

ALCOOLISME: PEUT-ON CRAINDRE UN SCANDALE BACLOFÈNE?



| Photo Vincent Capman

Le Pr Bernard Granger, chef de service de psychiatrie à l'hôpital Cochin, a récemment exprimé sa colère auprès du Pr Philippe Lechat, directeur de l'évaluation des médicaments de l'Afssaps. Scandalisé par la lenteur de l'Agence à acter l'efficacité du baclofène dans l'alcoolisme et par les conflits d'intérêts de certains de ses experts, il craint, pour demain, une «affaire baclofène». Les deux professeurs répondent à nos questions.

Vanessa Boy-Landry - Parismatch.com

Pr Bernard Granger: «Les malades alcooliques ont raison de s'organiser pour trouver des médecins prescripteurs de baclofène»



Vous avez récemment poussé un coup de gueule auprès du directeur de la pharmacovigilance de l'Afssaps, le Pr Philippe Lechat, au sujet du baclofène. Pouvez-vous nous en dire plus?

Le baclofène: d'hier à aujourd'hui

Le baclofène est un **décontractant musculaire** utilisé depuis 40 ans pour les troubles de spasticité (crampes et atrophie musculaires dans certaines paralysies, torticolis de l'enfant), médicament générique depuis 1997.

En 2004, Olivier Ameisen, cardiologue souffrant d'alcoolisme, découvre qu'à de hautes doses, le baclofène supprime complètement le besoin de boire. Il publie sa découverte dans « Alcohol & Alcoholism » et réclame la réalisation d'essais cliniques.

La plupart des addictologues jugent irrecevable cette notion d'indifférence à l'alcool : **seule l'abstinence reste l'objectif thérapeutique**. Les essais cliniques n'ont pas lieu.

En juin 2011, l'Afssaps a publié une mise en garde dissuasive auprès des médecins sur l'utilisation du baclofène dans l'alcoolisme. Or cet avis de l'Agence, selon moi partial, a été rédigé sur la base d'une réunion d'experts dont certains avaient des conflits d'intérêts importants. J'avais écrit à l'Afssaps dès juin 2011, puis à plusieurs reprises ensuite, sans grands effets.

Quels types de conflits d'intérêts?

Plusieurs experts de cette réunion coordonnent ou participent à des études sur le nalmefène, concurrent direct du baclofène, et dont la demande de mise sur le marché vient d'être déposée au niveau européen. C'est un exemple, mais il y en a d'autres. Normalement, en présence de tels conflits d'intérêts, l'Afssaps aurait dû immédiatement reconsidérer son avis. Récemment, son directeur général a refusé de publier une recommandation concernant des traitements antibiotiques en raison des conflits d'intérêts de certains des experts de l'agence. Même si le cas n'est pas exactement comparable, je trouve regrettable que pour le baclofène, l'Afssaps n'ait pas été suffisamment rigoureuse.

Que demandez-vous à l'Agence depuis l'année dernière?

Qu'elle retire cette mise en garde dissuasive et qu'elle émette un nouvel avis, sur la base d'une expertise sans conflits d'intérêts et à la lumière des données les plus récentes sur le baclofène. Aujourd'hui, l'efficacité du baclofène ne fait plus de doute et les données de pharmacovigilance n'ont pas fait apparaître de risque supplémentaire à ce que l'on savait déjà.

Comment l'Agence-t-elle réagi ?

On m'a d'abord répondu, dès juillet 2011, que le service de déontologie de l'Afssaps allait être saisi. J'attends toujours. A chaque fois que je renouvelle ma demande, on botte en touche. Jusqu'à récemment, je n'avais pas obtenu de réponse satisfaisante.

L'efficacité du baclofène vient d'être mise en avant à travers la publication dans « Alcohol&Alcoholism » d'une étude d'observation de 181 patients sous baclofène à de hautes doses, suivis pendant un an: 58% de guérison à un an si on considère les perdus de vue comme des échecs, et 80% si on se base sur les patients restés dans l'étude jusqu'au bout des 12 mois. C'est bien supérieur aux taux de succès (20 à 25%) des molécules existantes !

Les résultats que l'on observe avec le baclofène sont effectivement supérieurs à ceux des molécules existantes : le baclofène a un effet radical sur le besoin de boire, ce qui n'est pas le cas avec l'acamprosate (Aotal) ou la naltrexone (Revia). Seul le baclofène supprime la dépendance, ce qui explique que les résultats quantitatifs soient sans commune mesure.

Ce n'est pas ce qu'a déclaré Michel Lejoyeux, président de la Société française d'alcoologie (SFA), dans « Le Monde » du 31 mars, à propos des succès thérapeutiques dans l'alcoolisme. Il annonce plutôt « 60 % [de succès] dans le cadre d'une approche intégrée avec prise en charge psychologique ».

La sortie du livre-témoignage d'Ameisen en 2008, "Le dernier verre" (éd. Denoël), fait naître un mouvement : les malades s'organisent via Internet pour trouver des médecins prescripteurs, lesquels, devant l'efficacité de la molécule, s'avèrent de plus en plus nombreux à prescrire hors AMM (c'est-à-dire en dehors de la dose et de l'indication première du médicament).

Juin 2011 : L'Afssaps rédige une mise en garde dissuadant les médecins, en l'absence d'étude clinique, de prescrire hors AMM du baclofène aux patients alcooliques.

Mars 2012 : Une étude d'observation de 181 patients sous baclofène, publiée dans « Alcohol&Alcoholism », annonce des résultats très prometteurs (voir interview).

20 Mai 2012. Démarrage du premier essai clinique de baclofène à hautes doses, en double aveugle contre placebo, piloté par le Pr Philippe Jaury (Université Paris-Descartes). Fin de l'essai prévue en décembre 2013.

20 Mai 2012. Démarrage du premier essai clinique de baclofène à hautes doses, en double aveugle contre placebo, piloté par le Pr Philippe Jaury (Université Paris-Descartes). Fin de l'essai prévue en décembre 2013.

J'ai interrogé Michel Lejoyeux sur cette affirmation. Elle ne repose sur aucune référence scientifique, mais sur des impressions... Les travaux dans ce domaine donnent des résultats très variables. Il est impossible de citer un chiffre précis car les études portent sur des sous-populations de malades dépendants de l'alcool. A ma connaissance, aucune étude française ne corrobore ce taux.

Quel taux de réussite est attendu sur le nalmefene, dont la mise sur le marché est prévue l'année prochaine ?

Le nalmefene n'a rien à voir avec le baclofène en terme de qualité de résultat. Il est proche de la naltrexone (Revia).

« Le baclofène remet en question le milieu de l'alcoologie »

Lors de leur dernier colloque, en mars, les addictologues de la SFA ont rappelé l'importance, à propos du baclofène, de sortir du fantasme de la pilule magique.

Il y a des traitements efficaces et d'autres qui ne le sont pas. La pénicilline, l'insuline ou les antiviraux pour le sida sont-ils des traitements miracles ou des pilules magiques ? Non, ce sont des traitements efficaces. Le baclofène fait partie des traitements efficaces.

Ils ont aussi exprimé leur prudence quant à ce qu'ils définissent comme un « phénomène médiatique et social », depuis la sortie du livre d'Olivier Ameisen en 2008 et l'organisation des malades, via Internet, pour trouver des médecins qui prescrivent jusqu'à des doses élevées...

Il faut se mettre à la place des addictologues. Ils luttent avec leurs patients contre une maladie très difficile à soigner, où la rechute est la règle et l'abstinence l'exception. Tout d'un coup, ils voient arriver de l'extérieur de leur milieu le Pr Olivier Ameisen, cardiologue français exerçant à la fois à Paris et New York, et qui, à partir de son propre cas, découvre un traitement beaucoup plus efficace que tout ce dont ils disposaient. Ils se sentent déstabilisés, voire déconsidérés par les critiques acerbes qu'ils ont pu recevoir à cette occasion.

Le traitement par le baclofène remet aussi en cause les structures d'alcoologie telles qu'elles existent et fonctionnent aujourd'hui : le baclofène ne nécessite pas habituellement d'hospitalisation, ni de consultation hebdomadaire pendant des mois ou des années. Pour certains patients, le traitement peut se limiter à la prescription et au suivi du traitement avec un accompagnement psychologique de soutien. Pour d'autres, ceux qui ont des troubles mentaux associés ou qui sont dans des situations personnelles et sociales graves, il faut évidemment une prise en charge soutenue mais qui perd sa spécificité addictologique, puisque l'addiction n'est plus là. Il est beaucoup plus simple d'aider les malades sous baclofène parce qu'ils sont débarrassés de l'alcool. Tant qu'il y a une prise massive d'alcool, tout travail psychologique est impossible.

Les malades à qui on refuse souvent de prescrire du baclofène alors que leur état peut le justifier ont raison de s'organiser pour trouver des médecins prescripteurs.

« L'essai clinique est important mais il arrive tard »

Un essai clinique contre placebo démarre le 20 mai. Quels sont pour vous ses qualités et ses défauts ?

Cet essai qui doit commencer le 20 mai exactement suit la méthode du double aveugle contre placebo, qui offre le plus haut niveau de preuve scientifique (ni le patient, ni le médecin ne savent si le traitement pris est du placebo ou du baclofène). Il a pour principale qualité d'étudier des posologies croissantes de baclofène pouvant aller au-delà de 60 mg et jusqu'à 300 mg par jour. Or l'observation montre que le taux de succès du baclofène est largement supérieur quand on augmente progressivement la dose jusqu'à obtenir l'effet recherché. Dans cet essai, l'hypothèse de travail concernant

l'efficacité est de 50% pour le baclofène. Son principal défaut est qu'il arrive tard et que ses résultats ne seront pas connus avant fin 2013, début 2014. En attendant, il faut s'occuper des malades.

...et prescrire du baclofène hors AMM ?

La loi permet de le faire, mais avec la mise en garde de l'Afssaps, beaucoup de prescripteurs potentiels sont dissuadés. C'est pour cela qu'il est urgent que cet avis soit réactualisé. Je fais partie de ceux qui prennent le risque de prescrire hors AMM (Autorisation de mise sur le marché) car, d'un point de vue déontologique, la priorité est d'aider les patients et non de se mettre à l'abri de risques personnels. Il est par ailleurs choquant qu'une extension d'AMM (étendre la prescription à l'alcoolisme) soit soumise à la volonté des laboratoires et donc liée à leurs intérêts financiers, comme cela ressort de la réponse que m'a adressée le Pr Lechat.

Vous avez rappelé au Pr Lechat « l'importance de ne pas sous-estimer la détermination des médecins et des patients ».

Elle est très forte. Je crois que l'Afssaps commence à le comprendre.

Pr Philippe Lechat: «Aucun laboratoire n'a pour l'instant envisagé de se lancer dans le développement du baclofène dans l'alcoolisme»



Bernard Granger s'est indigné auprès de vous de la lenteur de l'Afssaps à actualiser son communiqué de juin 2011 sur le baclofène. Il vous demande depuis l'année dernière d'organiser une réunion d'experts dépourvus de conflits d'intérêts afin de formuler un nouvel avis...

Ce communiqué est la position de l'Afssaps, pas celle des différents experts dont nous avons recueilli l'avis. Ce n'est pas parce que certains étaient potentiellement en conflits d'intérêts qu'ils ont interféré dans la position de l'Afssaps.

L'Agence s'est quand même appuyée sur cette expertise pour formuler une mise en garde qui, in fine, dissuade les médecins de prescrire...

Oui, mais l'expertise a été très large. Il y avait certes des éléments favorables à l'utilisation du baclofène dans l'alcoolisme, mais pas suffisamment pour délivrer une AMM. L'Afssaps a préféré ne pas recommander la prescription hors AMM et soutenir le démarrage des essais cliniques.

Malgré les récentes données qui confirment aujourd'hui l'efficacité du baclofène, votre recommandation reste dissuasive...

La recommandation de l'Afssaps est une position officielle qui ne peut être en contradiction avec la réglementation. Nous allons voir avec Bernard Granger comment nous pouvons adapter ou modifier cette position, sachant que des données supplémentaires sont apparues, et en attendant les résultats de l'essai clinique qui démarre bientôt. Le problème qui fut celui de la prescription hors AMM dans l'affaire Mediator a abouti aujourd'hui à une nouvelle loi sur la prescription hors AMM : un encadrement un peu plus serré avec des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) établies par l'Afssaps. C'est dans cet esprit qu'un dispositif d'encadrement de la prescription hors AMM, le Camtea, a été mis en place au Chu de Lille. C'est dans cette direction qu'il faut travailler : favoriser la réalisation d'un essai clinique et encadrer la prescription dans un dispositif de contrôle et de recueil d'informations. Le baclofène est une illustration parfaite de cette nouvelle loi.

«L'Afssaps n'a pas le pouvoir d'obliger un laboratoire à se lancer dans un développement»

L'essai clinique démarre le 20 mai. En admettant que ses résultats soient probants, quand le baclofène pourra-t-il être prescrit dans l'indication de l'alcoolisme ?

320 patients seront suivis pendant un an. Nous n'aurons pas les résultats avant deux ou trois ans. Une fois l'étude terminée, et en admettant que les résultats soient favorables, il faudra ensuite trouver un laboratoire qui prenne la responsabilité de constituer un dossier AMM.

Mais les laboratoires n'ont aucun intérêt à financer une demande d'AMM ou à s'associer à une recommandation d'utilisation temporaire (en attendant les résultats de l'essai) pour un médicament tombé dans le domaine public...

Vous pointez le problème : on n'a pas aujourd'hui le pouvoir d'obliger un laboratoire à déposer une demande d'AMM dans une nouvelle indication (en l'occurrence, l'alcoolisme). C'est là que le bât blesse, nous sommes bien d'accord, mais c'est la réglementation.

Après toutes ces années de retard, ne pensez-vous pas que des malades risquent un jour de se retourner contre les autorités de santé? L'accès difficile à une molécule efficace, ça ressemble à une affaire Mediator « à l'envers »...

Le médicament est quand même sur le marché et les médecins peuvent le prescrire...

«Il faut rapidement trouver une solution pour que les médecins qui prescrivent du baclofène ne se sentent pas seuls»

Mais tous les médecins ne prendront pas ce risque...

Les données de tolérance sur le baclofène sont relativement rassurantes. L'essai clinique va venir préciser quels sont les patients qui répondent favorablement, quelles doses employer et à quel rythme les augmenter. Il faudra monter progressivement les doses et définir un seuil maximal. C'est ce que font déjà les médecins qui prescrivent : ils augmentent progressivement le dosage. Mais je vous l'accorde, il faut trouver rapidement la façon d'encadrer la prescription hors AMM des médecins pour qu'ils ne se sentent pas seuls.

Finalement, aujourd'hui, Le problème du baclofène n'est plus celui de son efficacité ?

Je suis d'accord.

Ni même de sa sécurité d'emploi?

Presque. C'est à confirmer, mais nous sommes bien dans cette optique.

Il faudra pourtant attendre encore plusieurs années avant que le baclofène soit validé comme traitement de l'alcoolisme...

Vous avez raison, nous sommes dans une situation peu acceptable dans la mesure où aucun laboratoire n'a pour l'instant envisagé de se lancer dans le développement. Mais peut-être verra-t-on des arguments d'un autre ordre, au sein de la classe politique, vis-à-vis de certains industriels. On doit pouvoir trouver une solution politico-économique à ce problème de santé publique.

Extrait d'internet par www.baclofene.org

<http://www.parismatch.com/Actu-Match/Sante/Actu/Alcoolisme-scandale-baclofene-Olivier-Ameisen-Afssaps-SFA-Lejoyeux-Granger-Lechat-388840/?sitemapnews>