



Utilisation des benzodiazépines et marqueurs de neuro-imagerie dans la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées non démentes

Quentin Gallet
CCA Psychiatrie/addictologie CHU - Angers
SF3PA Montpellier 2024
Mail : quentin.gallet@chu-angers.fr

Conflit d'intérêt

- Aucun

Partenaires/collaborateurs



**BORDEAUX
POPULATION
HEALTH** | Centre de
Recherche - U1219

 **Institut
du Cerveau**
ICM

CHU
Rennes

 **SCIENCES
SORBONNE
UNIVERSITÉ**

CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

CHRU 
HÔPITAUX DE TOURS

DISTALZ
LABORATOIRE D'EXCELLENCE

université
de **BORDEAUX**

 **ISPED**
Institut de Santé Publique
d'Épidémiologie et de Développement

 Toulouse
GÉRONTOPÔLE

 **Centre
Hospitalier
Universitaire
de Nice**




**CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES**

 **MEMENTORS** 
UNIVERSITAIRE

Introduction : Maladie d'Alzheimer

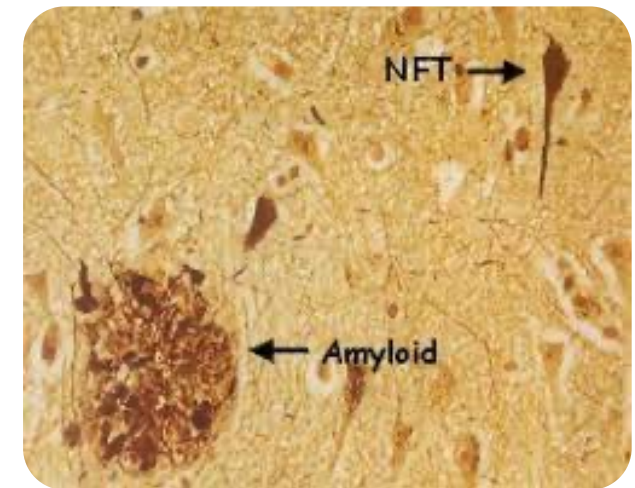


Alois Alzheimer 1864 - 1915

Première description
anatomopathologique



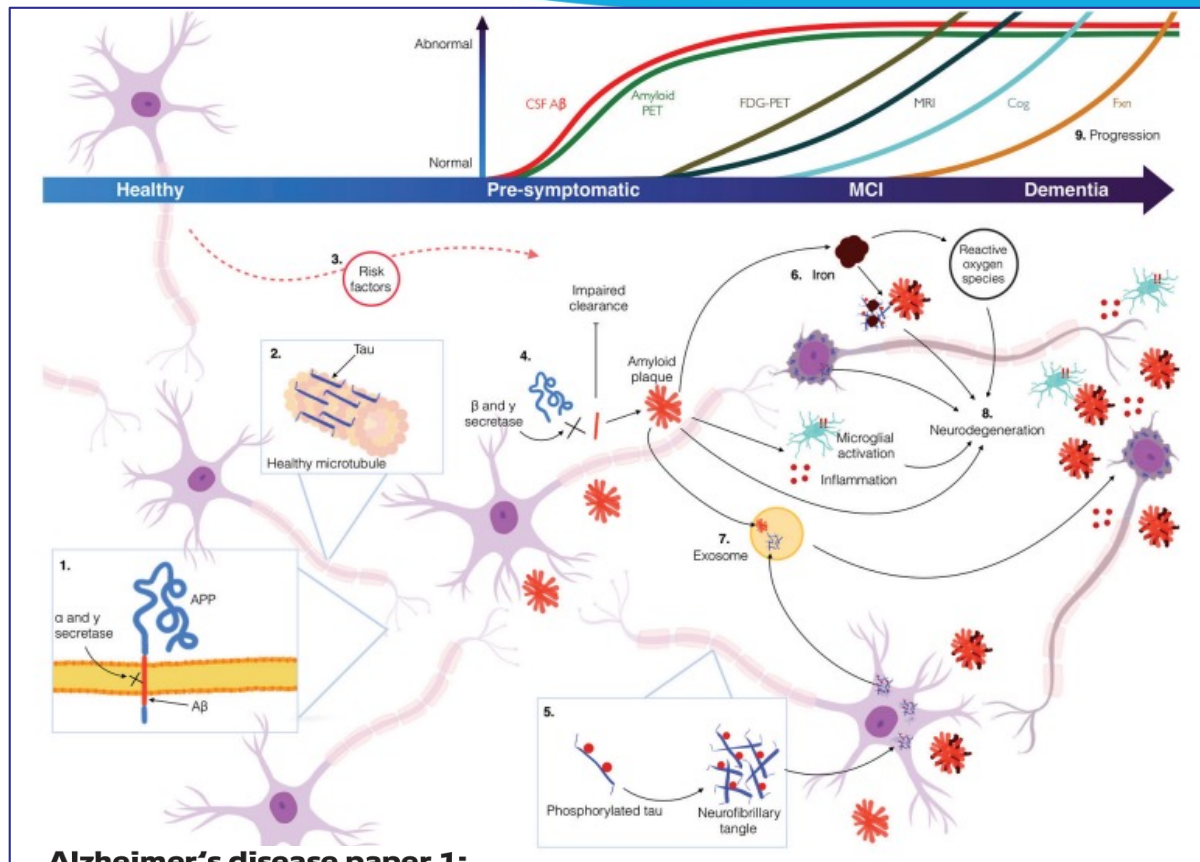
Dépôts amyloïdes
et de protéines Tau



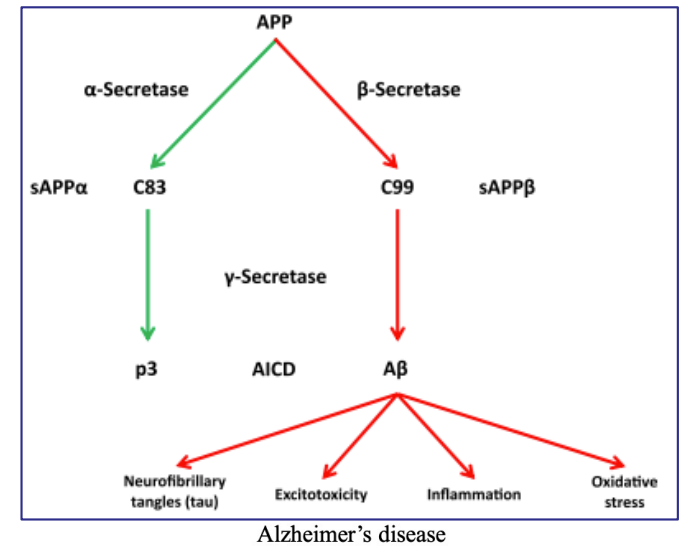
1906

1980

La cascade amyloïde

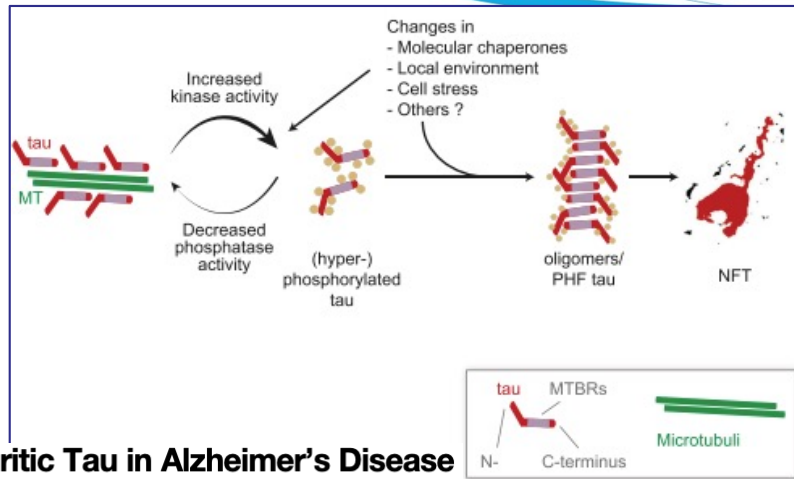


Alzheimer's disease paper 1: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis



JOSE A. SORIA LOPEZ^{1,2}, HECTOR M. GONZÁLEZ^{1,2}, AND GABRIEL C. LÉGER^{1,2*}
¹Department of Neurosciences, University of California San Diego, La Jolla, CA, United States
²Shiley-Marcos Alzheimer's Disease Research Center, University of California San Diego, La Jolla, CA, United States

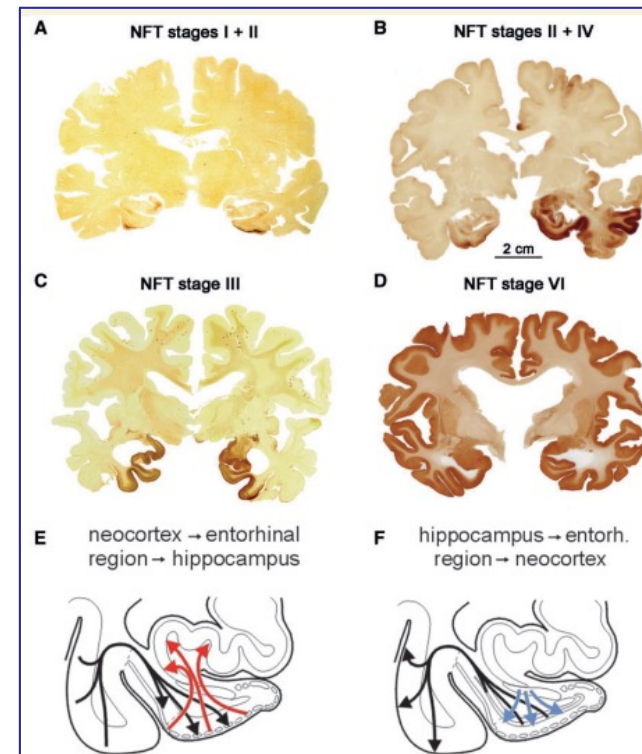
Tauopathie



Dendritic Tau in Alzheimer's Disease

Arne Ittner¹ and Lars M. Ittner^{1,2,3,*}

- Transport axonal et modulation des voies de signalisation
- Hyperphosphorylation -> libération de la protéine Tau
- Perturbation du transport axonal
- Formation des ENF liés au déclin cognitif



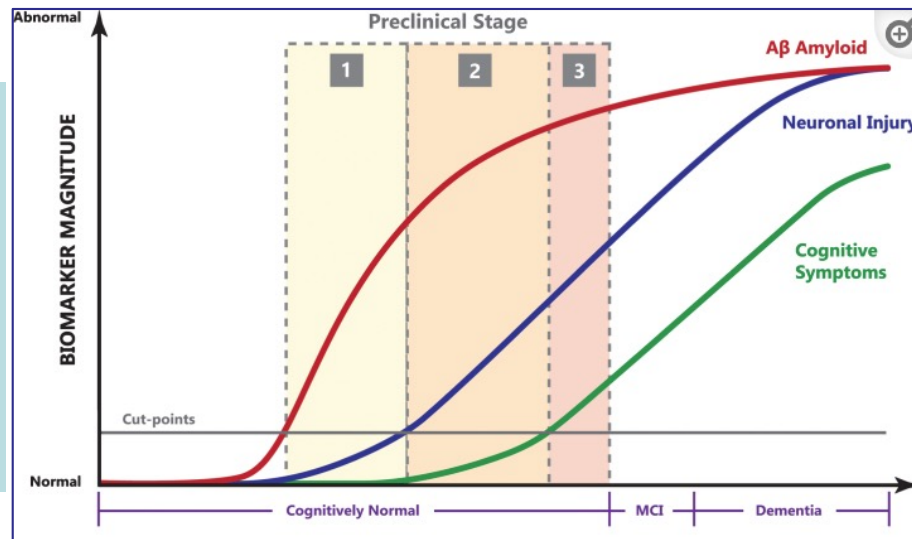
The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease

Heiko Braak and Kelly Del Tredici

Diagnostic clinique

Troubles
psychiatriques :

- Dépression
- Anxiété
- Hallucinations
- Délires



Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment

Francis T. Hane,^{a,b,c,*} Morgan Robinson,^c Brenda Y. Lee,^c Owen Bai,^b Zoya Leonenko,^{c,d} and Mitchell S. Albert^{a,b,e}

Fonctions cognitives :

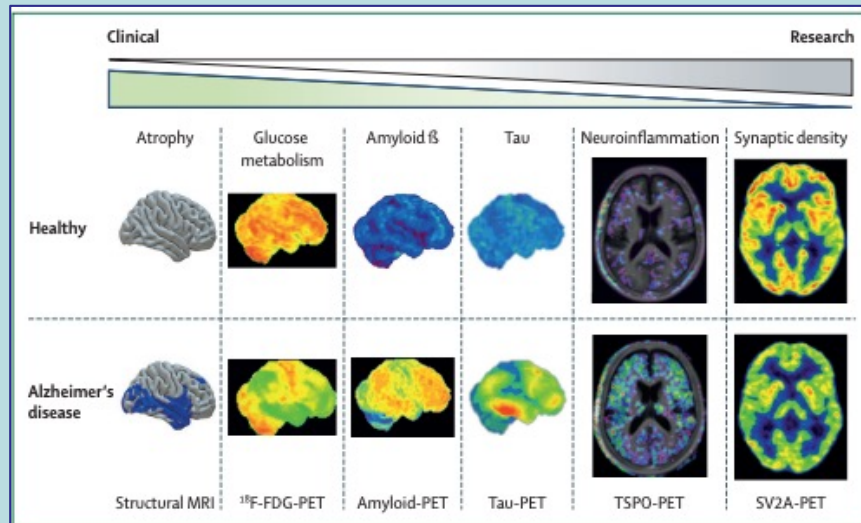
- Mémoire épisodique
- Troubles du langage
- Fonctions attentionnelles
- Fonctions exécutives
- Atteinte visuoperceptive
- Trouble de la motivation
- Troubles praxiques
- Anosognosie

Atteinte fonctionnelle :

- Perte d'autonomie
- Troubles praxiques

Diagnostic paraclinique

Marqueurs d'imagerie



Amyloid-PET and ¹⁸F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias

Gaël Chételat, Javier Arbizu, Henryk Barthelemy, Valentina Garibotto, Ian Law, Silvia Morbelli, Elsmarieke van de Giessen, Federica Agosta, Frederik Barkhof, David J Brooks, Maria C Carrillo, Bruno Dubois, Anders M Fjell, Giovanni B Frisoni, Oskar Hansson, Karl Herholz, Brian F Hutton, Clifford R Jack Jr, Adriaan A Lammertsma, Susan M Landau, Satoshi Minoshima, Flavio Nobili, Agneta Nordberg, Rik Ossenkoppele, Wim J G Oyen, Daniela Perani, Gil D Rabinovici, Philip Scheltens, Victor L Villemagne, Henrik Zetterberg, Alexander Drzezga

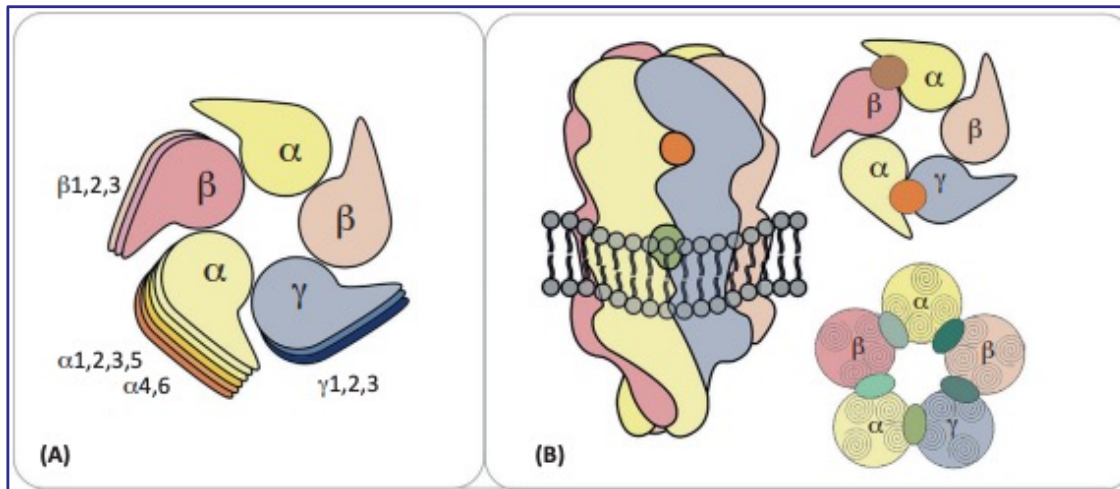
Marqueurs dans le LCR

		Cognitively Unimpaired	Mild Cognitive Impairment	Dementia
Biomarker Profile	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers. cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T (N)	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI(Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			
	A ⁺ T (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁺ (N) ⁻	non-Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	non-Alzheimer's pathologic change with MCI	non-Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁺			
	A ⁻ T ⁺ (W) ⁺			

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Clifford R. Jack, Jr.,^a David A. Bennett,^b Kaj Blennow,^c Maria C. Carrillo,^d Billy Dunn,^e Samantha Budd Haeberlein,^f David M. Holtzman,^g William Jagust,^h Frank Jessen,ⁱ Jason Karawish,^j Enchi Liu,^k Jose Luis Molinuevo,^l Thomas Montine,^m Creighton Phelps,ⁿ Katherine P. Rankin,^o Christopher C. Rowe,^p Philip Scheltens,^q Eric Siemers,^r Heather M. Snyder,^d and Reisa Sperling^s

Introduction : Benzodiazépines et MA



The Benzodiazepine Binding Sites of GABA_A Receptors

Erwin Sigel^{1,*} and Margot Ernst²

- Fixation au récepteur du GABA_A, modulation indirecte
- Classés en fonction de leurs demi-vie longue > 20h et courte < 20h

Propriétés :

- Sédatrice
- Hypnotique
- Myorelaxante
- Anxiolytique
- Antiépileptique

Hypothèse neuroprotectrice des BZDs

Benzodiazepines, z-Hypnotics, and Risk of Dementia: Special Considerations of Half-Lives and Concomitant Use

Li-Yen Tseng^{1,2,3} · Shih-Tsung Huang⁴ · Li-Ning Peng^{1,2,3} · Liang-Kung Chen^{1,2,3} · Fei-Yuan Hsiao^{4,5,6} 

OR : 1.47 -> 1.98

Association between Benzodiazepine Use and Dementia: Data Mining of Different Medical Databases

[Mitsutaka Takada](#),[®] [Mai Fujimoto](#), and [Kouichi Hosomi](#)

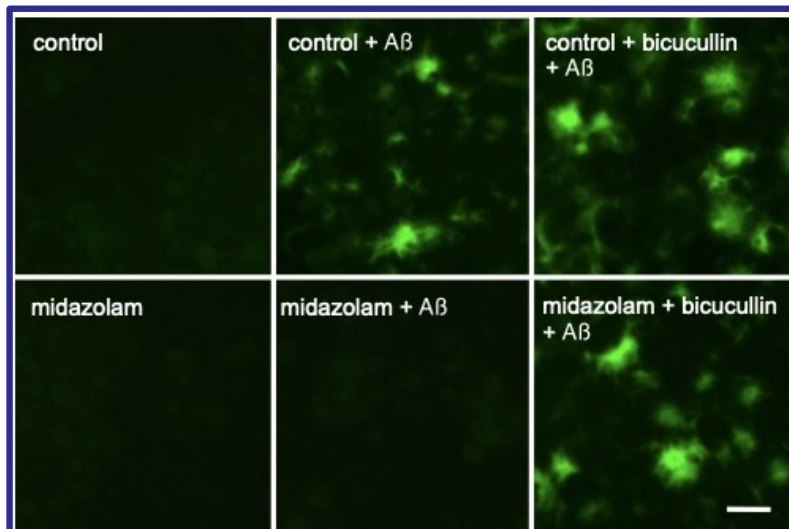
CNS Medications as Predictors of Precipitous Cognitive Decline in the Cognitively Disabled Aged: A Longitudinal Population-Based Study

[Juha Puustinen](#),^{a,d,f,*} [Janne Nurminen](#),^{a,c,d,f} [Tero Vahlberg](#),^b [Alan Lyles](#),^{g,h} [Raimo Isoaho](#),^{a,d} [Ismo Riih a](#),^{a,d} and [Sirikka-Liisa Kivel a](#)^{a,d,g}

OR : 1.24 -> 1.44

“After adjusting for **confounding variables (age)**, the use of BZD or any psychotropic drug was still associated with the risk of cognitive decline in older (≥ 75 years) patients”

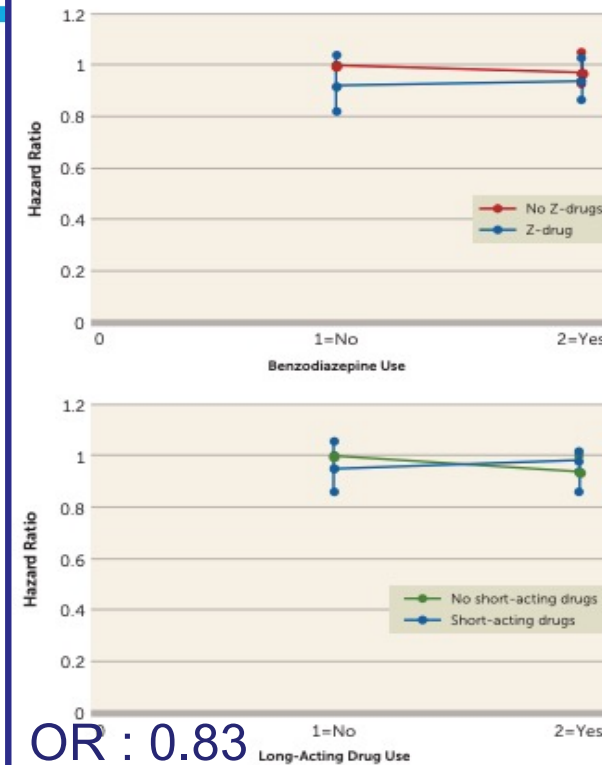
Hypothèse neuroprotectrice des BZDs



Midazolam inhibits the formation of amyloid fibrils and GM1 ganglioside-rich microdomains in presynaptic membranes through the gamma-aminobutyric acid A receptor

Naoki Yamamoto ^{a, b, *}, Hajime Arima ^c, Takeshi Sugiura ^c, Hiroyuki Hirate ^c, Nobuyoshi Kusama ^c, Kenji Suzuki ^d, Kazuya Sobue ^c

FIGURE 2. Adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals for the interaction between drug types in a study of dementia and benzodiazepines, Z-drugs, and other anxiolytics^a



OR : 0.83

Associations of Benzodiazepines, Z-Drugs, and Other Anxiolytics With Subsequent Dementia in Patients With Affective Disorders: A Nationwide Cohort and Nested Case-Control Study

Merete Oster, M.D., D.M.Sc., Martin Balslev Jørgensen, M.D., D.M.Sc.

hypothèse neuroprotectrice des BZD

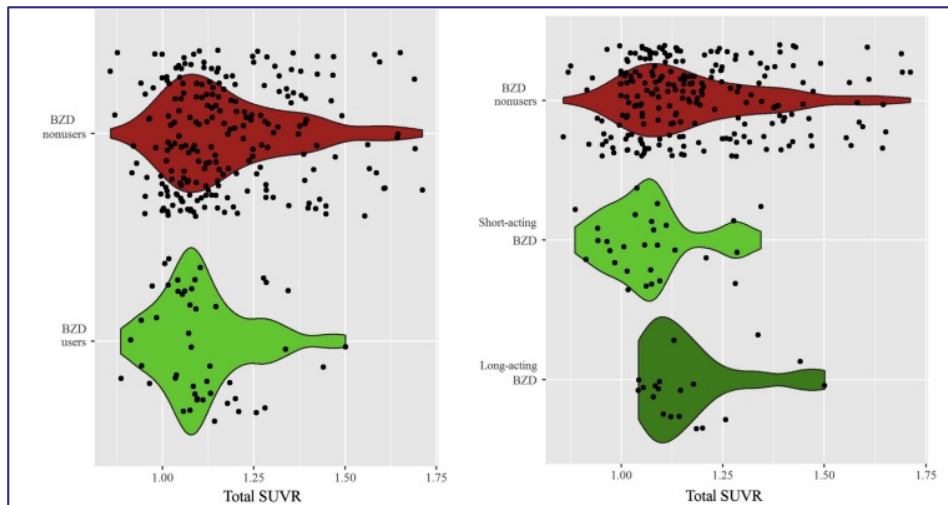


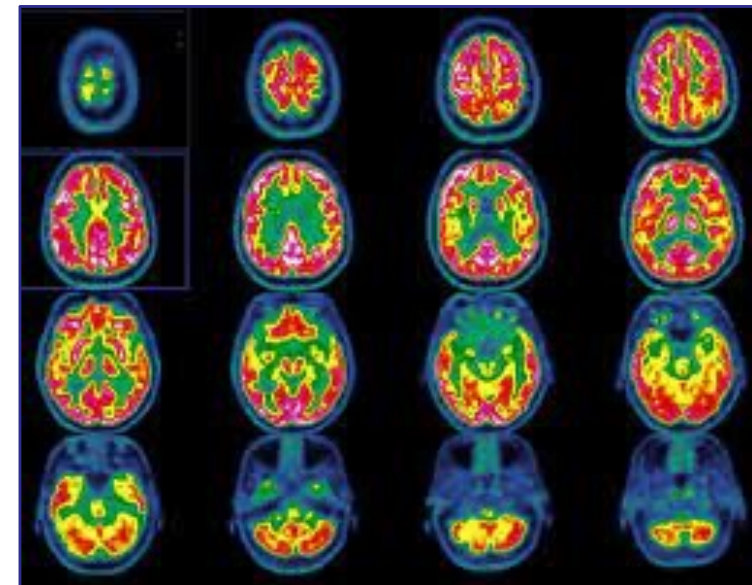
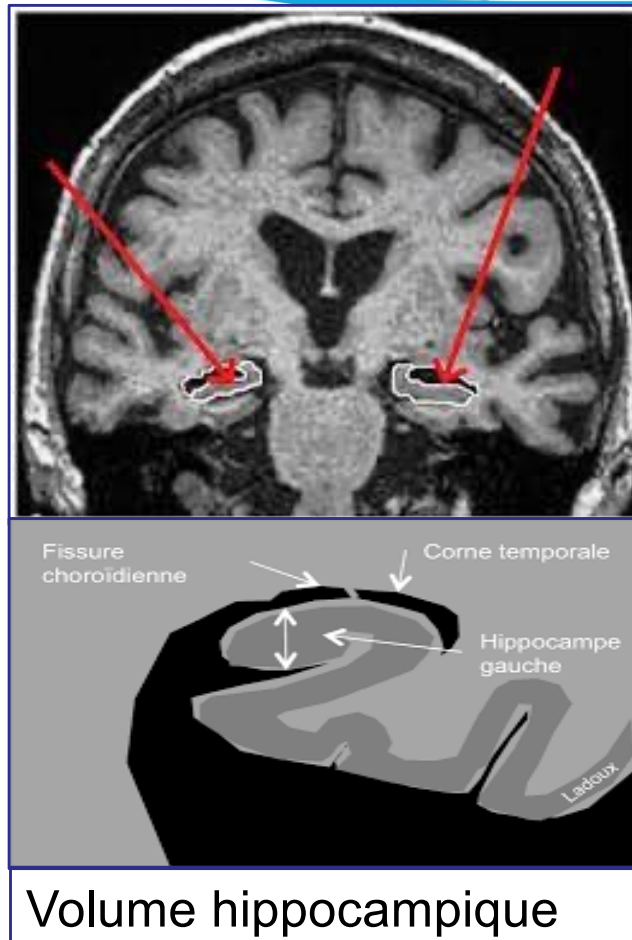
Fig. 4. Scatterplots of the individual total SUVR in BZD users and nonusers (left graph) and in BZD nonusers and short-acting BZD users and long-acting BZD users (right graph). Abbreviations: BZD, benzodiazepine; SUVR, standardized uptake value ratio.

Benzodiazepine use and brain amyloid load in nondemented older individuals: a florbetapir PET study in the Multidomain Alzheimer Preventive Trial cohort

Thomas Desmidt^{a,b,*}, Julien Delrieu^{d,e}, Thibaud Lebouvier^b, Gabriel Robert^{i,j}, Renaud David^k, Anna-Chloé Balageas^b, Alexandre Surget^a, Catherine Belzung^a, Nicolas Arlicot^{a,c,l}, Maria-Joao Ribeiro^{a,b,c}, Pierre Payoux^{f,g}, Bruno Vellas^{d,e}, Wissam El-Hage^{a,b,c}, Elsa Tavernier^{b,c}, Vincent Camus^{a,b}, for the MAPT/DSA study group¹

- SUVR significativement plus faible chez les utilisateurs de BZD
- Plus faible pour BZD à courte durée d'action que pour les BZD à longue durée d'action

Mesure de l'association entre la consommation de BZD, le volume de l'hippocampe en IRMc, et le métabolisme cérébral en TEP-FDG.



TEP-FDG

Population

Etude 1 : BZD, TEP amyloïde et volume hippocampique

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the two studied population (MRI subgroup – left side; PET subgroup – right side).

	MRI subgroup (n = 2171)			PET subgroup (n = 289)		
	BZDs nonusers (n = 1840)	BZDs users (n = 331)	p value	BZDs nonusers (n = 251)	BZDs users (n = 38)	p value
Female	1105 (60.1%)	238 (71.9%)	<10 ⁻⁴	163 (64.9%)	24 (63.2%)	0.83
Age in years	71.5 (1.1)	72.7 (12.7)	0.40	75.6 (6.0)	76.8 (5.3)	0.34
Baccalaureate or above	1,023 (55.7%)	159 (48.0%)	0.010	178 (70.9%)	26 (68.4%)	0.75
MMSE	28 (2.0)	28 (2.0)	0.133	29 (1.0)	29 (1.0)	0.55
CDR at 0.5	1,062 (58.1%)	225 (68.2%)	0.0006	30 (12.0%)	5 (13.2%)	0.83
CDR Sum of boxes	0.5 (1.0)	0.5 (1.0)	<10 ⁻⁴	0 (0.0)	0 (0.0)	0.17
APOE- ε4			0.29			0.74
0	1,222 (69.9%)	226 (72.2%)		181 (75.4%)	27 (77.1%)	
1	462 (26.4%)	81 (25.9%)		55 (22.9%)	8 (22.9%)	
2	63 (3.6%)	6 (1.9%)		4 (1.7%)	0 (0 %)	
NPI Score						
Depression	0 (1.0)	1 (4.0)	<10 ⁻⁴	0 (0.0)	0 (0.0)	0.034
Anxiety	0 (3.0)	1 (5.0)	<10 ⁻⁴	0 (0.0)	0 (1.0)	0.0029
Apathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0.013	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0076
History of depression	650 (35.3%)	205 (61.9%)	<10 ⁻⁴	70 (27.9%)	19 (50.0%)	0.0059
Antidepressant intake	232 (12.6%)	131 (39.6%)	<10 ⁻⁴	26 (10.4%)	7 (18.4%)	0.145
BZDs dosage (mg, diazepam equivalent)	-	5 (5)		-	5 (5)	
BZDs duration of use (months)	-	68 (126)		-	72 (102)	

Values are expressed as the median (interquartile range) or n (%). Comparisons were performed with Mann-Whitney tests (quantitative data) and chi-squared tests (qualitative data).

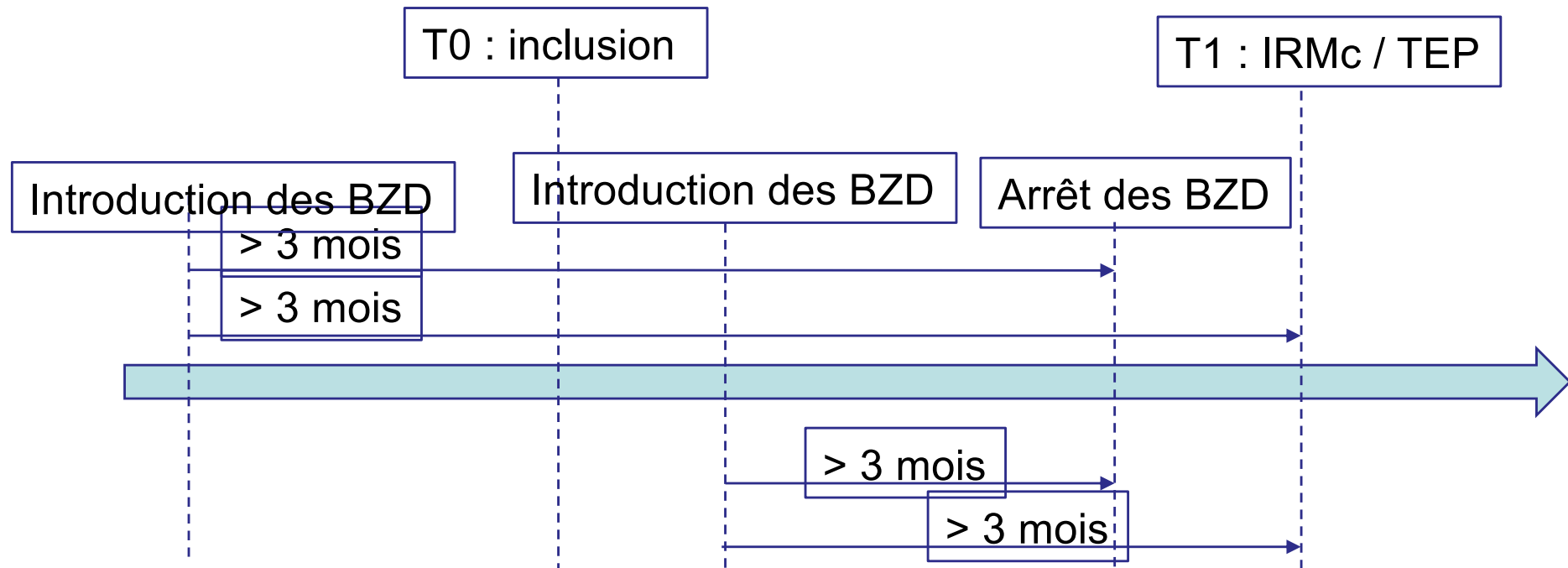
MRI magnetic resonance imaging, PET positron emission tomography, BZDs benzodiazepines, ApoE ε4 apolipoprotein E ε4, MMSE mini-mental state examination, CDR clinical dementia rating, NPI Neuropsychiatric Inventory.

Table 1 – Demographic and clinical characteristics of the studied population.

	BZDs non-users (n=1,122)	BZDs users (n=192)	p-value
Female	636 (56.7)	133 (69.3)	0.0011
Age in years	72.0 (66.2; 77.0)	71.7 (64.2; 77.4)	0.42
Baccalaureate or above	642 (57.2)	94 (49.0)	0.033
MMSE	28 (27; 29)	28 (27; 29)	0.85
CDR at 0.5	629 (56.3)	127 (66.1)	0.010
CDR Sum of boxes	0.5 (0.0; 1.0)	0.5 (0.0; 1.0)	0.0006
APOE-ε4			0.47
non-carriers	752 (69.6)	136 (73.1)	
Heterozygote	289 (26.8)	46 (24.7)	
Homozygote	39 (3.6)	4 (2.2)	
NPI-C Score			
Depression	0 (0; 1)	0 (0; 4)	<0.0001
Anxiety	0 (0; 2)	1 (0; 4)	<0.0001
Apathy	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0.122
History of depression	384 (34.2)	119 (62.0)	<0.0001
Antidepressant intake	134 (11.9)	77 (40.1)	<0.0001
BZDs dosage (mg, diazepam equivalent)	-	5 (5.0; 10.9)	
BZDs duration of use (months)	0.9 (0.3; 2.1)	48.1 (15.9; 119.6)	

Values are expressed as the median (interquartile range) or n (%). Comparisons were performed with Mann-Whitney tests (quantitative data) and chi-squared tests (qualitative data). BZDs: benzodiazepines; ApoE ε4: apolipoprotein E ε4; MMSE: Mini-Mental State Examination; CDR: Clinical Dementia Rating; NPI: Neuropsychiatric Inventory.

Méthodes : Benzodiazépines



Méthode : Benzodiazépines

BZD inclues



$$\frac{\text{Dose BZD}}{\text{Eq BZD}} \times 10 = \text{Eq DIAZEPAM}$$

Demi-vie longue > 20 h

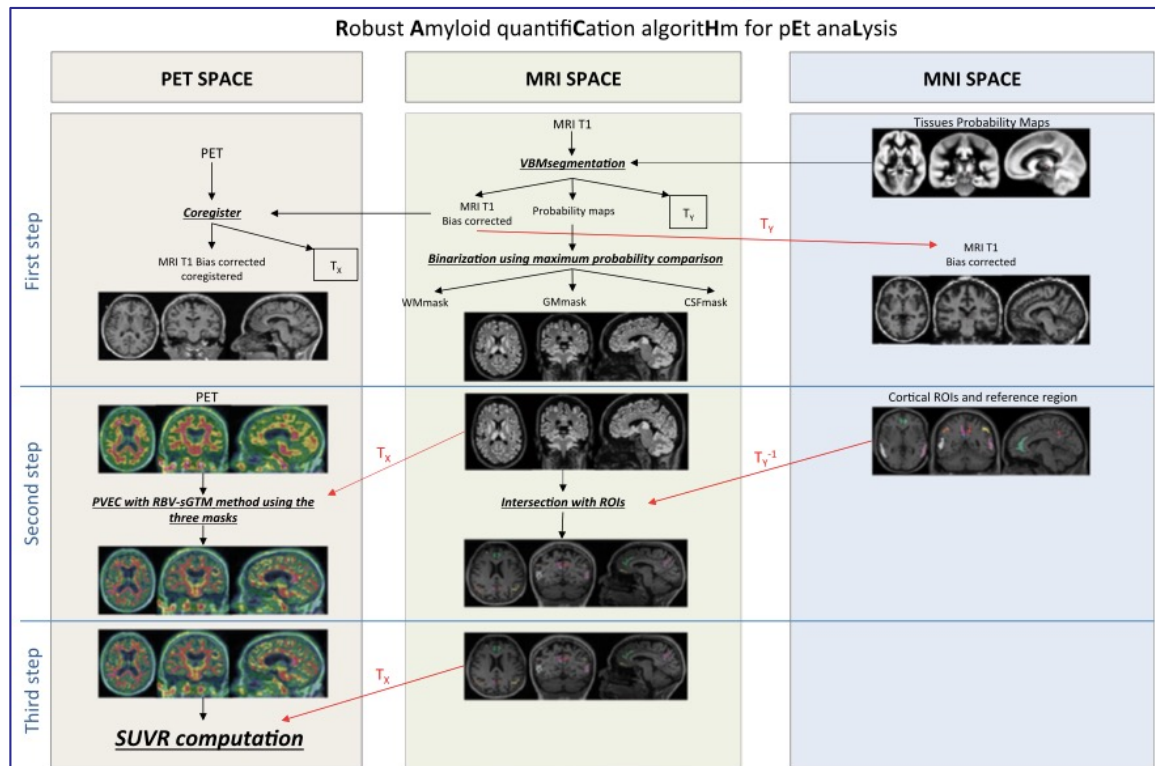
Zdrugs :
- Zolpidem
- Zopiclone

Demi-vie courte < 20 h

Non Zdrugs



Méthodes : TEP-FDG et amyloïde



Particularité

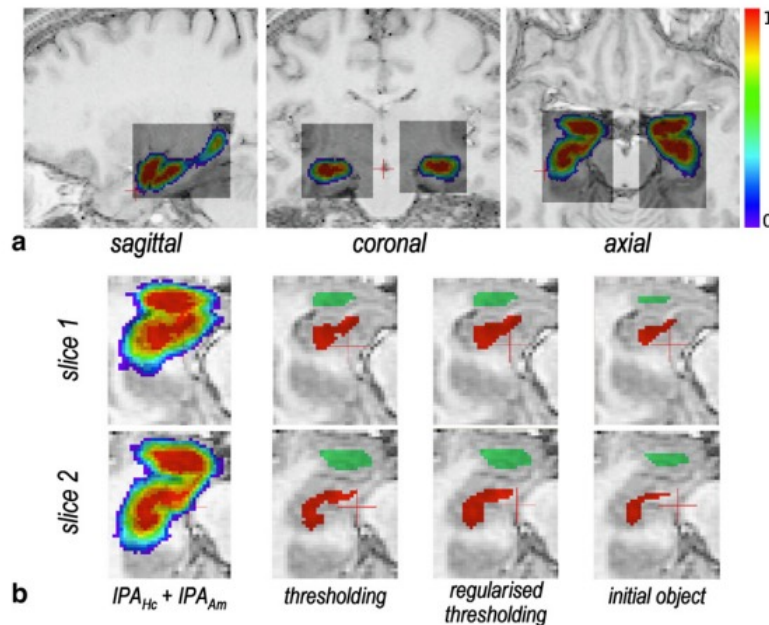
- Cervelet et le pons ont été sélectionnés comme région de référence
- Utilisation de la SUVR totale car un effet global sur l'amyloïde des BZD plutôt que des effets spécifiques à une région.

Fig. 1 Evaluation of amyloid status in a cohort of elderly individuals with memory complaints: validation of the method of quantification and determination of positivity thresholds

Marie-Odile Habert^{1,2,3} · Hugo Bertin¹ · Mickael Labit¹ · Mamadou Diallo¹ · Sullivan Marie¹ · Kelly Martineau¹ · Aurélie Kas^{1,2,3} · Valérie Causse-Lemercier² · Hovagim Bakardjian^{4,5} · Stéphane Epelbaum^{4,5} · Gael Chételat^{6,7,8,9} · Marion Houot⁴ · Harald Hampel^{4,5,10} · Bruno Dubois^{4,5} · Jean-François Mangin^{1,11} · INSIGHT-AD study group



Méthode : IRM cérébrale



- IRM 1,5 Tesla et 3 Tesla
- 2 contrôles qualité (0- >4) si <2 volume exclu de l'analyse
- Mesure des volumes hippocampiques avec une méthode automatique
- 2171 inclus 152 exclus (sans données)

Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: Method and validation

M. Chupin ^{a,b,*}, A. Hammers ^c, R.S.N. Liu ^a, O. Colliot ^b, J. Burdett ^a, E. Bardinet ^b, J.S. Duncan ^a, L. Garnero ^b, L. Lemieux ^a

$$\frac{\text{Volume hippocampique}}{\text{Volume total intracranien}} = \sum \text{volumes hippocampiques}$$

Analyses statistiques

Variables cliniques :

- Variables quantitatives : **U Mann-Whitney**
- Variables qualitatives : **test χ^2**

Analyse principale :

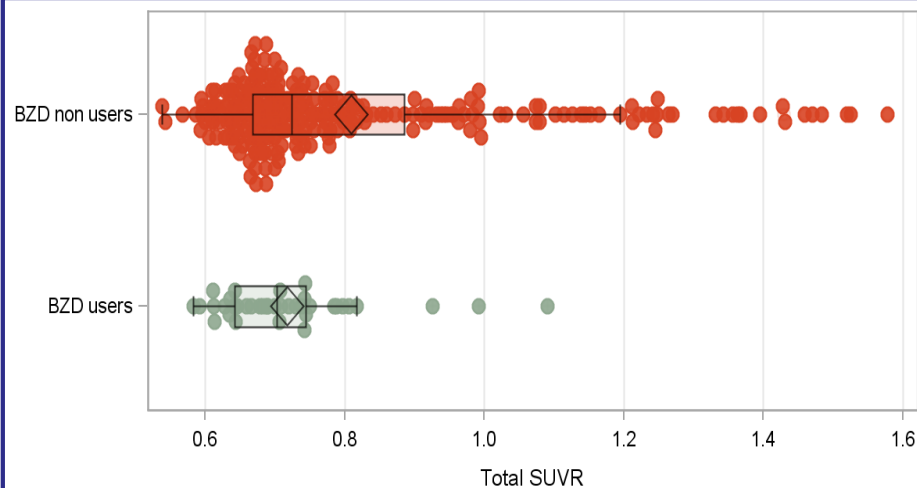
- Modèles mixtes linéaires** pour estimer l'effet des BZD sur :
- SUVR amyloïde total
 - Volume hippocampique
 - TEP-FDG

Ajustement sur :

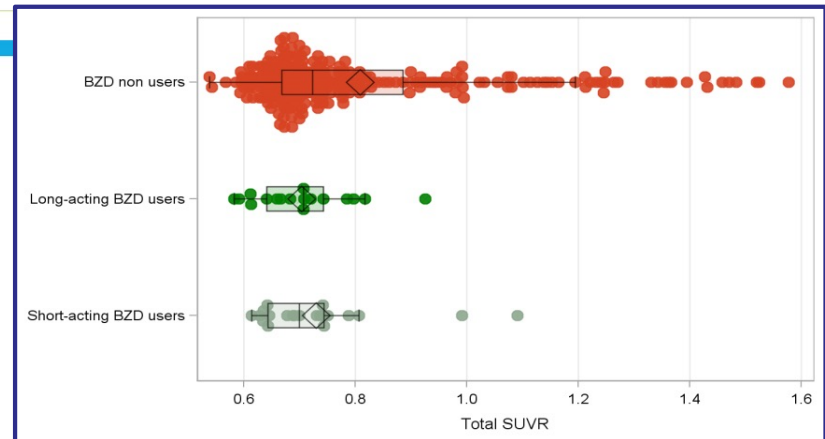
- l'âge
- le sexe
- le niveau d'éducation
- CDR
- le MMSE
- la dépression NPI
- l'anxiété NPI
- l'apathie NPI
- les antécédents d'épisodes dépressifs majeurs
- les antécédents de prise d'antidépresseurs
- le génotype ApoE $\epsilon 4$

Résultats : étude 1

SUVR amyloïde total individuel chez les utilisateurs et les non-utilisateurs de BZD



Charge amyloïde totale plus faible chez les utilisateurs de BZD versus non utilisateurs de BZD (**bêta = -0,073, p = 0,042**) ; **Cohen d = 0,43**

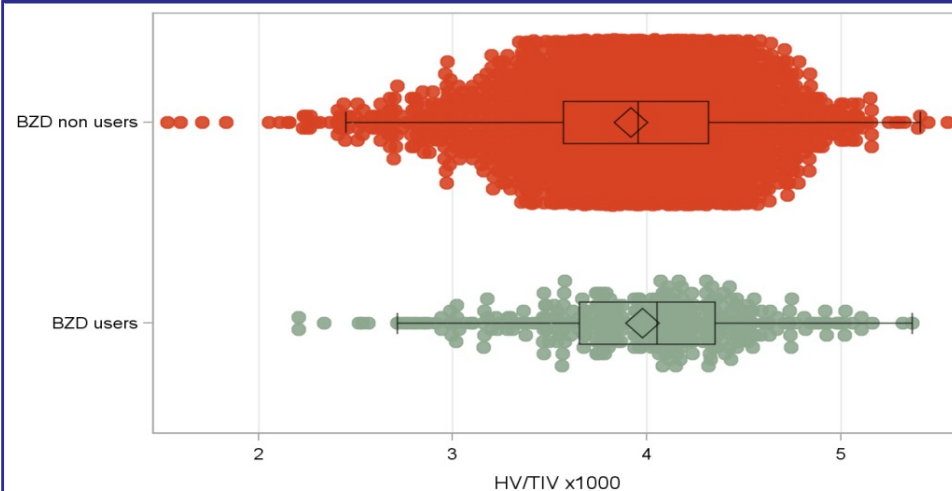


- Pas d'effet significatif de la demi vie. Tendance pour les BZD à courte durée d'action (**beta=-0,078, p = 0,097**).

- Aucun effet significatif de la doseXdurée ni sur dose seule ($p = 0,24$), ni pour la durée ($p = 0,45$).
- Aucun effet significatif pour les Zdrugs ($p = 0,119$).

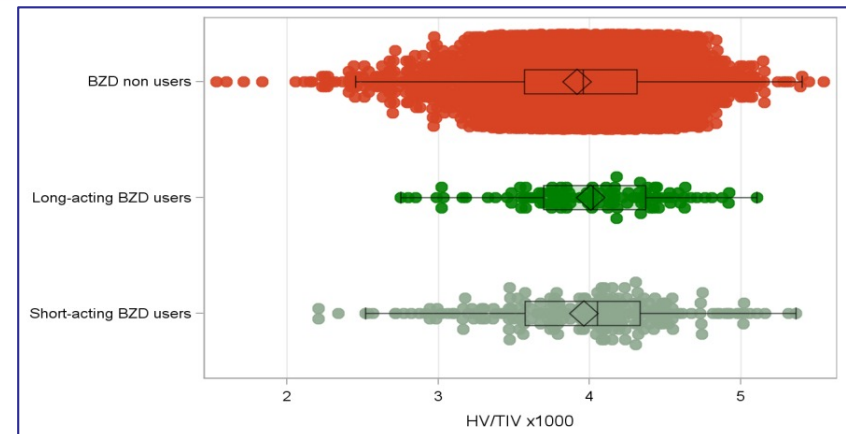
Résultats : étude 1

Volume hippocampique individuel chez les utilisateurs et les non-utilisateurs de BZD



Volume hippocampique significativement plus grand chez les utilisateurs de BZD versus non utilisateurs de BZD

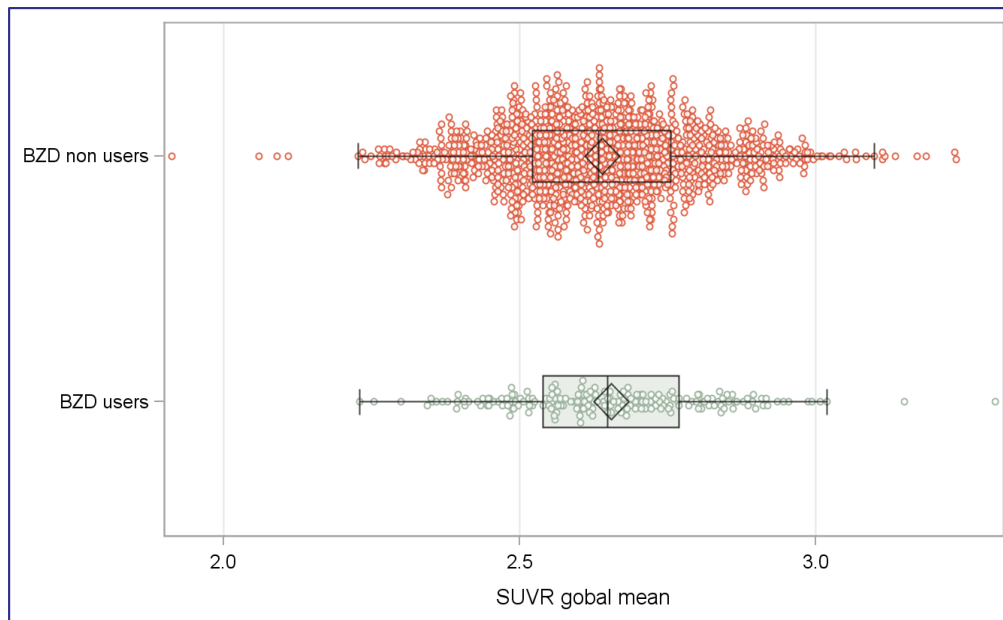
($\beta=0,072$, $p=0,027$), Cohen $d = 0,10$.



- Demi-vie courte : $\beta=0,099$, $p=0,037$)
- Zdrugs : ($\beta = 0,114$, $p = 0,047$)
- Demi-vie longue non significatif
- Pas d'effet dose, durée

Résultats étude 2

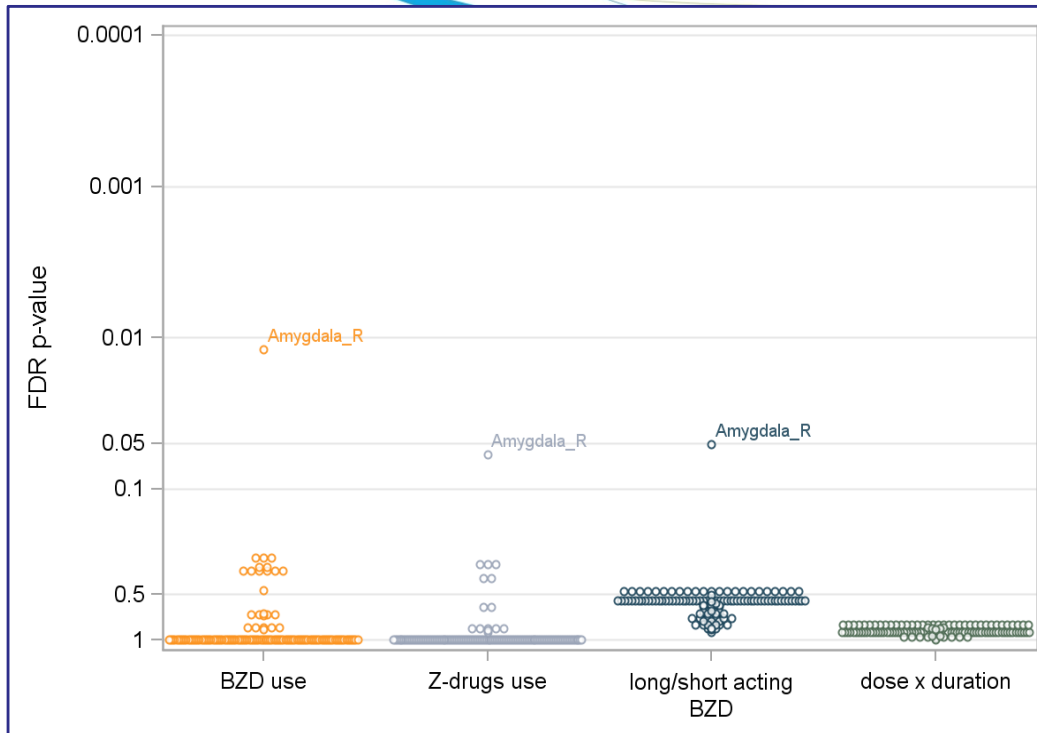
Moyenne globale du SUVR chez les utilisateurs et les non-utilisateurs de BZD



- La SUVR était statistiquement plus élevé chez les utilisateurs de BZD ($\beta=0,03$; $p=0,038$), Cohen's $d=0,09$)

- Aucun effet significatif :
 - demi-vie ($p=0,114$)
 - doseXdurée ($p=0,17$)

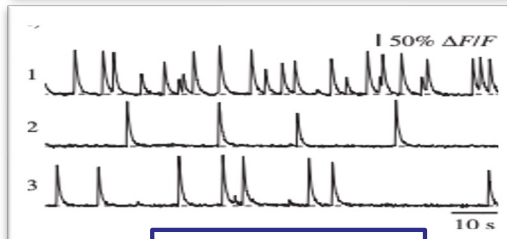
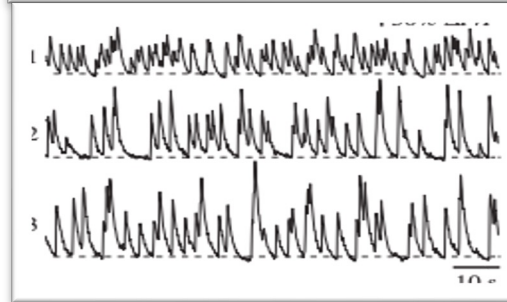
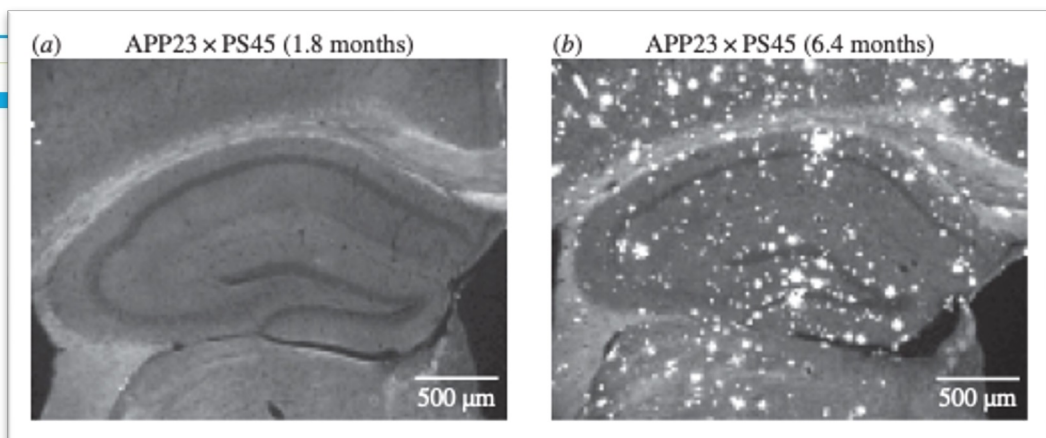
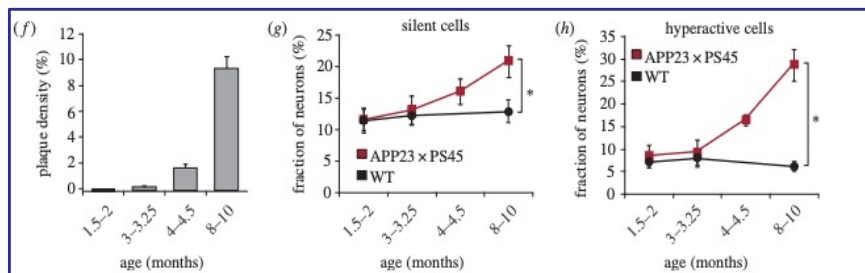
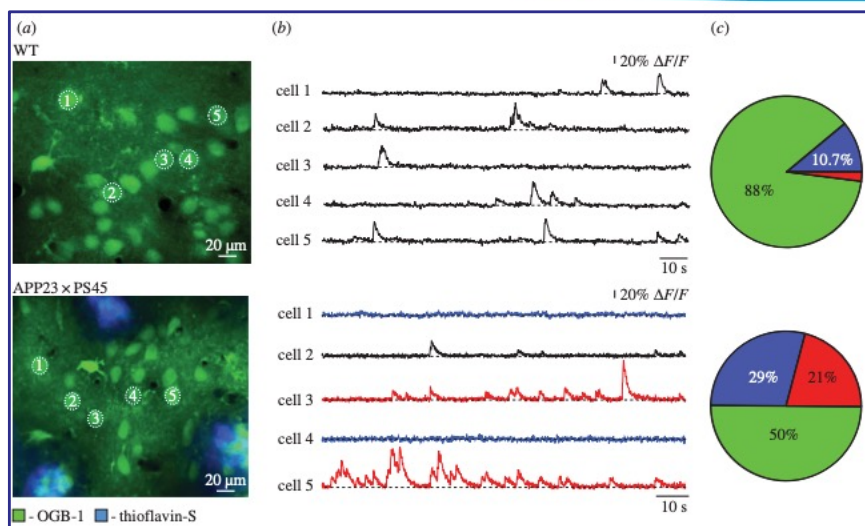
Résultats : étude 2



P-values FDR pour chaque ROI anatomique spécifique à la MA en fonction des BZD, ZDrugs, demi-vie et doseXdurée

- Amygdale droite significativement corrélée à l'utilisation des BZDs (beta=0.32 ; p=0.012)
- Tendance pour la demi-vie des BZDs :
 - longue (p=0.051)
 - Zdrugs (p=0.060)
- Aucune association significative avec les régions spécifiques de la MA

Discussion



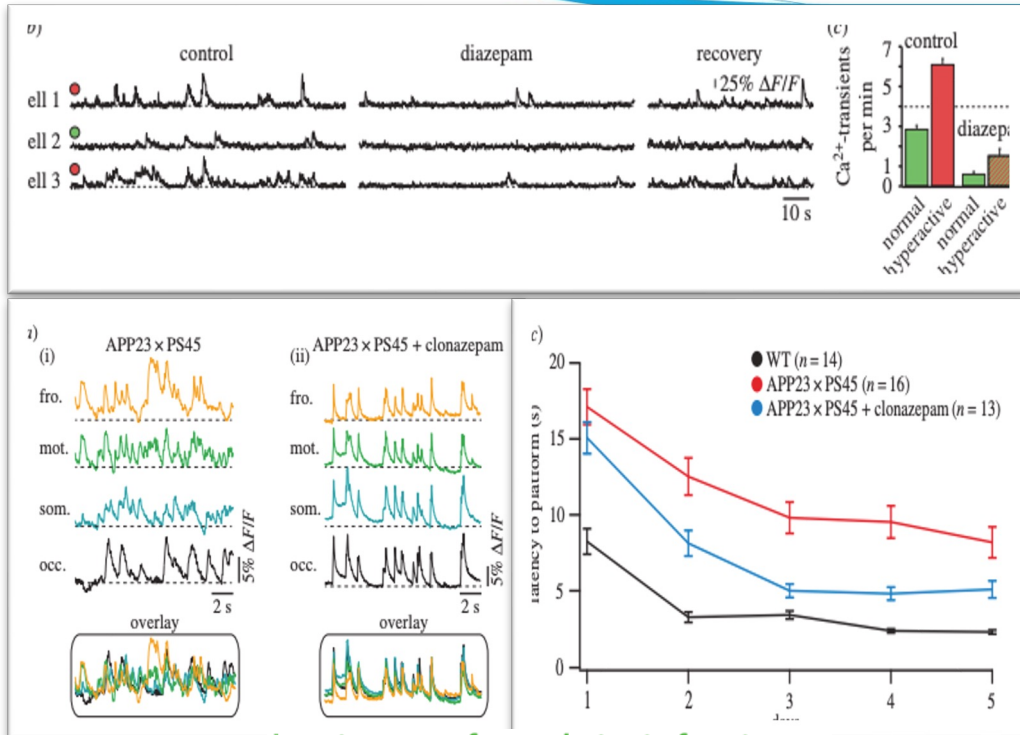
Souris WT

L'altération fonctionnelle des neurones corticaux et hippocampiques précède les dépôts amyloïdes

Impairments of neural circuit function in Alzheimer's disease

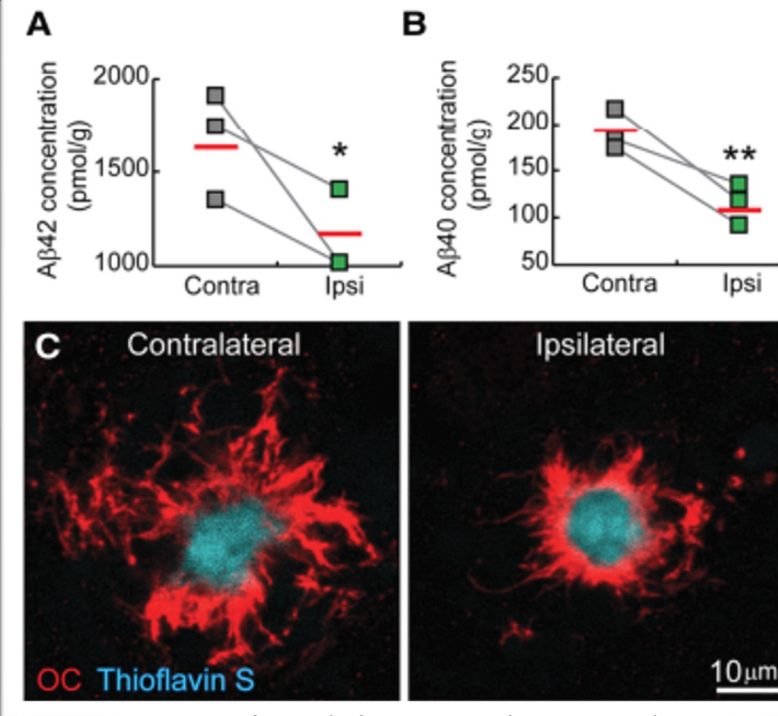
Marc Aurel Busche^{1,2,3,4} and Arthur Konnerth^{1,3,4}

Discussion



Impairments of neural circuit function in Alzheimer's disease

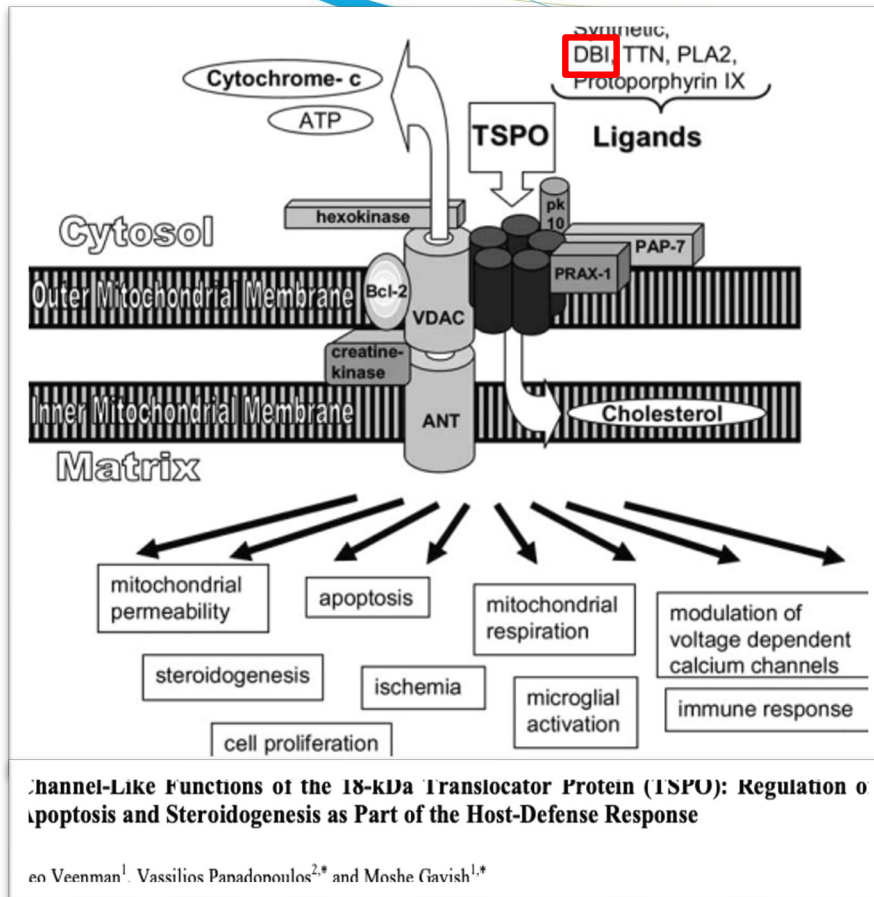
Marc Aurel Busche^{1,2,3,4} and Arthur Konnerth^{1,3,4}



Attenuation of β -Amyloid Deposition and Neurotoxicity by Chemogenetic Modulation of Neural Activity

Peng Yuan (袁鹏)^{1,2} and Jaime Grutzendler^{1,2}

Discussion



Rôles :

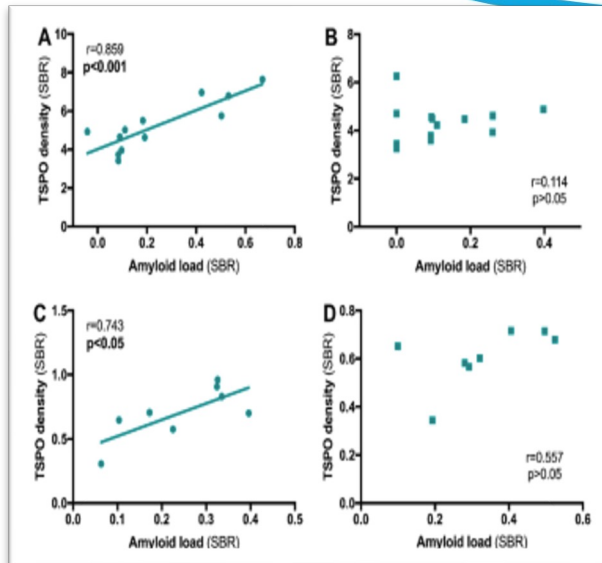
- perméabilité mitochondriale
- l'apoptose
- la stéroïdogénèse
- la prolifération cellulaire
- la respiration mitochondriale
- la modulation des canaux calciques voltage-dépendant
- l'ischémie
- l'activation microgliale et la réponse immunitaire

Discussion

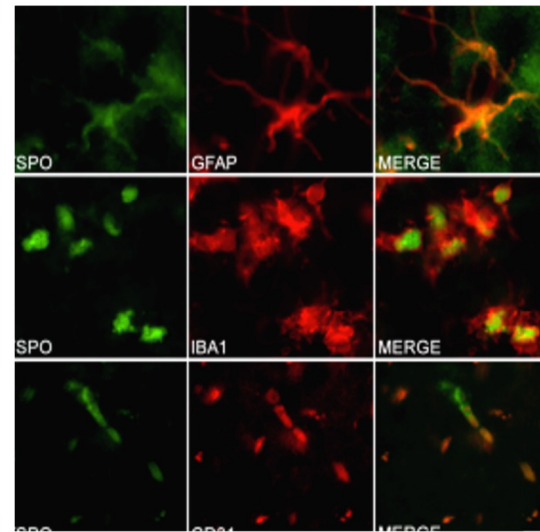
Review

In Vivo TSPO Signal and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease

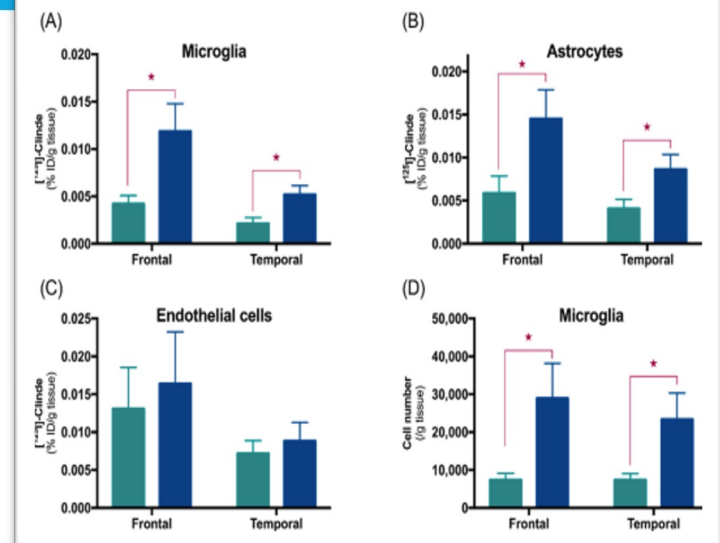
Benjamin B. Tournier^{1,2,*}, Stergios Tsartsalis¹, Kelly Ceyzériat^{1,3,4}, Valentina Garibotto³ and Philippe Millet^{1,2}



Augmentation de la densité de TSPO dans la partie dorsale de l'hippocampe de la souris, non retrouvée dans la partie antérieure



Co-localisation de la TSPO avec les astrocytes, la microglie et les cellules endothéliales



TSPO est accrue dans les astrocytes et les cellules microgliales dans le cortex frontal et temporal des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer

Limites

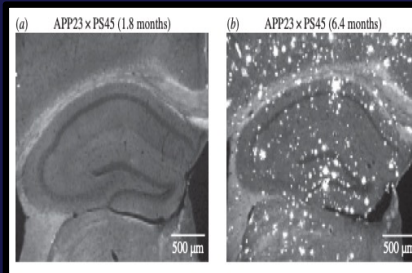
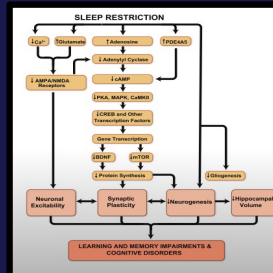
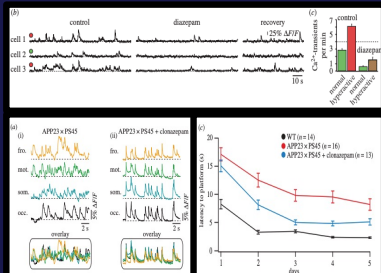
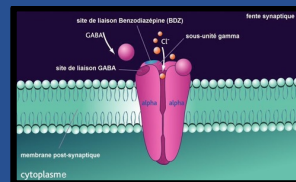
- Analyse secondaire
- Analyse statistique transversale
- Réplication nécessaire sur les résultats de l'hippocampe et de la TEP-FDG
- Blocage de l'amyloïde de façon précoce, questionnement de l'effet tardif ?
- CDR 0,5 dans la sous-population IRM
- Biais de rappel (donnée imprécise)
- Pas de calcul de l'exposition à vie
- Perte de données sur les comorbidités psychiatriques
 - Trouble anxieux
 - Trouble du sommeil

- Etude longitudinale
- Contrôle précis de la durée et de la dose
- Un meilleur contrôle sur les comorbidités psychiatriques

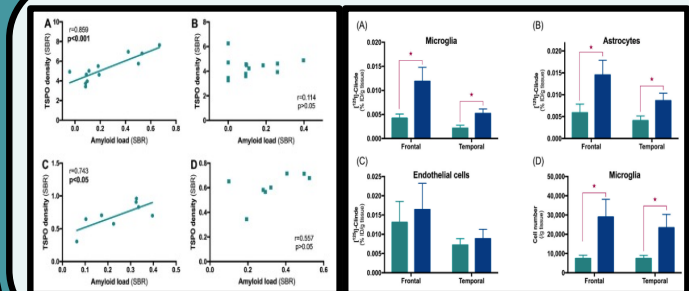
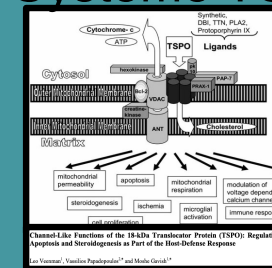
Conclusion

Effet neuroprotecteur des BZD

Systeme GABAergique



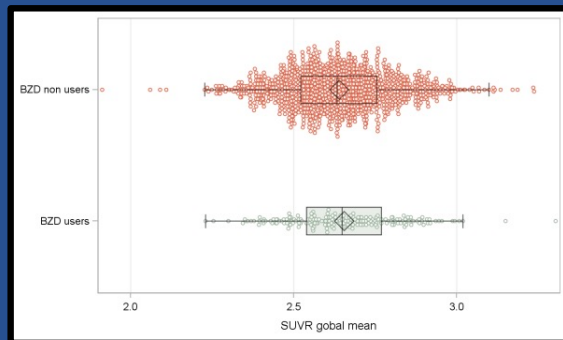
Systeme TSPO



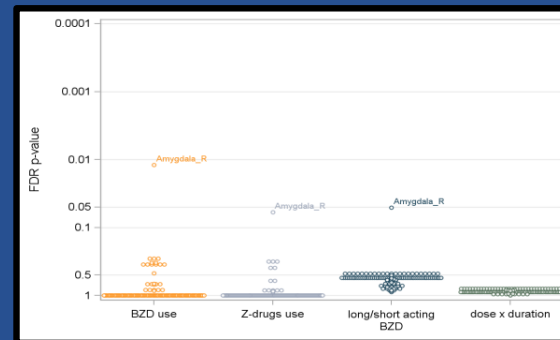
Conclusion

Effet spécifique

Augmentation du métabolisme

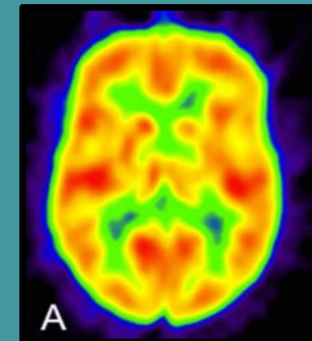


Globale



Amygdale droite

Pas d'effet significatif sur les régions de la MA



Le mot de la fin...

Risque de chute >50%

Désadaptation psychomotrice

Risque de fracture (fémur)

Augmentation de la mortalité

Troubles cognitifs réversibles

Effet neuroprotecteur

