

Entretien avec le professeur Bégaud, directeur de l'unité épidémiologique U657 de l'université de Bordeaux. (27 janvier 2012, 34 minutes)

Qu'est-ce qui vous a amené à entreprendre une étude sur les benzodiazépines et la maladie d'Alzheimer ?

Si on était dans un pays normal, il semblerait logique de s'intéresser à ce genre de questions. Plus on est face à une maladie grave qui cause beaucoup de morts, de souffrances, qui a un véritable cout pour la société, et à un médicament très largement utilisé, plus il est logique de rechercher si ce médicament n'augmente pas, parmi ses effets indésirables, la fréquence d'apparition de cette maladie. A l'inverse, si on prend un médicament extrêmement peu consommé et une maladie qui ne compte que dix cas par an, malheureusement pour ces dix cas, on ne va pas faire d'étude, ou plus rarement. Plus les phénomènes touchent un nombre important de personnes, plus il est utile de faire une étude. C'est ce qui a été fait dans le cas des téléphones portables et des rumeurs qui couraient autour d'un cancer du cerveau, et heureusement vu le nombre d'utilisateurs de téléphones portables. Dans nos sociétés, Alzheimer et les maladies cardiovasculaires font partie des plus grands fléaux. D'autre part, la France est championne du monde en consommation de benzodiazépines (BZD).

Il y a donc une optique de prévention dans cette démarche ?

Oui, c'est notre rôle.

Ensuite il y a ce qu'on appelle la plausibilité biologique. Les BZD, à dose élevées ont un effet sédatif, elles « abrutissent », ont pour conséquences des réflexes plus lents, et ont un effet sur la mémoire. Il y a des affaires de viols et de crimes, où les coupables font prendre à la victime des BZD, celles-ci sont plus facilement manipulables, et surtout manifestent dans certains cas une amnésie : la victime ne se souvient plus de ce qui s'est passé. Il y a ici un parallèle avec la maladie d'Alzheimer, c'est la plausibilité biologique, quelque chose dans les effets qui ressemble à la maladie. Quand on a commencé à s'intéresser à ce sujet, ce n'était pas mon idée, mais celle d'un collègue qui ne travaille plus avec nous maintenant. C'était en 1998, une étudiante a fait son mémoire de master, puis sa thèse sur ce sujet (Rajaa Lagnaoui), elle a travaillé sur la cohorte Paquid (3777 sujets) et a trouvé une association au

plan statistique entre consommation de benzodiazépines et augmentation de risque de démence de type Alzheimer.

En 2002 sa thèse est sortie dans un bon journal d'épidémiologie américain, elle a été citée dans plusieurs publications étrangères, mais jamais en France où ses travaux n'ont absolument eu aucun échos alors que s'il est un pays qui était concerné, c'était bien le notre.

Fin 2002, je suis devenu président de l'Université de Bordeaux, ce qui était une occupation ne me laissant plus de temps pour la recherche bien que je sois resté directeur d'une unité INSERM. J'ai quitté ce poste en 2008, je voulais revenir à la recherche, et à ce moment là, même hasard de l'histoire, une jeune femme cherche un poste de thèse pour un master, puis un doctorat. Il me semblait intéressant de retravailler sur le sujet. C'est donc elle qui a réalisé cette nouvelle étude, et elle va encore travailler avec nous pendant 2 ans. Le contexte avait cependant un peu changé, car l'étude de 2002 avait une limite : Alzheimer n'est pas une maladie brutale, c'est un processus très long, qui prend des années, les symptômes arrivent très lentement, petit à petit. Quand les véritables symptômes de la maladie sont là et que l'on peut véritablement diagnostiquer une maladie d'Alzheimer, le processus est déjà allé très loin et il n'y a pratiquement plus rien à faire. Les médicaments dont l'on dispose peuvent stabiliser un peu l'état de la personne, mais seulement temporairement. La maladie peut donc commencer jusqu'à 12 ans plus tôt avant que l'on puisse la diagnostiquer. Or parmi les symptômes avant-coureurs de la maladie, on trouve des troubles du sommeil, de l'anxiété, et des états dépressifs qui sont des indications de prescriptions des BZD. Il y a alors la possibilité de ce que l'on appelle un biais protopathique, ou biais de causalité inversée, c'est à dire que les BZD sont prises à cause des premiers symptômes de la maladie plutôt qu'elles n'ont un effet dessus. Pour contourner ce biais, une des solutions est de suivre sur une période très longue les consommateurs de BZD pouvant contracter la maladie d'Alzheimer, c'est à dire plus de 12 ans avant le diagnostic, puisque que les premiers pré-symptômes peuvent apparaître à partir de cette date. Or pour l'étude de Lagnaoui nous n'avons qu'un recul de 8 ans. La nouvelle étude réalisée, de nouveau sur la cohorte Paquid, a cette fois-ci 20 ans de recul, ce qui permet de regarder effectivement un éventuel lien de causalité. Si la prescription est faite très précocement par rapport au diagnostic, le fait quelle soit en rapport avec les symptômes avant-coureurs de la maladie devient improbable.

Mais ce qu'il vaut bien voir c'est que cette étude, ne fait que suivre d'autres études qui ont été précédemment faites, c'est à dire 5 voire 6, ce qui envoie un signal d'alerte fort, et pourtant rien n'est fait. Cela montre bien l'immaturation des systèmes sanitaires français. Les études du docteur Wu sont très bien faites, le seul reproche que l'on peut y appliquer est là encore le biais de causalité inversé en raison du recul limité. Quelqu'un qui voudrait démolir l'étude pourrait donc le faire sur ce prétexte. Je ne sais pas si vous avez vu, mais il y a aussi l'étude d'un chercheur anglais : Gallacher, qui vient de sortir et qui va aussi dans ce sens, ce qui est intéressant, car les anglais sont réputés être de bien moins grands consommateurs que les français de BZD. Gallacher travaille sur une cohorte exclusivement masculine, il a aussi 20 ans de recul, mais ses effectifs sont un peu limités. Voilà, je ne vais pas vous dire

que notre étude est la meilleure, même si c'est ce que je pense, mais c'est quand même probablement celle qui présente le maximum de garanties dans la présentation des résultats.

Est-ce dans un but de prévention que vous avez accepté de faire paraître une partie de vos conclusions dans un article de Sciences et Avenir avant la parution de votre étude dans une revue scientifique ?

Alors là, ça commence avec le ministre de la santé Xavier Bertrand, qui est un homme tout à fait respectable au demeurant, qui n'arrête pas de dire qu'il faut des études indépendantes, qu'il y en a marre de la dictature de l'argent, des lobby des entreprises, etc. Nous, c'est que nous sommes, un centre de recherche indépendant, je dispose d'un budget de 38 000 euros par ans pour 8 équipes de recherche. 38 000 euros cela vous paraît peut-être énorme, mais en réalité, avec les moyens que demande la recherche scientifique aujourd'hui j'ai à peine les moyens de travailler et encore moins de mener une étude. Quand on a confié l'étude à la doctorante, j'avais des vacances d'étude à l'INSERM et je pouvais la payer, mais évidemment pas jusqu'à la fin de l'étude. On était alors en 2010, il y avait eu 6 études sur le sujet, la maladie d'Alzheimer était et est considérée en France comme un sujet de santé majeur (Plan Alzheimer), il nous fallait 40 000 euros pour terminer sans doute une des études les plus abouties sur la question. Le plan Alzheimer est doté d'un budget de 1 milliard d'euros sur 3 ans. J'ai donc naïvement décroché mon téléphone, et appelé tout le monde (Affsaps, ministère de la santé, ...). En gros, on m'a dit, il n'y avait pas d'argent, quoique certains m'aient dit de fournir les premiers résultats détaillés, et qu'ils verraient. Mais en bref, je n'ai rien vu venir de concret. Entre temps, il y a eu un journaliste, qui travaillait sur les psychotropes et qui m'a proposé des entretiens, comme j'avais déjà exposé l'étude à l'Affsaps, au ministère et à différentes institutions je me suis dit pourquoi pas. Je l'ai eu 5 ou 6 fois au téléphone ; je lui ai cependant dit que je ne voulais pas lui donner les résultats de notre étude car on ne les avait pas publiés. Il a donc écrit son article avec les résultats des autres études et des informations qu'il a pu recouper. Il a donné son article au journal Science et Avenir qui en a fait un numéro spécial sur le sujet avec une campagne publicitaire énorme lors du lancement. J'avais eu la directrice de Science et Avenir qui a fait du reste un très bon travail. Elle voulait aussi une photo de moi pour mettre en couverture, moi je ne le souhaitais pas, je lui ai répondu que ce n'était pas mon genre. Le retentissement a été énorme mais c'est un épisode assez douloureux pour moi, j'étais effondré quand j'ai vu mon nom, en première page. J'ai été sollicité par un nombre incalculable de journaux, radios et télévisions français et étrangers. J'ai donné des interviews à France 2 et à d'autres journaux. J'ai ensuite réfléchi et je me suis dit que cela ne pouvait plus durer, alors, dans la nuit, j'ai fait un communiqué de presse en disant que je n'avais rien de plus à dire, que ce n'était pas moi qui avait écrit cet article, et que je ne répondrais plus sur ce sujet. Je me suis fait injurier par le monde des média, ils étaient furieux, mais je ne voulais pas faire de pub. Ça a été quelque chose de gigantesque, ils en ont parlé dans 111

journaux, je crois, j'aurais pu passer 3 mois à temps plein sur les plateaux de télé et de radio, le grand journal me voulait, zone interdite, ... Je reçois encore du courrier à ce propos en ce moment.

Vous voulez dire que vous n'avez pas vu l'article avant sa publication ?

Non absolument pas, mais après une partie de l'article correspondait à ce dont je m'étais entretenu avec Mme Leglu (directrice de Science et Avenir), et d'autre part étant donné tout ce que j'avais déjà raconté au personnalités du monde de la santé, je ne voyait pas d'inconvénient à la parution d'un article. Mais l'autre partie de l'article était un dossier à partir de recherche que ce journaliste avait faites, la photo de moi qu'ils ont mise est tirée d'un journal bordelais qui m'interviewait en qualité d'ancien président d'université. Mais après, je ne leur en veux pas, ce sont des journalistes, leur métier est de vendre ; il y avait aussi chez eux la volonté de faire passer un message fort de santé publique.

Pour revenir sur les études, que pensez-vous de celle de Fastbom en 1998 qui montrerait une action protectrice des BZD sur la maladie d'Alzheimer ?

Quand cette étude a été faite, il y avait une théorie gabaergique sur la maladie d'Alzheimer, c'est à dire qu'elle pourrait être liée à un dysfonctionnement des récepteurs gaba, et donc l'idée est que les BZD qui agissent sur ces récepteurs pourraient avoir un effet positif sur la maladie d'Alzheimer. Mais vous savez, nous avons soumis les études à un test de qualité, et cette étude n'est pas très solide.

L'Affsaps dans son rapport parle de 5 études positives et de deux (4) qui seraient négatives, mais en réalité cela ne veut pas dire que rien n'a été trouvé. Dans la seconde étude de Lagnaoui en vérité un lien a été trouvé, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, l'étude montre l'augmentation du risque mais sans la puissance significative.

Ce n'est pas nous qui décidons de ces critères de qualité, on a pour cela utilisé l'outil : Newcastle Ottawa. Et les tests, concluent que dans l'ensemble les études qui montrent un lien positif sont plutôt mieux faites et présentent plus de critères de qualité. Donc cette étude de Fastbom ne me paraît pas être un grand sujet d'inquiétude, elle n'est pas de très bonne qualité et pas très crédible. Il se peut qu'il ait raison, mais j'en doute. D'ailleurs quand vous parlez de polémique, je ne pense pas que l'on puisse dire qu'il y ait réellement polémique. Aujourd'hui au vu des études qui sont publiées et qui vont dans ce sens, je pense que tous les experts sont d'accord pour dire qu'il y a un signal d'alerte fort.

Y-a-t-il actuellement des recherches en sciences ou en médecine qui se penchent sur le mécanisme biologique favorisant la maladie d'Alzheimer que les BZD pourraient induire ?

C'est une bonne question. Vous voulez dire des expériences sur des rats par exemple, auxquels on ferait prendre des benzodiazépines, des constructions de modèles. Non, il n'y a rien de ce genre en ce moment, en tous cas pas à ma connaissance. On ne peut que se contenter d'hypothèses. Si jamais les effets délétères sont retenus, et je les retiens à présent, car j'ai tellement vérifié les résultats que je suis quasiment certain, j'ai bien dit quasiment certain, qu'il y a un effet délétère, qu'il y a un lien. Dans ce cas donc, nous avons une hypothèse privilégiée, due au mécanisme d'action. Vous savez que les benzodiazépines régulent l'activité du cerveau par le bas, elles rendent moins anxieux et font mieux dormir en « ralentissant les neurones ». Or on sait qu'un des facteurs préventifs d'Alzheimer c'est la stimulation. Les personnes âgées qui sont seules, qui ne parlent à personne, qui n'ont pas d'activité qui ne font ni mots fléchés, ni sudoku, qui n'ont pas de petits enfants à s'occuper, aider à faire des devoirs de maths, et je ne sais quoi encore, mais qui passent la journée dans leur fauteuil devant la télé ont plus de risque de développer une maladie d'Alzheimer. L'hypothèse est donc que la maladie d'Alzheimer commence tôt mais peut être retardée par de la stimulation, alors que les BZD mettraient les personnes dans une situation équivalente à regarder seul la télévision. Cependant il faut voir si il n'y aurait pas d'hypothèses plus séduisantes, si l'on pouvait mettre en avant un mécanisme biologique autre que celui-ci qui induirait la maladie d'Alzheimer, cela ouvrirait aussi des pistes pour la prévention et le traitement d'Alzheimer par des médicaments mettant en place des mécanismes biologiques inverses.

Et donc il n'y a pas d'étude de ce type à ce jour ?

Pas à ma connaissance. Mais vous savez, quand on a commencé à travailler sur ces études en 1998, il n'y avait rien, et les gens ne croyaient pas du tout à l'hypothèse d'un lien entre consommation des BZD et Alzheimer. Aujourd'hui, les choses ont un peu changé. Le battage médiatique qu'il y a eu autour de l'article de Sciences et Avenir a peut être donné des idées à certains. Il se peut aussi que de telles études soient menées à l'étranger, je n'en sais rien.