système depuis au minimum 10 ans). Deux séries de recrutements ont été réalisées : la première entre 1994 et 1996 et la deuxième entre 2000 et 2003. Ensuite, à partir de 2004, les participants ont été inscrits de manière continue pour remplacer les personnes décédées, celles ayant développé une démence ou celles ayant abandonné l'étude.

Des évaluations ont été réalisées sur les participants à leur entrée dans l'étude et tous les deux ans pendant la durée de leur suivi afin de déterminer leur fonction

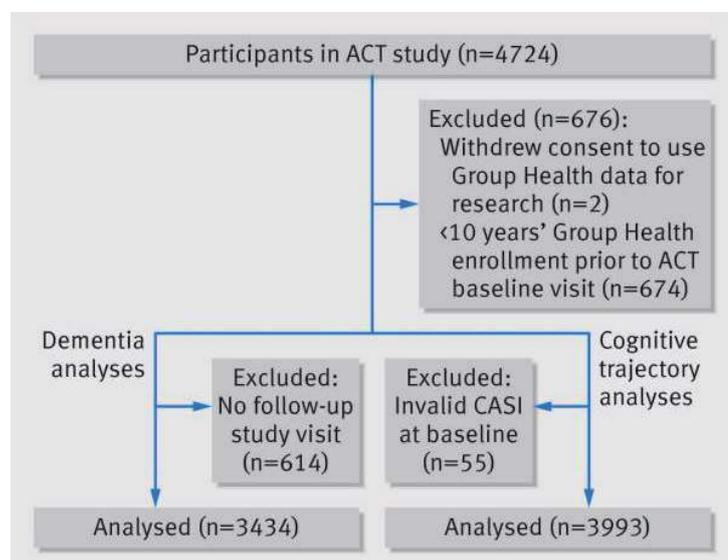


Fig 8 : Schéma de sélection des cas (Gray et coll., 2016)

cognitive et de recueillir des informations sur les co-variables (les caractéristiques démographiques, les antécédents médicaux, les comportements liés à la santé et l'état de santé des participants).

Lors de ces visites, les chercheurs ont utilisé l'instrument de dépistage des capacités cognitives (CASI) caractérisé par un score allant de 0 à 100. Plus le score est élevé, plus les performances cognitives de la personne sont bonnes. Les participants ayant un score inférieur ou égal à 85 ont ensuite subi une évaluation standardisée (comprenant un examen physique, un examen neurologique et des tests neuropsychologiques) permettant de mettre en évidence une démence. Les résultats, ainsi que les données cliniques provenant des dossiers médicaux des participants, ont, par la suite, été examinés lors d'une conférence de consensus multidisciplinaire regroupant le médecin examinateur, un neuropsychologue, un autre médecin de l'étude et l'infirmier de l'étude. Lorsqu'un nouveau diagnostic de démence était posé, un examen de suivi supplémentaire a été réalisé pour confirmer ce diagnostic.

Dans cette étude, les informations concernant l'exposition aux BZD et aux autres médicaments apparentés (zopiclone, zolpidem et eszopiclone) proviennent des pharmacies du Groupe Santé. Elles reprennent le nom du médicament, la force, la voie d'administration, la date de dispensation et le nombre de médicaments dispensés.

Pour rendre quantifiable l'exposition aux BZD, les chercheurs ont calculé plusieurs données :

- la *dose totale de BZD prescrites* en multipliant la force du médicament avec le nombre de tablettes dispensées au patient,
- la *dose standard journalière (SDD)* en divisant la dose totale par la dose minimale efficace recommandée par jour chez les personnes âgées,
- la *dose journalière standard totale (TSDD)* par addition des SDD de chaque ordonnance pour une BZD prescrite pendant la fenêtre d'exposition de cette étude (à savoir, 10 ans),
- la *TSDD distribuée sur une fenêtre de 10 ans* (une mesure variant dans le temps) après avoir exclu les dispensations de BZD faites durant l'année la plus récente car elles auraient pu être motivées par les symptômes prodromiques de la démence.

Au cours du suivi, l'exposition cumulée pour tous les participants à risque a été recalculée en additionnant l'ensemble des BZD utilisées au cours des 10 dernières années (après exclusion de l'année la plus récente). Les chercheurs ont classé l'exposition cumulée de la sorte : 1-30 TSDD, 31-120 TSDD,  $\geq 121$  TSDD.

### 3.3.2. Résultats

L'âge médian des participants est de 74,4 ans. 74,91% sont de race blanche, 60% sont des femmes et 66% ont une éducation collégiale. Dans l'ensemble, 30% des personnes ont déjà reçu au moins une prescription de BZD au cours des 10 années précédant l'entrée dans l'étude, 3% d'entre elles ont utilisé une BZD dans les 6 derniers mois. Les participants avec une utilisation plus importante sont plus susceptibles d'être des femmes, d'auto-évaluer leur santé comme passable ou mauvaise, de développer des symptômes de dépression et d'avoir un plus grand nombre de comorbidités (telles que l'hypertension, les thromboses et les maladies cardiaques) que les non-utilisateurs.

Les BZD les plus utilisées (correspondant à 83% de l'exposition) sont les suivantes : temazepam, diazepam, clonazepam, triazolam et lorazepam. Chez les personnes avec l'utilisation la plus élevée ( $\geq 121$  TSDD), le niveau médian d'utilisation est de 375 TSDD, ce qui correspond à une utilisation quotidienne pendant un peu plus d'un an.

La moyenne du suivi des participants est de 7,3 ans (25 019 personnes-années). Pendant ce temps, 797 participants ont développé une démence incidente, dont 637 la maladie d'Alzheimer.

Aucune association n'a été trouvée entre le plus haut niveau d'utilisation de BZD ( $\geq 121$  TSDD) et le développement de la maladie d'Alzheimer (OR 0,95 (IC95% 0,71 à 1,27)) par rapport aux non-utilisateurs. Un risque accru de développer cette pathologie a, cependant, été observé en cas de faible utilisation de BZD (OR 1,27 (IC95% 1,03-1,57)).

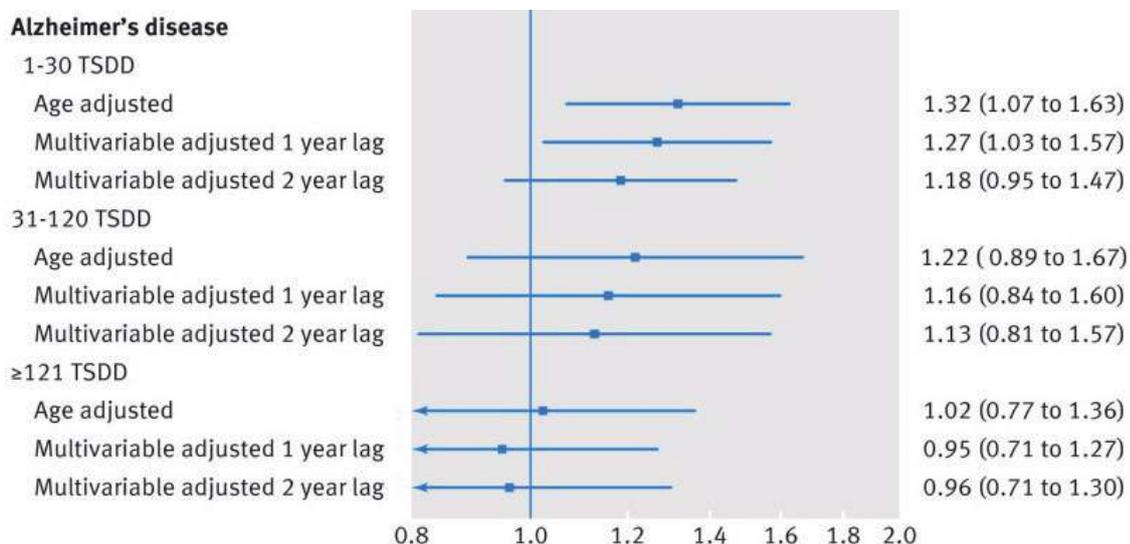


Fig 9 : OR pour chaque niveau d'utilisation des BZD (Gray et coll., 2016)

La figure 10 ci-dessous montre les résultats d'analyse supplémentaire qui modélise l'exposition aux BZD en tant que variable continue. Cette courbe montre les rapports de risque estimés à chaque niveau d'exposition par rapport à un groupe de référence sans exposition cumulée (0 TSDD). Nous pouvons, dès lors, remarquer que l'utilisation de BZD n'est pas significativement associée à la maladie d'Alzheimer, quel que soit le niveau d'exposition.

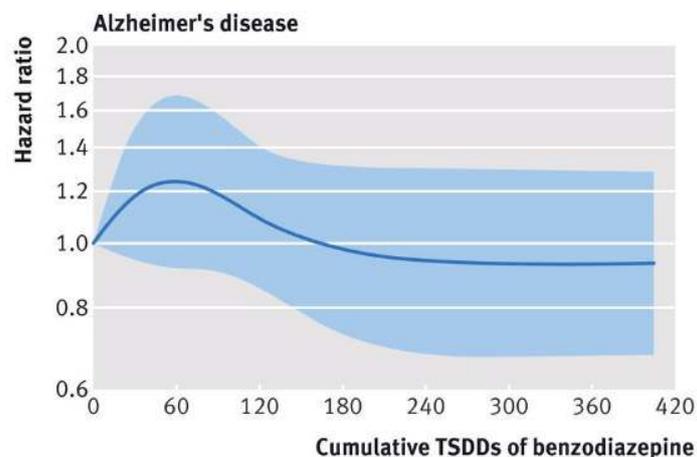


Fig 10 : Association entre l'utilisation cumulée de BZD et le risque de maladie d'Alzheimer (Gray et coll., 2016)

Lorsque les chercheurs ont prolongé le délai à deux ans, l'association entre le plus bas niveau d'utilisation de BZD et le développement de la maladie d'Alzheimer n'a plus été statistiquement significative. L'ajustement pour les symptômes dépressifs en tant que co-variable variant dans le temps ou pour la comorbidité globale n'a pas modifié les estimations de manière appréciable. Dans l'analyse post-hoc avec un décalage de cinq ans, les chercheurs ont continué à ne trouver aucune association entre l'utilisation cumulée de BZD et la maladie d'Alzheimer.

### 3.3.3. Discussion

Dans cette étude, aucune association n'a pu être prouvée entre le plus haut niveau d'utilisation des BZD et la maladie d'Alzheimer. Contrairement aux attentes, les chercheurs ont mis en évidence un petit risque accru de maladie d'Alzheimer chez les personnes ayant une utilisation faible. Ce faible risque accru observé avec une faible utilisation pourrait représenter un traitement des symptômes prodromiques. Selon cette étude, il est également possible que les personnes atteintes de démence prodromique, même des années avant le diagnostic, soient plus sensibles aux événements cognitifs aigus induits par la BZD. Ceci entraînerait l'arrêt et l'évitement du traitement, menant à des niveaux d'utilisation faibles.

Cette étude comporte plusieurs forces. Parmi ces forces, nous pouvons retrouver un échantillonnage basé sur une large communauté, un suivi moyen de plus de sept ans, une évaluation prospective rigoureuse de la démence et de la maladie d'Alzheimer et la capacité d'examiner le déclin cognitif et la démence sur la même cohorte.

De plus, pour entrer dans l'étude, les participants devaient avoir consommé des BZD depuis au

moins 10 ans. Cette fenêtre correspond à la plus longue utilisée dans les études et a permis d'éviter le biais de causalité inverse. Cependant, les personnes ayant utilisé de manière importante les BZD comportent des profils d'exposition hétérogènes (un mélange d'utilisateurs chroniques et intermittents).

Pour terminer, les chercheurs ont obtenu des informations concernant certaines co-variables (l'activité physique, l'évaluation universelle et normalisée de la dépression) directement auprès des participants. Ces informations ne sont que peu mesurées dans les données administratives.

Néanmoins, aucune donnée sur ces caractéristiques n'est disponible avant l'inscription dans l'étude et, dans certains cas, les co-variables sont évaluées après le début de l'exposition aux BZD. Cela pourrait être la cause d'un sur-ajustement. De plus, pour plusieurs des co-variables (l'hypertension, le diabète et les maladies coronariennes), aucune preuve n'est disponible permettant de suggérer qu'elles pourraient être la conséquence d'une utilisation de BZD et non la cause.

Une autre limite de cette étude serait que peu de participants ont consommé de manière importante des BZD. Il est également possible de retrouver, dans le groupe des non-utilisateurs, des personnes ayant déjà consommé une BZD mais qui ont eu des effets indésirables cognitifs aigus à cause d'une atteinte préclinique de démence empêchant ainsi une utilisation importante. D'autres études, comme celle menée par Sophie Billioti de Gage et ses collaborateurs en 2014 détaillée ci-dessus, tiennent compte de cette limite, ce qui permet d'éviter ce biais potentiel.

Les chercheurs ont également été incapables d'exclure la possibilité d'un développement de la maladie à un plus jeune âge chez les utilisateurs les plus sensibles dans la population source. Ces participants seraient normalement inadmissibles dans l'étude. Cette limite mènerait à un biais qui pourrait être la cause d'une conclusion en faveur d'une non-association.

De plus, nous pouvons relever le fait que les chercheurs n'ont pas tenu compte de l'anxiété ni de l'insomnie en tant que facteurs de risque et qu'ils n'ont pas pu déterminer si l'arrêt du traitement aux BZD par les prescripteurs s'est fait suite à un changement cognitif de la personne. Cela pourrait limiter l'association entre l'utilisation des BZD et l'évolution cognitive.

Pour terminer, les résultats de cette étude pourraient ne pas être généralisables à d'autres populations car la plupart des participants sont blancs et relativement bien éduqués.

### **3.3.4. Conclusion**

Dans cette étude, aucune association n'a pu être mise en évidence entre le plus haut niveau d'utilisation de BZD et le développement de la maladie d'Alzheimer. En effet, l'OR obtenu pour un taux de TSDD supérieur ou égal à 121 est de 0,95 (IC95% 0,71 à 1,27). De plus, cette étude, tout comme les deux précédentes, a tenu compte du biais de causalité inverse car seul les consommateurs de BZD depuis au minimum 10 ans ont pu entrer dans l'étude.

## 4. DISCUSSION

La prise de BZD et la maladie d'Alzheimer sont des préoccupations de santé publique. La possibilité d'une association entre les deux est une question qui se pose depuis quelques années dans la communauté scientifique. C'est pourquoi les chercheurs mettent en place des études qui permettront d'élargir les connaissances à ce sujet.

Cette question commence également à se faire connaître auprès des patients qui viennent dès lors consulter leur pharmacien d'officine pour en savoir plus. L'inquiétude et le questionnement sont à l'ordre du jour dans les officines. Ce problème devient réel et il est important de pouvoir apporter la meilleure réponse possible à la question : «La prise de BZD pendant une longue période augmente-t-elle le risque de développer la maladie d'Alzheimer?»

Après l'analyse de trois études récentes, nous pouvons constater qu'aucune réponse unique et précise n'est connue à ce jour. En effet, ces études apportent toutes trois une conclusion totalement différente. La première étude menée par Sophie Billioti de Gage et ses collaborateurs démontre la présence d'une augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer lors d'une consommation de BZD de plus de six mois (Billioti de Gage et coll., 2014). Quant aux deux dernières études détaillées dans ce mémoire, aucune association n'a pu être mise en évidence entre la prise prolongée de BZD et la maladie d'Alzheimer (Imfeld et coll., 2015; Gray et coll., 2016). Un effet protecteur des BZD a même été conclu dans la deuxième étude réalisée par Patrick Imfeld et ses collaborateurs car une légère diminution du risque relatif a été observée après une longue période de consommation (Imfeld et coll., 2015).

Cependant, pour pouvoir considérer les BZD comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, il faut que ces médicaments soient administrés avant le début de la pathologie. Or, la prise de BZD peut être motivée par l'apparition des prodromes de la maladie d'Alzheimer. En effet, au commencement de cette pathologie, certains symptômes peu spécifiques et qui sont habituellement traités par des BZD peuvent apparaître. Il est, dès lors, important que les chercheurs contrôlent ce biais de causalité inverse qui pourrait mener à des conclusions faussées dans le sens d'une association alors que les BZD sont, chez ces patients, administrées après le début de la maladie qui ne sera diagnostiquée que plus tard.

Ces trois études ont pris en compte ce biais de causalité inverse en imposant l'inclusion de personnes ayant consommé des BZD plusieurs années avant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (5 ans pour l'étude de Sophie Billioti de Gage et ses collaborateurs, 2 ans pour l'étude menée par Patrick Imfeld et ses collaborateurs et 10 ans pour l'étude de Shelly L Gray et ses collaborateurs).

Malgré ce point commun, les résultats sont très opposés d'une étude à l'autre. Cela peut s'expliquer par la présence de facteurs d'inclusion différents, l'absence de certitude dans le diagnostic de la démence, des informations provenant de bases de données variables d'une étude à l'autre, l'utilisa-

tion de tests diagnostics différents... Il n'est, dès lors, pas possible de pouvoir comparer les résultats des différentes études.

De plus, les facteurs d'inclusion sont des facteurs diagnostics car ils reposent sur la prise de médicaments spécifiques du traitement de la maladie d'Alzheimer, sur le score MMSE ou autres tests cognitifs... Or le diagnostic de la maladie d'Alzheimer n'est pas précis à 100% car il n'existe pas de marqueur biologique sensible et spécifique. Si un marqueur biologique ayant une spécificité et sensibilité de 100% existait, il serait possible d'assurer un diagnostic certain de la maladie d'Alzheimer.

Ensuite, nous pourrions nous demander si la durée de la phase d'induction utilisée dans les études est suffisamment longue. En effet, les chercheurs ont montré que les lésions responsables de la maladie d'Alzheimer sont présentes plus de 10-15 ans avant l'apparition des premiers symptômes (Fortina et Krolak-Salmon, 2010). Il existe donc une phase prodromale de la maladie très longue qui peut mener à des biais dans les études et être la cause des résultats si différents même si ces études comportent un échantillonnage important.

À ce jour, il nous est donc impossible d'assurer que les BZD augmentent de manière importante le risque de la maladie d'Alzheimer. Ces trois études ne permettent pas de se positionner clairement, ni d'affirmer que les BZD peuvent être considérées comme un facteur de risque de cette démence. Cependant, si une véritable association existait, il nous semblerait que dans la première étude, la seule démontrant une augmentation du risque, la différence entre les cas (32,9%) et les témoins (21,8%) devrait être plus flagrante. En effet, même si cette différence est statistiquement significative, elle reste minime.

Pour pouvoir répondre à cette question de manière sûre et précise, il faudrait mettre en place des études se ressemblant davantage tant au niveau des critères d'inclusion que des bases de données qui fournissent l'information... À l'avenir, si les chercheurs continuent à soutenir l'hypothèse selon laquelle les BZD sont un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, il faudrait, par exemple, qu'ils se tournent vers des modèles animaux pour pouvoir identifier un mécanisme biologique probable qui expliquerait cette association. Ainsi, une étude plus approfondie sur la causalité permettra d'élargir les connaissances.

Étant donné qu'aucun lien n'a pu être démontré, nous pourrions dans les années futures nous intéresser à une autre question qui commence à être au centre des débats scientifiques : «Les patients atteints de maladie d'Alzheimer réagissent-ils de la même façon aux BZD que les sujets sains?»

Depuis peu, les scientifiques tentent de démontrer que les BZD seraient moins inhibitrices chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et seraient donc moins efficaces. Aucun mécanisme n'est connu actuellement. Cependant, une perturbation de la transmission GABAergique semble être présente chez ces patients. Récemment, une étude prouvant ce phénomène a été publiée (Doshina et coll., 2017).

La cognition et l'apprentissage sont régulés par un équilibre fin entre la neurotransmission GABAergique inhibitrice et la neurotransmission glutamatergique excitatrice. Depuis longtemps, les chercheurs attribuent à la maladie d'Alzheimer un déséquilibre provoqué par une augmentation de la neurotransmission excitatrice. À présent, les chercheurs se demandent si ce déséquilibre ne serait pas causé par une diminution de la neurotransmission inhibitrice (Doshina et coll., 2017).

Dans l'étude réalisée par Doshiba et ses collaborateurs, il a été démontré que les patients atteints de maladie d'Alzheimer ont moins de co-transporteurs neuronaux  $K^+/Cl^-$  (KCC2) responsables de l'efflux des ions chlorures. Il y aurait ainsi une augmentation de la concentration en ions chlorures dans le neurone. Suite à ça, l'effet hyperpolarisant des BZD serait moins prononcé étant donné que l'entrée des ions chlorures dépend de leur gradient de concentration (Doshina et coll., 2017).

À l'avenir, même si les études ne permettent pas de prouver que les BZD doivent être considérées comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, il serait intéressant de continuer les recherches sur les effets des BZD chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer.

## 5. CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative du SNC d'évolution progressive. Elle touche principalement les personnes âgées de plus de 65 ans. Aucun traitement ne permet de la soigner. Les médicaments existants sont dits symptomatiques et permettent uniquement de ralentir l'évolution de cette démence.

Les BZD sont, quant à elles, des médicaments principalement utilisés pour traiter l'insomnie et l'anxiété. Même si cela est fortement déconseillé, leur utilisation est souvent chronique chez les personnes âgées.

L'absence de traitement curatif pour la maladie d'Alzheimer, l'augmentation du nombre de personnes atteintes de cette pathologie et l'utilisation chronique des BZD sont des problèmes de santé publique auxquels s'intéresse la communauté scientifique.

En effet, les scientifiques tentent d'élargir leur connaissance dans ces domaines. Depuis un certain temps, le fait que les BZD pourraient être considérées comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer fait débat et a mené à l'apparition de plusieurs études tentant d'apporter une réponse à la question de ce mémoire : «Les BZD augmentent-elles le risque de développer la maladie d'Alzheimer lorsqu'elles sont consommées de manière prolongée?»

Dans ce mémoire, nous avons pu rassembler plusieurs sources bibliographiques faisant partie des articles les plus récents sur le sujet. Cependant, les résultats sont très divergents d'une étude à l'autre, ce qui ne permet pas de conclure en faveur d'une association entre l'utilisation prolongée de BZD et l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

Les recherches doivent ainsi être poursuivies et approfondies et les chercheurs devraient mettre en place des études avec des critères d'inclusion et des bases de données plus universelles qui leur permettraient d'obtenir des résultats plus comparables.

Il serait également intéressant, si une telle association est prouvée dans les années à venir, de mener des études sur des modèles animaux pour pouvoir expliquer le mécanisme sous-jacent.

## 6. MÉTHODOLOGIE

D'une discussion avec le Professeur Emmanuel Hermans est née l'idée de réaliser ce mémoire. Celui-ci m'a aidée à en identifier le sujet.

J'ai ensuite consulté le site internet *Pubmed* et plus précisément les MeSH (Medical Subject Headings) à la recherche d'article évaluant l'association entre la maladie d'Alzheimer et la consommation de BZD. J'y ai introduit les mots clés suivant : «Alzheimer's disease» et «Benzodiazepine». Un article («Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease : case-control study» de Sophie Billioti de Gage et ses collaborateurs) a attiré mon attention et m'a fourni des informations me permettant de poursuivre mes recherches et de mettre en place un plan.

La poursuite de mes recherches s'est portée sur les outils de recherche électroniques suivant : *Pubmed, KCE, Minerva, CBIP...* A la suite de quoi mon promoteur, Jean-Noël Octave, m'a fourni de nombreuses informations utiles.

La découverte de la maladie d'Alzheimer et celle des BZD étant assez anciennes, une liste impressionnante d'articles a été écrite à ce sujet. Ma sélection s'est focalisée sur les articles les plus appropriés, indépendamment de leur date de parution. Par contre les articles permettant l'identification d'une probable association entre ces deux maladies sont généralement tous très récents.

## 7. RÉFÉRENCES

### ARTICLES

Al-Hilaly YK, Pollack SK, Vadukul DM, Citossi F, Rickard JE, Simpson M, Storey J, Harrington CR, Wischik CM & Serpell LC (2017) Alzheimer's Disease-like Paired Helical Filament Assembly from Truncated Tau Protein Is Independent of Disulfide Crosslinking. **Journal of Molecular Biology** 429, 3650-3665.

Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T & Hofman A (1999) Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia : The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. **Neurology** 53(9), 1992-7.

Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S & Quirion R (2002) Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to  $\beta$ -amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. **Progress in Neurobiology** 68, 209-245.

Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M & Crowe SF (2004) Cognitive effects of long-term benzodiazepine use : a meta-analysis. **CNS Drugs** 18(1), 37-48.

Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A & Bégaud B (2014) Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease : case-control study. **BMJ** 349, g5205.

Birge SJ (1997) The role of oestrogen in the treatment of Alzheimer's disease. **Neurology** 48, 36-41.

Braak H & Del Tredici K (2012) Perspectives Alzheimer's disease: Pathogenesis and prevention. **Alzheimer's & Dementia** 8, 227-233.

Campion D & Hannequin D (2006) La duplication du gène APP, cause de maladie d'Alzheimer associée à une importante angiopathie amyloïde. **M/S : médecine sciences** 22, 468-469.

Cummings JL (2008) The Black Book of Alzheimer's Disease, Part 1. **Primary Psychiatry** 15(2), 66-76.

Cummings JL, Vinters HV, Cole GM & Khachaturian ZS (1998) Alzheimer's disease : Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities. **Neurology** 51, S2-17.

D'Hulst C, Atack JR & Kooy RF (2009) The complexity of the GABAA receptor shapes unique pharmacological profiles. **Drug Discov Today** 14(17-18), 866-75.

Defrancesco M, Marksteiner J, Wolfgang Fleischhacker W & Blasko I (2015) Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease : A Systematic Review of Literature. **International Journal of Neuropsychopharmacology** 2015, 1-11.

De la Torre JC (2002) Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. **Stroke** 33(4), 1152-62.

Donoghue J & Lader M (2010) Usage of benzodiazepines: A review. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice** 14, 78-87.

Doshina A, Gourgue F, Onizuka M, Opsomer R, Wang P, Ando K, Tasiaux B, Dewachter I, Kienlen-Campard P, Brion JP, Gailly P, Octave JN & Pierrot N (2017) Cortical cells reveal APP as a new player in the regulation of GABAergic neurotransmission. **Scientific Reports** 7, 370.

Edbauer D, Winkler E, Regula JT, Pesold B, Steiner H & Haass C (2003) Reconstitution of gamma-secretase activity. **Nature Cell Biology** 5(5), 486-8.

Fortina M-P & Krolak-Salmon P (2010) Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : vers un diagnostic plus précis et précoce Alzheimer's. **La Revue de médecine interne** 31, 846-853.

Froestl W (2011) An historical perspective on GABAergic drugs. **Future medicinal chemistry** 3, 163-75.

Galasko D, Klauber MR, Hofstetter CR, Salmon DP, Lasker B & Thal LJ (1990) The Mini-Mental State Examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. **Arch Neurol.** 47(1), 49-52.

Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK & Larson EB (2016) Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline : prospective population based study. **BMJ** 352, i90.

Hardy J (2009) The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. **Journal of Neurochemistry** 110, 1129-1134.

Hardy JA & Higgins GA (1992) Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis. **Science** 256, 184-185.

Hardy J & Selkoe DJ (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease : progress and problems on the road to therapeutics. **Science** 297(5580), 353-6.

Herrup K (2010) Re-imagining Alzheimer's disease - an age-based hypothesis. **Journal of Neurosciences** 30(50), 16755-16762.

Hippius H & Neundörfer G (2003) The discovery of Alzheimer's disease. **Dialogues in clinical neuroscience** 5(1), 101-108.

Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK & Hulse GK (2014) Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. **British journal of pharmacology** 77(2), 282-294.

Hsiung R & Sadovnick AD (2007) Genetics and dementia: Risk factors, diagnosis, and management. **Alzheimer's & Dementia** 3, 418-427.

Imfeld P, Bodmer M, Jick SS & Meier CR (2015) Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia : A Case-Control Analysis. **Original Research Article** 38, 909-919.

Kok E, Haikonen S, Luoto T, Huhtala H, Goebeler S, Haapasalo H & Karhunen PJ (2009) Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease related lesions begins in middleage. **Ann Neurol.** 65(6), 650-7.

Lader M (2011) Benzodiazepines revisited—will we ever learn? **Addiction** 106, 2086-2109.

Massoud F (2007) Alzheimer's Disease. **Canadian Family Physician** 53(1), 50-54.

Olsen RW (1981) GABA-Benzodiazepine-Barbiturate Receptor Interactions. **Journal of Neurochemistry** 37(1), 1-13.

Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY R, MacKnight C & Sadovnick AD (2008) Diagnosis and treatment of dementia : 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. **CMAJ** 178(5), 548-56.

Pritchett DB & Seeburg PH (1990) Gamma-aminobutyric acidA receptor alpha 5-subunit creates novel type II benzodiazepine receptor pharmacology. **J Neurochem.** 54(5), 1802-4.

Qiu C, Kivipelto M & von Strauss E (2009) Epidemiology of Alzheimer's disease : occurrence, determinants, and strategies toward intervention. **Dialogues in Clinical Neuroscience** 11(2), 111-128.

Selkoe DJ & Hardy J (2016) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Molecular Medicine** 8(6), 595-608.

Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E, Adang E, Wollersheim H, Grol R & Verhey F (2008) Effectiveness of nonpharmacological interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia : a meta-analysis. **Journal of the American Geriatrics Society** 56(6), 1116-28.

Stella F, Radanovic M, Balthazar ML, Canineu PR, de Souza LC & Forlenza OV (2014) Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. **Curr Opin Psychiatry** 27, 230-5.

Sternbach LH (1979) The benzodiazepine story. **Journal of medicinal chemistry** 22(1), 1-7.

Tamim H, Monfared AA & LeLorier J (2007) Application of lag-time into exposure definitions to control for protopathic bias. **Pharmacoepidemiol Drug Saf** 16(3), 250-8.

Verdoux H, Lagnaoui R & Begaud B (2005) Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. **Psychol Med** 35(3), 307-15.

Voyer P, Richard S, McCusker J, Cole MG, Monette J, Champoux N, Ciampi A & Belzile E (2012) Detection of delirium and its symptoms by nurses working in a long term care facility. **Journal of the American Medical Directors Association** 13(3), 264-71.

Zheng H & Koo EH (2011) Biology and pathophysiology of the amyloid precursor protein. **Molecular Neurodegeneration** 2011, 6-27.

## SITES INTERNET

CBIP (2015) Fiche de transparence : La démence. [En ligne]. [https://ft.farmaka.be/files/non\\_digitized/73\\_non\\_digitized\\_fr.pdf](https://ft.farmaka.be/files/non_digitized/73_non_digitized_fr.pdf) (page consultée le 23 décembre 2017).

CBIP - Les benzodiazépines. <http://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=7476> (page consultée le 10 décembre 2017).

Fondation Recherche Alzheimer - Maladie d'Alzheimer. <http://www.alzh.org/fr/maladie-dalzheimer> (page consultée le 27 décembre 2017).

INSERM (2014) Alzheimer (maladie d') : Une maladie neurodégénérative de mieux en mieux comprise. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie> (page consultée le 12 décembre 2017).

Katzung BG, Masters SB & Trevor AJ (2012) Basic & clinical pharmacology - 12th edition. Lange p. 378. [The McGraw Hill Companies], États-Unis. [En ligne]. <http://file.zums.ac.ir/ebook/188-Basic%20and%20Clinical%20Pharmacology%2012th%20Edition=Bertram%20Katzung%20Susan%20Masters%20Anthony%20Trevor=007.pdf> (page consultée le 08 janvier 2018).

KCE (2009) Interventions in Alzheimer's Disease - KCE reports 111B. [En ligne]. <https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/d20091027328.pdf> (page consultée le 03 janvier 2018).

Pharmacomedical.org (2017) Benzodiazépines. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines> (page consultée le 10 décembre 2017).

Service de Gérontologie (2007) Mini Mental State Examination. [En ligne]. <http://www.sgca.fr/outils/mms.pdf> (page consultée le 27 janvier 2018).

World Alzheimer Report (2016) Improving healthcare for people living with dementia : coverage, quality and costs now and in the future. Alzheimer's Disease International, Londres. [En ligne]. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf> (page consultée le 25 décembre 2017).

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)**

Etiquette du patient

Date : .....

Évalué(e) par : .....

Niveau socio-culturel .....

**ORIENTATION**

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? .....

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- |                                  |        |                              |        |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !0ou1! | 4. Quel jour du mois ?       | !0ou1! |
| 2. en quelle saison ?            | !___!  | 5. Quel jour de la semaine ? | !___!  |
| 3. en quel mois ?                | !___!  |                              |        |

☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- |  |       |
|--|-------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ?                       | !___! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?                                  | !___! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | !___! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?           | !___! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ?                                     | !___! |

**APPRENTISSAGE**

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- |            |    |         |    |           |       |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 11. Cigare |    | [citron |    | [fauteuil | !___! |
| 12. fleur  | ou | [clé    | ou | [tulipe   | !___! |
| 13. porte  |    | [ballon |    | [canard   | !___! |

Répéter les 3 mots.

**ATTENTION ET CALCUL**

☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- |        |       |
|--------|-------|
| 14. 93 | !___! |
| 15. 86 | !___! |
| 16. 79 | !___! |
| 17. 72 | !___! |
| 18. 65 | !___! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

**RAPPEL**

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- |            |    |         |    |           |       |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 19. Cigare |    | [citron |    | [fauteuil | !___! |
| 20. fleur  | ou | [clé    | ou | [tulipe   | !___! |
| 21. porte  |    | [ballon |    | [canard   | !___! |

**LANGAGE**

- |   |                                  |       |
|---|----------------------------------|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet?       | Montrer un crayon.               | !___! |
| 23. Quel est le nom de cet objet        | Montrer une montre               | !___! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : | « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | !___! |

☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

- |   |       |
|---|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | !___! |
| 26. Pliez-la en deux.                                   | !___! |
| 27. et jetez-la par terre ».                            | !___! |

☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

- |                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | !___! |
|---------------------------------|-------|

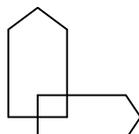
☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :

- |   |       |
|---|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | !___! |
|---|-------|

**PRAXIES CONSTRUCTIVES.**

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- |   |       |
|---|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | !___! |
|---|-------|

**SCORE TOTAL (0 à 30)**

!\_\_\_!

# LA PRISE DE BENZODIAZÉPINES PENDANT UNE LONGUE DURÉE AUGMENTE-T-ELLE LE RISQUE DE DÉVELOPPER LA MALADIE D'ALZHEIMER?

La maladie d'Alzheimer, une pathologie neurodégénérative d'évolution progressive, et la prise chronique de benzodiazépines, médicaments agissant sur le récepteur GABA<sub>A</sub> et utilisés, entre autres, pour leurs actions anxiolytique et sédatrice, sont deux problèmes de santé publique rencontrés principalement chez les personnes âgées. Ils sont, dès lors, au cœur des débats scientifiques.

De nos jours, les scientifiques se sont interrogés sur une probable association entre les benzodiazépines et la maladie d'Alzheimer. Même si aucun mécanisme expliquant cette association n'est connu, plusieurs études ont vu le jour.

Ce mémoire rappellera, tout d'abord, les aspects généraux des benzodiazépines et de la maladie d'Alzheimer.

Ensuite, différentes hypothèses à propos de cette association seront développées.

Pour terminer, trois études récentes seront détaillées. Les résultats de celles-ci seront comparés les uns avec les autres pour pouvoir, ensuite, en tirer des conclusions et savoir si oui ou non les benzodiazépines peuvent être considérées comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.

*Alzheimer's disease, a neurodegenerative disease with progressive evolution, and chronic administration of benzodiazepines, drugs acting on the GABA<sub>A</sub> receptor and used for their anxiolytic and sedative actions, are two public health problems mainly encountered by elderly people.*

*Nowadays, scientists have addressed the issue of a probable association between benzodiazepines and Alzheimer's disease. Although mechanisms explaining this association are not known, several studies have emerged.*

*This master thesis will first recall the general aspects of benzodiazepines and Alzheimer's disease.*

*Then, different hypotheses about this association will be developed.*

*Finally, three recent studies will be presented. The results of these will be compared with each other in order to know whether benzodiazepines can be considered or not as a risk factor for Alzheimer's disease.*

Editeur responsable :

MBM & Edition Sprl

Avenue Tedesco, 26

1160 Auderghem

Tél. : 02 343 64 21

Dépôt legal : D/2018/8382/3

ISBN : 2-930259-20-5



Tous droits réservés. Rien de cette étude ne peut être reproduit ni publié d'aucune façon, ni enregistré dans une base de données sans l'autorisation écrite préalable de l'éditeur.