

Les enjeux juridiques de la prescription du baclofène aux patients alcoolo-dépendants.

Par Vincent Ricouveau, Professeur de Droit. jeudi 10 août 2017

Adresse de l'article original :

<https://www.village-justice.com/articles/les-enjeux-juridiques-prescription-baclofene-aux-patients-alcoolo-dependants,25650.html>

La molécule du baclofène, utilisée initialement pour traiter les contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections d'origine médullaire, a un destin inattendu : soigner et guérir les patients alcoolo-dépendants. Prescrire la baclofène via une recommandation temporaire d'utilisation en alcoologie génère un débat intense, concernant la demande d'une AMM, les effets secondaires, la posologie, les études cliniques.

S'annoncent toutefois de complexes enjeux juridiques notamment pour les prescripteurs et la sécurité des patients.

Cet article propose quelques éclairages juridiques sur le parcours de ce médicament, dont l'AMM pourrait révolutionner des pans entiers de la psychiatrie et de l'addictologie.

Pour comprendre les raisons de la prescription aux patients alcoolo-dépendants, du baclofène, agoniste sélectif de récepteurs Gaba-B, il faut rappeler le cadre juridique des recommandations temporaires d'utilisation.

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a créé l'article L.5121-12-1 dans le Code de la santé publique, précisant les conditions de l'obtention d'une recommandation temporaire d'utilisation.

Cet article a été modifié par l'article 10 de la loi n°2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014.

Une spécialité pharmaceutique peut ainsi faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché.

Quelles sont les conditions ?

Il faut une absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées.

Une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, sécurise l'utilisation de cette spécialité dans cette indication ou ces conditions d'utilisation.

Le prescripteur doit juger indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

En l'absence de recommandation temporaire d'utilisation ou les conditions d'utilisation considérées, une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

La procédure est dérogatoire et limitée à trois ans mais renouvelable.

Les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) sont mises à la disposition des prescripteurs par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou par l'entreprise qui assure l'exploitation de la spécialité concernée.

Les critères de la RTU

La RTU doit répondre à une exigence thérapeutique dans laquelle le rapport bénéfice-risque est présumé favorable par l'ANSM.

Le quatrième paragraphe de l'article L.5121-12-1 du CSP précise que les recommandations temporaires d'utilisation sont assorties d'un protocole de suivi des patients, qui précise les conditions de recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation de la spécialité par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui l'exploite.

Le protocole peut comporter l'engagement par le titulaire de l'autorisation de déposer dans un délai déterminé une demande de modification de cette autorisation.

L'ANSM peut modifier, suspendre, ou retirer la RTU.

Les obligations des médecins dans le cadre d'une RTU.

Conformément à l'article L.5121-12-1 paragraphe 3 du CSP, les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications et les conditions d'utilisation faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole associé à la RTU notamment :

- Informer le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, le cas échéant, de l'existence d'une recommandation temporaire d'utilisation,
- Des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament,
- De porter sur l'ordonnance la mention « *Prescription hors autorisation de mise sur le marché* » ou le cas échéant, « *Prescription sous recommandation temporaire d'utilisation* ».
- Informer le patient sur les conditions de prise en charge par l'assurance-maladie de la spécialité pharmaceutique prescrite dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées.
- De motiver leur prescription dans le dossier médical du patient.

La Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) et l'ANSM ont publié les résultats de l'étude sur les usages et la sécurité du baclofène en France entre 2009 et 2015. L'étude a été conduite à partir des bases de données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (Sniiram) et du Programme de Médicalisation des Systèmes

d'information (PMSI), reliées à celle du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc).

213.000 patients ayant eu un traitement par baclofène, l'ont utilisé dans une autre indication que celle de l'AMM, principalement dans le traitement de la dépendance à l'alcool.

Actuellement, l'acamprosate (Aotal), la naltrexone et le disulfirame (Espéral) ont une AMM dans le maintien de l'abstinence alcoolique et la prévention de la rechute. Addictolytiques, aversifs ou antabuses, ces médicaments sont supplantés par le baclofène.

On lira avec beaucoup d'intérêt la thèse de doctorat de médecine de Annabelle Beaupretre portant sur le baclofène et la dépendance à l'alcool pour comprendre notamment le circuit cérébral de la récompense (page 11) et le processus d'addiction.

Le baclofène dispose de l'AMM depuis 1974 mais seulement dans le traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections d'origine médullaire, avec une étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique.

Le laboratoire Novartis est le détenteur de l'AMM. Le baclofène est génériqué depuis 1999 par Winthrop, la branche spécialisée de Sanofi, Zentiva.

La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) a été attribuée au baclofène (Lioreal et baclofène Zentiva) le 17 mars 2014 pour une durée de trois ans conformément au deuxième paragraphe de l'article L 5121-12-1 du CSP.

Cette première RTU a été attribuée après une mobilisation sans précédent dans le monde médical.

D'abord, le professeur de cardiologie Olivier Ameisen, exerçant entre Paris et New York à l'époque, souffrant d'alcool-dépendance, a joué un rôle médiatique primordial. Suite à l'échec de ses sevrages, il a publié son propre "*case report*" concernant les effets du baclofène sur son alcool-dépendance.

Olivier Ameisen a expliqué que le baclofène (pris à haute dose) ne diminue pas seulement le "*craving*" à l'alcool, mais le supprime totalement. Il raconte ses expériences dans son livre « Le dernier verre ».

Le professeur Bernard Granger, professeur de psychiatrie à l'université Paris Descartes, chef de l'unité de psychiatrie et d'addictologie de l'hôpital Tarnier, s'est aussi mobilisé avec une trentaine de personnalités dont le professeur Didier Sicard, président honoraire du Comité Consultatif National d'Éthique, pour obtenir une RTU. Le professeur Renaud de Beaurepaire, chef de pôle de psychiatrie dans le groupe hospitalier Paul Guiraud à Villejuif, a aussi écrit un livre « Vérités et mensonges sur le baclofène ».

La RTU a été renouvelée pour une durée d'un an à compter du 17 mars 2017, dans l'attente d'études beaucoup plus poussées susceptibles d'aboutir à une AMM pour combattre l'alcool-dépendance. Les études randomisées contre placebo, Bacloville, française, Alpadir, allemande, Baclad, et hollandaise, seront complétées.

Compte tenu des constatations d'effets secondaires, le protocole d'utilisation a été révisé (voir version du 3 juillet 2017), suite aux propositions d'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST).

Ce CSST, organisé par l'ANSM, est composé de médecins addictologues, de généralistes et de psychiatres impliqués dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants.

L'étude précitée mentionne en effet que l'utilisation du baclofène est associée à un risque accru, augmentant avec la dose, l'hospitalisation et de décès par rapport aux traitements médicamenteux autorisés pour traiter la dépendance à l'alcool.

Toutefois, les résultats de cette étude sont remis en question.

Francis Abramovici, Xavier Aknine, Bernard Granger, Paul Kiritze-Topor, Claude Magnin, membres du comité scientifique spécialisé temporaire « RTU baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool » réuni par l'ANSM, ont critiqué la méthodologie de l'étude, suspectant nombre de biais. L'étude n'est en outre pas signée.

Limiter la dose maximale par jour du baclofène à 80 mg dans le cadre de la RTU est en effet totalement remis en question. Cette posologie maximale est la conséquence de l'étude critiquée. La Haute Autorité de Santé avait, dans le cadre de sa recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de lioresal et de baclofène fixé la posologie maximum à 300 mg/j.

Rappelons la teneur du protocole publié sur le site de l'ANSN en juillet 2017, version 3, composé de 4 annexes.

L'annexe I concerne le contexte. L'annexe II concerne la déclaration des effets indésirables à remplir par les professionnels de santé, effets indésirables qu'ils constatent chez leurs patients. L'annexe III concerne les interactions entre le baclofène et d'autres médicaments. L'annexe IV concerne la note d'information destinée au patient.

Cette note d'information est à remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la RTU.

Rappelons les principaux termes utilisés dans le protocole :

« Ce dispositif permet la prescription de ce médicament, associé à un suivi psychosocial décidé par le médecin, dans les deux situations suivantes :

- *Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool ;*
- *Réduction majeure de la consommation d'alcool chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS. L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de la RTU se fait en conformité avec un protocole élaboré par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM) qui assure la surveillance de l'utilisation du baclofène ».*

Les co-morbidités psychiatriques peuvent être une contre-indication à la prescription du baclofène. On comprend bien que nombre de malades alcoolo-dépendants souffrent de troubles dépressifs par exemple.

Or, les principes édictés dans le protocole ne sont applicables que si la posologie permet d'obtenir un bénéfice thérapeutique. C'est l'essence même de la RTU.

Le débat médical étant intense, les discussions sur la posologie sont de nature à entraîner la responsabilité des prescripteurs en instaurant une insécurité juridique.

Comment les professionnels médicaux vont-ils se repérer au sein d'une telle polémique ?

Les médecins de famille ou spécialistes oseront-ils prescrire du baclofène, en sachant que la dose quotidienne de 80 mg par jour, fixée dans le protocole est inadaptée pour nombre de patients ?

Dans une déclaration écrite du 2 août 2017, la société française d'alcoologie remet expressément en cause l'utilité thérapeutique à une telle dose.

Les mises en garde de la SFA sont sans détour.

La réduction posologique rapide demandée pour toute patient sous baclofène et les difficultés de dispensation rencontrées en officines, représentent des situations à risque pour les patients : syndrome de sevrage, ré-alcoolisations, compensation avec d'autres produits psychoactifs dont les benzodiazépines.

La SFA conseille une gradation de la prescription du baclofène, jusqu'à 80 mg par jour pour tout médecin, et à doses plus élevées jusqu'à 300 mg.

La SFA précise que le suivi rapproché est réalisé avec l'aide de spécialistes en alcoologie ou de médecins spécifiquement formés à cette prescription d'exception.

Cette pratique permet de traiter les consommations associées et les vulnérabilités psychiatriques ainsi que sociales.

Clairement, la SFA encourage la désobéissance, en prônant la continuité des soins, la phase de titration et la posologie déjà en place. C'est une manière de respecter le rôle et la responsabilité du patient déjà engagé dans une alliance thérapeutique qu'on ne peut pas mettre dans une logique d'échec.

Toutefois, le prescripteur est aussi appelé à ne pas respecter l'article L.5121-12-1 du CSP. Il devra en outre motiver ses prescriptions dans le dossier médical du patient. Mais sur le terrain du droit, le danger est évident.

Par ailleurs, quelle valeur juridique peut avoir devant un tribunal le document publié sur le site de l'association Baclofène, intitulé « décharge à signer » visant à exonérer de toute responsabilité les médecins et les pharmaciens qui accepteraient de ne pas respecter la dose maximale quotidienne fixée dans le protocole ?

Ce document a davantage pour objet de sensibiliser les pouvoirs publics que de protéger médecins et pharmaciens sur le plan juridique. Gageons également que les compagnies d'assurances des professionnels médicaux concernés n'apprécient guère ces débats.

Rappelons quelques principes fondamentaux de l'information médicale, bien mise à mal, dans une telle confusion sur la posologie.

L'article L.1111-2 du CSP précise que « *toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus* ».

L'article L.1111-4 du code de la santé publique a été modifié par l'article 5 de la loi du 26 janvier 2016. Ainsi, le premier paragraphe de l'article L. du code 1111-4 du CSP dit que ... "*Toute personne*

prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé (...)"

Le deuxième paragraphe de l'article L.1111-4 du CSP dit que (...) *"Toute personne a le droit de refuser ou de ne pas recevoir un traitement (...)"*

Le troisième paragraphe de l'article L.1111-4 du CSP dit : *"(...) que le médecin a l'obligation de respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix et de leur gravité.(...)"*

L'article R.41127-35 du CSP dit que *« le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. »*

On peut rappeler parmi les obligations du médecin l'éducation thérapeutique (ETP) facilitant l'observance. La Haute Autorité de Santé a émis un guide pratique et des recommandations afin d'appliquer l'article 64 de la loi du 21 juillet 2009, mettant en œuvre l'ETP.

Le laboratoire Ethypharm a finalement déposé fin mars 2017 une demande d'AMM visant à prescrire le baclofène pour une alcool-dépendance. La galiénique sera aussi améliorée avec des comprimés dosés de 10 à 60 mg de baclofène. Ethypharm était le promoteur de l'étude Alpadir, étude multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo.

On s'attend à des débats médicaux passionnés, dans l'utilisation de ces nouveaux médicaments, face à ce fléau endémique, social, qu'est l'alcool-dépendance. D'aucuns soufflent, pour justifier les résistances à autoriser l'AMM, que l'alcoolisme générerait trop de profits pour l'éradiquer, en citant le tabac comme exemple. Trop de lobbys surpuissants seraient en lice pour contrer de nouveaux soins, débouchant sur une guérison.

Le plus grand défi consiste encore à soigner l'étiologie de l'alcoolisme et à réussir la prévention. En ne faisant pas l'impasse sur les autres addictions associées, aussi délétères. En renforçant bien sûr le suivi psycho social tant bien que mal avec une psychiatrie en péril faute de moyens.

Le droit n'aime ni l'incertitude, ni la confusion. Mais sera-t-il assez puissant pour contrer les lobbys de l'alcool, omnipotents et une industrie pharmaceutique souvent animée par d'autres buts que de guérir vraiment.

On peut espérer une prochaine intervention de la Haute Autorité de Santé et du Comité Consultatif National d'Éthique, ne serait-ce que pour trouver un consensus, permettant une sécurité juridique accrue pour les professionnels médicaux impliqués dans cette aventure qu'est l'usage du baclofène. La question est en effet de savoir si la RTU a encore un sens si la posologie est inadaptée.

Nul doute que le dossier est sur le bureau de notre ministre de la santé, A.Buzyn. De là à ce qu'il se politise, il n'y a qu'un pas. Autre effet secondaire du baclofène, et de taille, à la mesure des enjeux sociétaux.

Bibliographie indicative :

Website de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :
<http://ansm.sante.fr>

Pubmed : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Décision n°2014.0075/DC du 2 avril 2014 et n°2017.0048/DC/SEM du 26 avril 2017 du collège de la Haute Autorité de santé adoptant la recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du baclofène (LIORESAL 10 mg et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation

Recommandation de la HAS relative à la prise en charge à titre dérogatoire de Lioreal et de Baclofène Zentiva (baclofène) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation.

CIM 10 - Classification internationale des maladies.

DSM 5 - The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,

Thèse de doctorat en médecine, DES de Psychiatrie, « Baclofène et dépendance à l'alcool » de Annabelle Beauprêtre (faculté de médecine de Nantes, 2013).

De Beaurepaire Renaud « Vérités et mensonges sur le baclofène ».

Ameisen Olivier : « Le dernier verre ».

Cyrulnik Boris : « Les âmes blessées. »

B.Rolland, M. Auffret, C.Masquelier, R.Bordet, S.Gautier, « L'étude baclophone de pharmacovigilance participative : pour mieux connaître les effets secondaires du baclofène dans l'alcool dépendance ».

L'article R.4127-35 du CSP, paragraphe 1 :

« Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. »

L'article L.1111-2 du CSP :

Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Elle est également informée de la possibilité de recevoir, lorsque son état de santé le permet, notamment lorsqu'elle relève de soins palliatifs au sens de l'article L. 1110-10, les soins sous forme ambulatoire ou à domicile. Il est tenu compte de la volonté de la personne de bénéficier de l'une de ces formes de prise en charge. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver.

Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser.

Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel.

Voir l'arrêt du CE 19 octobre 2016 n°391538 pour l'application de l'article L.1111-2 du CSP, précisant que « Doivent être portés à la connaissance du patient, préalablement au recueil de son consentement à l'accomplissement d'un acte médical, les risques connus de cet acte qui, soit présentent une fréquence statistique significative, quelle que soit la gravité, soit revêtent le caractère de risques graves, quelles que soit leur fréquence ».

L'article L.1111-4 du code de la santé publique a été modifié par la LOI n°2016-87 du 2 février 2016 – art. 5.

Certains principes généraux concernant l'obligation d'information du médecin au patient peuvent être extraits de cet article.

Article L1111-4, premier paragraphe du code de la santé publique :

(...) Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé (...)

Article L.1111-4 Deuxième paragraphe :

(...) Toute personne a le droit de refuser ou de ne pas recevoir un traitement. (...)

Article L.1111-4 Troisième paragraphe :

(...) Le médecin a l'obligation de respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix et de leur gravité.(...)

Ces articles sont à compléter avec le code de déontologie médicale.

A noter l'arrêt de la Cour de cassation de la première chambre civile du 25 janvier 2017 confirmant l'arrêt Cass. Civ 1 ère : 23 janvier 2014 :

Le juge peut accorder une indemnisation au patient au titre du préjudice moral d'impréparation s'il l'a demandé et ce même dans le cas où il accorde déjà une indemnisation demandée au titre de la perte de chance.

« Indépendamment des cas dans lesquels le défaut d'information sur les risques inhérents à un acte individuel de prévention, de diagnostic ou de soins a fait perdre au patient une chance d'éviter le dommage résultant de la réalisation de l'un de ces risques, en refusant qu'il soit pratiqué, le non-respect, par un professionnel de santé, de son devoir d'information cause à celui auquel l'information était due, lorsque ce risque se réalise, un préjudice moral résultant d'un défaut de préparation aux conséquences d'un tel risque, qui, dès lors qu'il est invoqué, doit être réparé, de sorte que ces préjudices distincts peuvent être, l'un et l'autre, indemnisés. »

Article 1231-1 du code civil :

Le débiteur est condamné, s'il y a lieu, au paiement de dommages et intérêts soit à raison de l'inexécution de l'obligation, soit à raison du retard dans l'exécution, s'il ne justifie pas que l'exécution a été empêchée par la force majeure.

Article 1240 du code civil :

Tout fait quelconque de l'homme, qui cause à autrui un dommage, oblige celui par la faute duquel il est arrivé à le réparer.

Article 1241 du code civil :

Chacun est responsable du dommage qu'il a causé non seulement par son fait, mais encore par sa négligence ou par son imprudence.

Vincent Ricouveau Professeur de droit -Vietnam - Titulaire du CAPA - Expert en formation pour Avocats Sans Frontières - Titulaire du DU de Psychiatrie (Paris 5), du DU de Traumatismes Crâniens des enfants et des adolescents (Paris 6), du DU d'évaluation des traumatisés crâniens, (Versailles) et du DU de prise en charge des urgences médico-chirurgicales (Paris 5)