

**Entretien du professeur Dartigues, directeur de l'unité Inserm U897 de  
l'Université de Bordeaux**

*- Que pensez vous du débat suscité par l'article paru dans Sciences et Avenir sur l'association entre benzodiazépines et maladie d'Alzheimer ?*

*Pr. Dartigues* : Ce qu'il faut comprendre c'est que l'épidémiologie, l'étude épidémiologique de la maladie d'Alzheimer, c'est quelque chose de compliquée. Beaucoup plus compliquée que d'autres maladies parce que c'est une maladie chronique qui évolue dans le temps, sur plusieurs années, voire plusieurs dizaines d'années, et avant que le diagnostic ne soit fait, il se passe des années dans lesquelles le malade présente des petits signes avant coureur mais qui ne conduisent pas au diagnostic. Donc tout facteur d'exposition qui survient dans les années qui précèdent la maladie peut être une des causes de la maladie mais peut être aussi une conséquence précoce de la maladie. C'est vrai pour beaucoup de facteurs de l'environnement, ça ne l'est évidemment pas pour les facteurs génétiques parce qu'on les a depuis la naissance (pas de sélection à la naissance sur des facteurs encore qu'il y a un débat sur le tabac avec l'idée que le tabagisme n'est pas un facteur de risque de cancer des poumons mais que ce sont des facteurs génétiques qui conduisent à la fois au tabagisme et au cancer des poumons, même pour ça, on n'est pas complètement sûr mais enfin quand même. On peut dire qu'un facteur qui touche l'enfance a très peu de chance de ne pas être causal). Mais ce n'est pas le cas des benzodiazépines parce que la prise de tranquillisant survient en règle général dans toutes les études dans les années qui précèdent la maladie d'Alzheimer. On n'est donc jamais complètement sûr que les benzodiazépines sont une cause de la maladie ou une conséquence des premiers signes. Mais ce qu'on sait, et on le sait depuis la mise sur le marché des médicaments, c'est qu'ils ont des conséquences sur les fonctions cognitives, on sait que le fait de prendre un somnifère ou un tranquillisant dans la journée va diminuer un certain nombre de capacités, notamment des capacités d'attention et de rapidité de réalisation des tâches, c'est connu.

Alors nous qu'est ce qu'on a fait? Nous avons mené des études de cohorte en population. Qu'est ce que c'est qu'une cohorte? Une cohorte c'est en fait un échantillon de la population qu'on choisit sur un certain nombre de critères. Pour PAQUID, les membres vivaient à leur domicile, en 1988 ils étaient âgés de plus de 65 ans et vivaient dans plus de 75 communes de Gironde et de Dordogne. Il fallait aussi qu'ils acceptent de participer à une étude avec un suivi au cours du temps et on appelle ça une cohorte par référence aux régiments de l'armée romaine, un des régiments de l'armée qui restait liée jusqu'au bout dans la bataille de façon à ce qu'il y ait le moins de dispersion, on ne perd que ceux qui meurent. Et bien c'est le même principe, on prend un échantillon qui accepte de participer et on le suit dans le temps en espérant qu'on en perde le moins possible et donc on revoit régulièrement les sujets, et pour PAQUID c'est 20 ans de suivi. A partir de ce moment là on peut étudier la relation entre exposition à certains facteurs, par exemple la consommation de benzodiazépines, mais ça peut être d'autres facteurs (génétique, âge, environnement, ...), et on étudie la relation entre l'exposition à cette drogue, et la survenue après l'exposition d'une maladie d'Alzheimer.

Alors on a déjà publié, il y a une dizaine d'années, un premier travail sur la cohorte PAQUID, sur les 5 premières années de suivie, dans laquelle on montrait que chez les sujets qui prenaient des benzodiazépines, le risque de maladie d'Alzheimer était augmenté. Dans la littérature mondiale, il y a plus d'une dizaine d'études qui se sont intéressées à ça avec des données controversées. La majorité retrouve une relation, le risque est augmenté, mais d'autres ne trouvent rien et il y en a une au moins qui trouve un effet protecteur. Mais globalement ces études trouvent qu'il y a un risque augmenté. Donc la nouvelle étude dont il est fait mention dans le rapport à l'Afssaps et que le professeur Bégaud a rapportée, c'est une étude qui est encore en cours, qui n'est pas publiée, et c'est un peu dommage que cette étude soit passée dans le domaine médiatique alors qu'elle n'avait pas été publiée, parce que une des règles de la science c'est que on ne médiatise que les résultats d'études qui ont été jugées par nos pairs, des gens comme nous qui de manière anonyme vont analyser l'article qu'on soumet à une revue, donner leur avis sur le travail et juger si elle mérite d'être publiée. En fonction des revues, il y a entre 2 et 5 reviewers. Ils peuvent ne pas être d'accord avec ce qui est dit dans le papier et à ce moment là il y a un débat qui s'établit, au terme duquel la revue accepte ou refuse le papier. Cette partie là est absolument essentielle pour qu'on valide les résultats d'une étude, même si on pense que ce qu'on a prouvé est vrai, il faut qu'on le démontre.

- *Oui, il faut absolument passer par cette étape là...*

*Pr. Dartigues* : Oui et cette étape n'a pas été réalisée, et ça c'est très ennuyeux, il y a eu une fuite d'un rapport, parce que on peut très bien le mettre dans un rapport, si il est confidentiel il suffit de dire voilà les résultats sur cette étude là ils ne sont pas encore publiés mais nous vous les soumettons, ça, ça se fait. Malheureusement de plus en plus ce genre de rapport perd son caractère confidentiel.

- *Et donc vous pensez que le Pr. Bégaud n'aurait pas du en parler avant au journaliste de Sciences et Avenir ?*

*Pr. Dartigues* : Et bien une fois que l'information a fuité, c'est très difficile de revenir en arrière donc le Pr Bégaud a essayé de se rattraper disons, mais c'est pas facile. Cela ne veut pas dire que ce qui écrit est faux, cela veut juste dire que ce qui est écrit n'a pas été validé. C'est deux choses complètement différentes, mais moi aussi ça m'est arrivé d'avoir des fuites comme ça et pour l'aluminium par exemple c'est très gênant.

- *Et cette étude elle va être publiée bientôt ?*

*Pr. Dartigues* : Oui, oui c'est en cours

- *Et avez-vous une idée de quand ça va être publié ?*

*Pr. Dartigues* : Elle devrait être soumise dans les semaines qui viennent, on peut penser que si c'est accepté ça paraîtra dans trois quatre mois. Mais sous réserve de passer cette étape, qui est essentielle. Étape qui n'est pas essentielle pour toutes les sciences, parce que par exemple en physique nucléaire on considère que les gens peuvent publier sans avoir un avis extérieur, mais en biologie c'est un peu dangereux.

- Ah, et pourquoi ?

*Pr. Dartigues* : Parce qu'on fait plus confiance aux gens, on considère qu'une fois que c'est publié, c'est mis sur internet, et qu'après les chercheurs feront le tri eux mêmes. C'est une optique qui n'est peut être pas si mauvaise que ça mais ça voudrait dire qu'on produirait tous les propos, les recherches délirantes qui existent, en biologie c'est un peu dangereux, on est pas prêt d'avoir cet état d'esprit.

- Et vous, vous ne pensez pas que c'était important de mettre au courant la population sur ce phénomène là ?

*Pr. Dartigues* : Je pense que c'est prématuré actuellement. C'est prématuré. Il y a un problème autour de la consommation de benzodiazépines en France qui de toute façon est très importante parce que nous consommons 4 à 5 fois plus que nos voisins anglais et allemands et 2 à 3 fois plus que les espagnols et les italiens, donc il y a un problème de consommation de ce qu'on appelle globalement les psychotropes c'est à dire tous les médicaments qui vont jouer sur l'anxiété, la dépression et puis tous les phénomènes psychiatriques. Nous consommons beaucoup trop de ces drogues. Pour les personnes âgées c'est quasiment 30 à 32% qui consomment des tranquillisants.

- C'est considérable...

*Pr. Dartigues* : Alors voilà, c'est absolument considérable et ça c'est vrai, on peut alerter la population dès maintenant.

- Mais pas forcément en leur faisant peur sur la maladie d'Alzheimer

*Pr. Dartigues* : Voilà, on peut se douter qu'il y a des conséquences, on sait qu'il y a des conséquences cognitives, je vous les ai expliquées. Sur le risque de maladie d'Alzheimer c'est plus compliqué. Et la difficulté de raisonnement épidémiologique, c'est qu'il est rarement péremptoire, quand vous interrogez un épidémiologiste il sera jamais vraiment sûr de lui parce que **notre formation est née du doute et de risque**. On n'est jamais complètement certain d'une causalité, ça pose un certain nombre de problèmes bien sûr, par exemple si vous étudiez, dans le monde toutes les controverses qu'il y avait autour du téléphone portable. Il y avait un article du Monde qui expliquait justement il y a quelque mois les difficultés de médiatisation du raisonnement épidémiologiques. Parce que l'épidémiologiste, il va trouver quelque chose et il va s'ingénier à rechercher tout ce qui ferait que ce qu'il a trouvé est faux. Donc c'est un état d'esprit un peu particulier. Les autres chercheurs, en médecine, n'ont pas cette esprit là, plutôt l'inverse. Mais nous c'est notre formation, on est construit sur le **risque d'erreur**. Comme on fait finalement de l'observation, on ne contrôle évidemment pas toujours le risque d'erreur.

- Oui, et c'est difficile de mettre en évidence des liens de causalité...

*Pr. Dartigues* : C'est très difficile effectivement de mettre en évidence des liens de causalité à partir du moment où on n'est pas dans une situation expérimentale. Pour établir un lien de causalité, il faut une situation expérimentale, mais là comment

voulez-vous ? On ne va pas aller faire l'essai pour montrer sur des milliers de personnes tirer au sort, un groupe qui prendrait des benzodiazépines et un qui en prendrait pas, et regarder si ceux qui en prennent font plus de maladie d'Alzheimer, ce n'est pas possible.

- *Et est ce que ceci, on ne pourrait pas le faire sur des animaux ?*

*Pr. Dartigues* : Sur des animaux ce n'est plus transposable, la toxicité de l'animal n'est qu'un indicateur. Les modèles animaux sont bien utiles mais la maladie d'Alzheimer ne survient pas spontanément chez les animaux. Elle ne survient chez l'animal que si on injecte le gène. Et donc à ce moment là comment voulez vous faire ? Et donc c'est toujours un faisceau d'arguments qui conduit à la causalité.

- *Il n'y a donc pas de recherches qui pourraient mettre en évidence clairement un lien entre les benzodiazépines et la maladie d'Alzheimer ?*

*Pr. Dartigues* : Pour avoir une certitude à 100%, ce n'est pas possible. Ce n'est qu'un faisceau d'arguments qui aboutira à ça, c'est à dire plusieurs études dans le monde qui montrent la même chose. Deux ou trois études bien faites ça suffit mais à condition qu'on ait des études bien faites et malheureusement, on en manque.

- *Et est ce que vous savez justement s'il y a en ce moment des études dans le monde qui porteraient sur cette question ?*

*Pr. Dartigues* : C'est surveillé de près par les données des agences mais spécifiquement à ma connaissance non. On surveille les effets secondaires des médicaments bien sûr, mais il n'y a pas d'études spécifiques à ma connaissance.

- *Est ce que vous avez les références de l'étude qui montre un effet protecteur ?*

Fastbom J

Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease

Alzheimer disease associated disorder

1998 12, p. 14 17

- *Est ce que vous pensez qu'il y a réellement une controverse scientifique sur ce sujet ?*

*Pr. Dartigues* : Oh oui, très grosse controverse scientifique sur ce sujet. Globalement, de toute manière, il faut être pragmatique quand même, on consomme trop de benzodiazépines. On sait que les benzodiazépines donnent des problèmes cognitifs donc alerter les médecins sur le risque de prendre ces médicaments, de donner ces médicaments de manière trop facile est de toute manière une bonne chose. Et même si en soit, les benzodiazépines ne provoquent pas la maladie, au moins elle peut la faciliter si vous voulez, ça c'est ce que je pense, ça n'a de valeur que d'opinion. C'est pour ça que sur le fond, ça ne m'a pas gêné que *Sciences et Avenir* parle de ça.

- *D'accord, dans le fond c'est plutôt une bonne chose d'alerter l'opinion même si c'est pas forcément...*

*Pr. Dartigues* : Exactement, exactement, surtout avec le déficit de la sécurité sociale. Et par ailleurs la prise de benzodiazépines, c'est avéré, majore le risque de chute, de fracture, d'hospitalisation et donc vous voyez il y a suffisamment bien d'autres choses pour que ce soit justifié.

- *Et alors comment vous expliquez sachant tout ça, qu'il n'y ait pas beaucoup de choses qui aient été faites pour mettre en garde contre ces médicaments ?*

*Pr. Dartigues* : C'est compliqué, c'est encore plus compliqué. C'est à dire qu'en France quand un malade va à une consultation, dans 95% des cas, il ressort avec un médicament. Dans d'autres pays c'est à peine 50%. La réponse thérapeutique à un problème chronique, pratiquement quel qu'il soit, c'est de donner quelque chose parce qu'on ne sait pas travailler autrement, c'est comme ça qu'on a appris. Donc c'est relativement facile d'imaginer que la personne est un peu anxieuse et qu'on lui donne un petit traitement. C'est une solution de facilité.

- *Et le patient est aussi demandeur de cela...*

*Pr. Dartigues* : Mais bien sûr! Le patient est déçu de partir avec des bonnes paroles, il va voir un autre médecin. Donc là il y a vraiment un problème.

- *Et qu'est ce qu'on pourrait faire pour améliorer cela ?*

*Pr. Dartigues* : Il y a un problème de formation à la base, médicale, et puis il y a un problème aussi de rémunération à l'acte qui fait que quand vous rémunérez à l'acte vous êtes obligé de compter le temps. Et donc pour des maladies chroniques en médecine générale, la rémunération à l'acte fait que la consultation ne va pas durer plus d'un quart d'heure, et en un quart d'heure vous n'avez pas le temps d'aborder les problèmes existentiels pour les gens.

- *Et ça, ça empêcherait d'aller plus loin dans l'analyse et les médecins seraient plus enclins à prescrire des benzodiazépines ?*

*Pr. Dartigues* : Bah oui, oui, pas uniquement des benzodiazépines, des antidépresseurs, parce que là on voit exploser les antidépresseurs. Mais c'est un changement, arrêter le paiement à l'acte c'est vraiment quelque chose de compliqué...