

2018



Baclofène

Entre science et médias

***Remerciement à Catherine Hill pour sa relecture des parties
épidémiologiques.***

Sommaire

La découverte d'Olivier Ameisen.....	4
Les ressorts d'un succès immédiat	5
Les enthousiastes, les prudents et les réticents.....	6
Pétition et Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)	9
Les évaluations de l'efficacité.....	10
Un effet "Placebo médiatique" ?.....	11
L'étude des effets indésirables "coup de tonnerre" de juillet 2017.....	11
Les réactions à l'étude de l'ANSM, de la CNAMTS et de l'INSERM	12
Quel avenir pour le baclofène ?	14
Eté 2018, l'avis de la commission spécialisée de l'ANSM	15
Octobre 2018 : autorisation de mise sur le marché, mais... ..	16
Conclusion provisoire.....	17

L'irruption du baclofène dans le traitement de la dépendance alcoolique a suscité en France une des plus fortes controverses scientifiques de ces dernières années. Elle a déchainé les passions et divisés les médecins, et en particulier les addictologues, depuis la parution en 2008 du livre grand public du Docteur Olivier Ameisen¹, *Le Dernier Verre* (Denoël, 2008). Le Dr Ameisen y relate comment il a guéri, seul, de sa dépendance alcoolique grâce au baclofène, un médicament ancien et prescrit pour d'autres usages qu'il a pris à hautes doses. Dès lors, la communauté scientifique et les malades alcooliques en panne de remède vont s'emparer du sujet, et des positions tranchées vont s'exprimer, sous l'œil intéressé des médias, des malades et de leur entourage, avant que des études scientifiques ne rétablissent un semblant de sérénité.

La découverte d'Olivier Ameisen

Le Dr Ameisen a fait sa découverte à partir d'une expérimentation sur lui-même. Souffrant d'une dépendance alcoolique sévère, il a, en 2004, utilisé le baclofène, un médicament ancien jusque-là prescrit dans le traitement des spasmes musculaires, après avoir lu un article dans le New York Times sur un patient ayant fait état de la disparition de sa dépendance à la cocaïne grâce au baclofène qui lui avait été prescrit pour des crampes. Olivier Ameisen s'est alors administré, seul, des doses croissantes du produit jusqu'à disparition du *craving* (impossibilité à réfréner sa consommation)². Selon Olivier Ameisen, il n'est pas devenu abstinent mais "*indifférent à l'alcool*".

Le Dernier Verre d'Olivier Ameisen, paru en 2008, a eu immédiatement un grand retentissement, celui de la découverte du traitement de l'alcoolisme. Face à la complexité, aux difficultés et aux aléas des traitements de la dépendance alcoolique, Olivier Ameisen apportait une solution parfois qualifiée de "miraculeuse"³.

Les effets positifs spectaculaires sur lui-même rapportés par Olivier Ameisen vont aussi et surtout susciter la demande du public. Car comme l'avait prédit le Dr de Beaurepaire, "*Le baclofène en alcoologie va se répandre comme une traînée de poudre. La pression va venir de la base, des patients et des généralistes.*"⁴ Tant et si bien qu'en 2017,

¹ Olivier Ameisen est décédé le 18 juillet 2013.

² Olivier Ameisen, "Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using High-dose baclofen : a self-case report of a physician", *Alcohol and Alcoholism*, 40(2), 1 March 2005.

³ Renaud de Beaurepaire, *Le Monde* du 12 novembre 2008.

⁴ Idem.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pourra recenser 213 000 nouveaux patients traités par baclofène hors neurologie entre 2009 et 2015.

Les ressorts d'un succès immédiat

L'histoire personnelle d'Olivier Ameisen présentait tous les ingrédients pour conduire à un emballement médiatique avant même que le débat scientifique ne s'installe :

- C'est un homme ayant traversé de nombreuses épreuves : ancien pianiste prodige, remarqué par Arthur Rubinstein, étudiant brillant, cardiologue exerçant aux USA, sa vie est marquée par sa dépendance sévère à l'alcool, enchainant les traitements et les cures de désintoxication jusqu'à la délivrance grâce au baclofène. Son combat et son courage face à sa maladie sont indéniables et forcent la sympathie.
- C'est un médecin. Sa profession, sa position universitaire ainsi que son lieu d'exercice, les USA, apportent une garantie de sérieux scientifique à son expérience personnelle.
- Son réseau social et familial en France confère à sa découverte une diffusion naturelle : son frère, chercheur reconnu, a été président du Comité d'éthique de l'INSERM, puis président du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE).
- Il propose une solution simple face aux conséquences dramatiques que connaissent de nombreuses personnes et leurs proches. L'espoir est d'autant plus grand que les traitements de la dépendance à l'alcool sont des parcours difficiles, complexes et malheureusement pas toujours couronnés de succès.
- Il est altruiste, propagandiste ardent et convaincu, voire un "apôtre"⁵, et souhaite par son témoignage que sa découverte bénéficie à tous.
- Mais il est incompris, s'inscrivant dans la lignée des génies "maudits" : *"Passionné, passionnel et extrêmement attachant, Olivier Ameisen a beaucoup souffert du refus des alcoologues de reconnaître cette thérapie comme une possibilité d'aide"*, estimait le professeur Didier Sicard, ancien président du Comité consultatif national d'éthique⁶.
- C'est le combat de David contre Goliath, il défend les patients contre la classe établie.

Toutes les conditions sont réunies pour qu'un débat s'installe dans un climat passionnel. Olivier Ameisen enchainera alors les interventions dans les médias pour vaincre la circonspection de ses pairs médecins qu'il ressentira comme de la condescendance.

⁵ Le Monde du 19 juillet 2017.

⁶ Le Monde du 21 juillet 2013.

Néanmoins, peu à peu, les soutiens s'organisent : création de l'association Olivier Ameisen, Association Baclofène, réseau AUBES, et médecins prescripteurs de baclofène en milieu hospitalier ou en ville, qui vont initier une pétition pour soutenir Olivier Ameisen.

Les enthousiastes, les prudents et les réticents

Si l'histoire personnelle d'Olivier Ameisen suscite un grand intérêt dans les médias, la communauté scientifique et médicale est plus divisée, oscillant entre l'adhésion enflammée et la plus grande réserve.

Les enthousiastes

Certains soutiens sont prestigieux à l'image du Pr. **Jean Dausset**, prix Nobel de médecine, pour qui "*Ameisen a découvert le traitement de l'addiction*", ou du Pr. **Didier Sicard** qui estime qu'il s'agit d'une "*découverte scientifique très importante, qui dépasse le problème de l'alcoolisme et va justifier des travaux ultérieurs*". Quant à la psychanalyste **Caroline Eliacheff**, elle décrit Olivier Ameisen, comme "*un génie devenu un bienfaiteur de l'humanité*". **David Servan-Schreiber** parle de "*L'histoire captivante ... d'une découverte et d'une guérison éblouissantes qui pourraient bientôt être à la portée de tous. Si vous ou l'un de vos proches souffrez d'alcoolisme ou de dépendance à une drogue, vous DEVEZ lire ce livre*". Dr **Renaud de Beaurepaire** : "*Ameisen a fait une extraordinaire découverte, le monde entier va le remercier*"⁷.

La presse internationale n'est pas en reste, comme The Guardian qui, en mai 2010, parle de "*La découverte médicale la plus importante du siècle C'est en tous cas une découverte à ranger au niveau de celle des antibiotiques*".

Les prudents

Parmi les praticiens, le doute persiste chez certains en raison de la nature plurifactorielle de la maladie pour laquelle un traitement miracle sur la base d'un seul médicament semble peu probable. Dr **Xavier Laqueille** : "*Je ne sais pas trop quoi en penser car il y a peu d'observations cliniques. Les doses proposées sont très nettement supérieures à celles utilisées en neurologie. Et l'alcoolisme est une maladie complexe, mettant en jeu à la fois des facteurs neurobiologiques et psychosociaux*"⁸. Pour le Pr **Michel Reynaud**, le produit a sans doute des possibilités, si l'on se réfère aux données chez l'animal : "*Mais on n'a pas d'études sur la sécurité du produit aux doses élevées. Il est dangereux de faire croire que l'on a trouvé le médicament miracle contre*

⁷ Un relaxant musculaire contre l'alcoolisme ; Le Monde du 12 novembre 2008.

⁸ Un médicament contre l'alcoolisme en débat, Martine Perez, 13 octobre 2008.

*l'alcoolisme. Même si l'on arrive à montrer sur des essais cliniques qu'il a une certaine efficacité chez certains types de patients"⁹. Ou encore le Dr **Philippe Michaud** : "Le traitement de l'alcoolodépendance ne peut pas être seulement médicamenteux. C'est une maladie multifactorielle avec de fortes composantes psychologiques et sociales. Je ne dis pas que c'est nul, je dis que ce n'est pas prouvé et je regrette que ce livre dénie la possibilité d'aller mieux sans médicament"¹⁰. Dr **Bertrand Nalpas** : "Il ne serait guère concevable de se priver d'un produit dont le potentiel paraît intéressant. Cela n'autorise pourtant pas à agir dans la précipitation... Le produit miracle qui abolirait la dépendance sans efforts et sans investissement personnel n'est pas pour demain si tant est qu'il existe un jour"¹¹. Pr **François Paille**, auteur d'un rapport sur le baclofène pour la Société Française d'Alcoologie : "L'idée n'est pas de dire de ne pas utiliser ce médicament, mais de prendre des précautions, On ne peut pas se passer des règles habituelles d'évaluation des médicaments pour cette pathologie"¹².*

C'est aussi dans le camp de la prudence que se range l'**ANPAA** par un communiqué de presse le 18 novembre 2008 qui "estime de sa responsabilité d'exprimer sa position face à la médiatisation concernant l'espoir placé dans l'utilisation du baclofène pour le traitement de l'alcoolodépendance". Elle souligne qu'elle "ne peut approuver les prescriptions qui seraient faites, tant que les indications formulées par l'A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché) ne comportent pas celle de l'alcoolodépendance... Elle invite avec beaucoup d'insistance les pouvoirs publics à favoriser la réalisation, sans délai, d'une étude clinique permettant des conclusions claires. Elle indique par ailleurs que, quelle que soit l'efficacité du produit concerné, celui-ci ne supprimera pas la nécessaire prise en charge des patients dépendants de l'alcool, dont le mal-être, responsable de l'addiction, justifie une aide psychothérapique et psychosociale complexe". Dr **Alain Rigaud**¹³ : "Il y a un potentiel thérapeutique certain chez nombre de gens. Cela peut servir à réduire sa consommation d'alcool ou encore à maintenir l'abstinence après un sevrage." Le tout est de rester conscient "qu'il ne faut pas résumer une prise en charge complexe à un simple médicament, qui n'en est qu'une composante"¹⁴.

⁹ Idem.

¹⁰ Un relaxant musculaire contre l'alcoolisme ; *Le Monde* du 12 novembre 2008.

¹¹ Baclofène, mythe ou réalité, *Le Libérateur*, n° 164, printemps 2009.

¹² Le baclofène à consommer avec précaution, *Le Monde* du 30 août 2011.

¹³ Alors président de l'ANPAA, aujourd'hui président d'honneur.

¹⁴ Le Baclofène, pas tout à fait une "pilule-miracle", *L'Union*, 15 mars 2014.

Les réticents

Les plus réticents à l'usage du baclofène soulignent essentiellement les effets secondaires indésirables (syndrome des jambes sans repos, fatigue très importante et somnolence, vertiges et chutes, céphalées, syndrome de sevrage, suicides). Pr **Jean-Pol Tassin** : *"Malgré tout l'intérêt potentiel de cette molécule, ses effets indésirables suggèrent que d'autres composés modulateurs... pourraient avoir une action thérapeutique analogue sans en présenter les inconvénients"*¹⁵. Pr **Philip Gorwood**¹⁶: *"A l'actif du baclofène, on peut inscrire un bon et ancien rationnel pharmacologique, une excellente image (effet d'attente) auprès des patients et plusieurs cas de baisse de l'appétence ressentie, phénomène pourtant rare"*. Toutefois, il remarque également que *"le baclofène a contre lui une utilisation qui n'est pas aussi anodine qu'attendue (effets indésirables et sécurité d'emploi), des études rigoureuses globalement défavorables (jusqu'à ce jour) et un positionnement périlleux (reprise automatique de la maîtrise de sa consommation)"*¹⁷. Dr **Philippe Batel** *"met en garde contre l'espoir excessif suscité par Olivier Ameisen. Tout est monté comme une polémique où on aurait un chercheur génial qui s'auto-expérimente. Cela, associé à des effets scientifiques indéniables, construit un effet d'attente majeur et est repris en boucle dans les médias."* Pour lui, *"ce sont les effets anxiolytiques du médicament qui persuadent les patients de son efficacité"*¹⁸.

L'AFSSAPS, ancêtre de l'ANSM, est alors sous pression à la fois des enthousiastes, qui demandent un élargissement des indications du médicament pour l'utiliser dans un cadre réglementaire et remboursé, et ceux qui réclament des études scientifiques pour sécuriser les prescriptions. La polémique enfle et les "prudents" sont accusés par les "enthousiastes" de priver les malades de chances de guérison, voire de survie. En mars 2012, de vifs échanges entre le Pr **Bernard Granger**, défenseur fervent du baclofène, et le Pr **Philippe Lechat**, directeur de l'évaluation à l'AFSSAPS, témoignent de la crispation du climat. Par la voix de son vice-président, le Dr **Jean-Michel Delile**, la Fédération Addiction estime en 2012 qu'on a *"assez tergiversé"*.

¹⁵ Colloque de l'IREB du 4 mai 2011 "Baclofène, pour ou contre ?".

¹⁶ Aujourd'hui président du conseil scientifique de la Fondation pour la Recherche en Alcoologie (entièrement financée par les industriels de l'alcool). Cf : ANPAA. *Décryptages* n°19 : « La "nouvelle" façade scientifique des alcooliers : la FRA », octobre 2016.

¹⁷ idem.

¹⁸ Baclofène : l'espoir de guérir l'alcoolisme rend fous les docteurs, Sophie Caillat, avril 2013, *Rue89*.

Pétition et Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

En avril 2013, une pétition initiée par le Pr **Bernard Granger** et signée par le Pr **Didier Sicard** dénonce sans aménité "*les attermoiments*" des pouvoirs publics sur le baclofène, les accusant de ne pas mettre ce médicament à disposition des malades de l'alcool, "*comme la médecine et l'éthique le demandent*"¹⁹.

Cette pétition entraîne des réactions. "*Il n'est pas choquant que les patients fassent pression*, déclare le Pr **François Paille**, président d'honneur de la Société française d'alcoologie. *La recherche sur le sida a avancé grâce aux associations. Mais cette forme de communication n'est pas habituelle. Elle est essentiellement émotionnelle et la discussion ne porte pas sur des arguments scientifiques.*" D'autant que la méthode Ameisen vise un public particulièrement fragile. "*Il s'adresse à des gens qui ont pris l'habitude de résoudre un problème avec un produit magique*", analyse le Dr **Michel Craplet**, médecin délégué de l'ANPAA pour qui, à l'heure du scandale du Mediator, "*on ne peut pas demander d'une part beaucoup de précautions et donner des produits sans études sérieuses d'autre part*".

C'est dans ce contexte que l'ANSM accorde au baclofène une Recommandations Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le traitement de l'alcoolodépendance. La RTU est une mesure qui peut être prise par l'ANSM lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une pathologie donnée et que le rapport bénéfice/risque du médicament est présupposé favorable. Elle permet de sécuriser l'utilisation des médicaments par la mise en place d'un suivi des patients mais ne peut excéder une durée de trois ans.

"La bataille du baclofène est gagnée, affirme alors le Pr **Bernard Granger**. *Il n'y a plus que des combattants d'arrière-garde qui essaient de freiner un progrès médical parce qu'il vient d'un outsider*"²⁰.

Cependant certains opposants ne désarment pas, comme le Pr **Jean-François Bergman** qui considère que la "*RTU du baclofène c'est du "n'importe quoi" et risque de gêner la mise en évidence de l'éventuelle efficacité du médicament*"²¹ et s'inquiète d'un rapport bénéfice/risque potentiellement négatif de ce produit.

¹⁹ Alcoolisme: il faut libérer le médicament baclofène, [Jean-Yves Nau](#), *Slate* le 25 avril.2013.

²⁰ L'alcoolisme bousculé, *Le Monde* du 26 janvier 2012.

²¹ *Le Quotidien du Médecin*, 27 juin 2013.

Les évaluations de l'efficacité

Des essais comparant l'efficacité du baclofène et d'un placebo dans la maladie alcoolique ont débuté en France : *Bacloville*, sous la direction du Pr Jaury (320 patients répartis en deux groupes baclofène et placebo) et *Alpadir*, sous la direction du Pr Michel Reynaud (320 patients répartis en deux groupes baclofène et placebo).

Loin de calmer les esprits, les résultats des premières études n'ont fait que raviver la polémique : le Pr **Bernard Granger** estime que les résultats démontrent avant tout qu'il y a *"deux études très positives et deux autres conçues pour échouer"*²². Il conteste la position du président de la SFA, le Pr **Mickaël Naassila**, qui avait commenté les données issues de ces études de la manière suivante : *"On peut d'ailleurs s'interroger au vu des résultats, sur la réalité de la relation entre la dose et l'efficacité du baclofène. Cette relation n'apparaît finalement pas clairement dans les 3 études où elle a été calculée (non disponible pour Bacloville)"*.

Hors de France, une douzaine d'autres essais ont été publiés entre 2002 et 2018. Trois méta-analyses de ces essais ont été publiées. Rose et Jones²³ identifient 12 de ces essais mais la synthèse porte sur 6 d'entre eux. Pierce et coll²⁴. en prennent 13 en compte en ajoutant les deux plus récents (Morley et Jaury) et en ignorant un essai publié en 1993 (Krupitzky). Bschor et coll²⁵. ajoutent aux 13 essais étudiés par Pierce, un essai de Garbutt publié seulement sous forme d'abstract lors d'un congrès (2010). Les deux méta-analyses les plus récentes et les plus complètes (Pierce et Bschor) montrent une efficacité réelle mais modeste et aucune indication d'un effet de la dose. Tous les essais sont petits (320 patients au maximum), ont des critères de jugement multiples et beaucoup de perdus de vue. Il reste à faire des essais plus grands, avec un critère de jugement principal unique et aussi peu de perdus de vue que possible.

²²<http://www.baclofene.org/baclofene/baclofene-deux-etudes-tres-positives-et-deux-autres-concues-pour-echouer>

²³ Rose AK, Jones A, "Baclofen : its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis", *Addiction*, 2018 Feb 26,

²⁴ Pierce and al. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis, *European neuropsychopharmacology*, juillet 2018

²⁵ Bschor T et al. Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018

Un effet "Placebo médiatique" ?

Dans le cas du baclofène, on ne peut exclure que l'intense buzz médiatique autour du baclofène et d'Olivier Ameisen ait influencé à la fois les patients et les prescripteurs, et suscité un puissant effet placebo médiatique, indépendamment de la pharmacologie du produit.

L'étude des effets indésirables "coup de tonnerre" de juillet 2017

Alors que le débat scientifique sur l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance n'était pas définitivement tranché par les essais, l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire du médicament (ANSM), en collaboration avec la CNAMTS et l'INSERM, a rendu publique une étude sur le rapport bénéfice/risque du baclofène à partir d'une base de données portant sur 48 000 patients prenant du baclofène comparés à 117 000 prenant un autre médicament ayant l'AMM pour la dépendance à l'alcool. Les conclusions principales en sont les suivantes :

- une augmentation des risques d'hospitalisations (+13 %) et de décès (+31 %) avec le baclofène comparé aux traitements ayant l'AMM pour l'alcoolodépendance
- une relation dose-effet avec une augmentation des risques d'hospitalisation de 46%, et une multiplication du risque de décès par 2,3 par rapport aux traitements ayant l'AMM pour l'alcoolodépendance aux posologies de 180 mg/jour ou plus.

Ainsi l'étude publiée par l'ANSM met en évidence une augmentation des effets indésirables entraînant des hospitalisations ou des morts, à fortes doses et encore plus à très fortes doses de baclofène. L'ANSM en tire rapidement les conséquences en redéfinissant la RTU du baclofène qui ne doit être plus prescrit au-delà de 80 mg/jour. Si on se réfère à l'étude, seulement 3 500 patients (1,5 %) recevaient des doses supérieures à ce seuil.

Mais l'ANSM affirme ainsi son autorité dans sa mission première, la sécurité sanitaire et la balance bénéfices/risques : les effets indésirables graves d'un médicament ne peuvent être plus importants que les bénéfices.

Les réactions à l'étude de l'ANSM, de la CNAMTS et de l'INSERM

Les réactions à la publication de l'étude et à la décision de révision de la RTU du baclofène sont, pour celles qui se sont exprimées, logiquement corrélées étroitement aux positions antérieures.

Des prescripteurs "enthousiastes" du baclofène, dont le Pr **Bernard Granger**, mettent en cause de manière argumentée la méthodologie de l'enquête et la décision de l'ANSM qui a été prise sur cette base : *"Le problème est que cette étude semble établir un lien de causalité entre la prise de baclofène et ces effets délétères. Or la méthodologie utilisée par ces chercheurs permet de montrer une association, mais aucunement un lien de cause à effet"*²⁶. Les auteurs de cette tribune soulignent qu'une simple corrélation n'est pas synonyme de causalité. C'est un problème classique en épidémiologie. Doll et Hill eux-mêmes avaient été contestés sur les liens qu'ils établissaient, dans leurs études princeps, entre le cancer du poumon et la consommation de tabac²⁷.

La méthodologie de cette étude et l'analyse statistique sont également contestées, en particulier par **Catherine Hill**, épidémiologiste et spécialiste des analyses des causes de mortalité : *"La question est donc celui de la balance bénéfice risque, il faut donc mesurer et le bénéfice et les risques, en essayant d'éviter les biais. Pour l'instant, l'étude de la toxicité nous semble peu fiable"*²⁸.

La contestation des résultats de l'étude porte essentiellement sur la comparabilité des patients exposés aux différentes doses, la difficulté à comparer les données de cette étude avec d'autres traitements, et sur l'impossibilité d'évaluer la balance bénéfiques/risques par manque de données sur le bénéfice.

Dr **Renaud de Beaurepaire** : *"Une étude CNAMTS-ANSM-INSERM rendue publique, partiellement, en juillet 2017, a porté sur la seule sécurité du baclofène à partir de données massives médico-administratives à la fiabilité incertaine. Elle a suivi une méthodologie erronée déjà mise en défaut sur d'autres sujets en raison principalement d'une non-comparabilité des groupes comparés. Des calculs statistiques infondés*

²⁶ <http://tempsreel.nouvelobs.com/sante/20170713.OBS2112/baclofene-le-danger-des-doses-elevees-n-est-pas-etabli.html>

²⁶ Doll R, Hill AB., "The mortality of doctors in relation to their smoking habits", *BMJ*, vol. 328, n° 7455, 1954.

²⁸ http://www.olivierameisen.fr/wpcontent/uploads/2017/10/Compteendu_reunion_sur_le_Baclofene_13Octobre2017.pdf

scientifiquement et potentiellement biaisés ont servi de prétexte au directeur général de l'ANSM pour modifier la RTU accordée au baclofène. Cette décision autoritaire et précipitée a été rendue sans que les demandes légitimes de concertation et de discussion scientifique aient été honorées"²⁹.

La Fédération Addiction (FA) déclare aussi dans un communiqué de presse : *"Nous émettons de fortes réserves sur cette étude qui comporte des biais méthodologiques qu'il serait fastidieux d'énumérer, mais elle fait l'impasse sur l'efficacité du médicament baclofène dans les troubles de l'usage de l'alcool... Les conséquences de l'absence de traitement à dose efficace comme moyen de réduire les risques et les dommages liés à l'alcool, sont autrement plus lourdes que les inconvénients du baclofène"*.

Ce communiqué de la FA critique l'étude de manière globale pour ses biais méthodologiques (non détaillés) et conteste la décision de l'ANSM au nom d'une pétition de principe que le baclofène a plus d'avantages que d'inconvénients. Mais c'est précisément à la conclusion inverse qu'aboutit l'étude de l'ANSM.

Quant au Pr **Michel Reynaud**, il déclare : *"Nous ne pouvons pas ignorer les risques liés aux fortes doses de baclofène"*.

Si la **Société Française d'Alcoologie** (SFA) comprend la grande prudence de l'ANSM, elle *"s'inquiète en revanche de l'application de cette décision aux patients bénéficiant actuellement de doses plus élevées, stabilisés dans leur consommation (abstinence ou consommation réduite) et en l'absence d'effet indésirable lié au baclofène"*.

Sur une position proche, l'**ANPAA** *"considère qu'on ne peut ignorer le signal d'alerte que représente l'étude conjointe de l'ANSM, la CNAMTS et l'INSERM, mais elle regrette que la décision de l'ANSM ait été prise sans concertation préalable des praticiens. Cette situation provoque l'inquiétude de nombreux patients, traités jusqu'à aujourd'hui sans problème à des doses supérieures à 80 mg/jour, et le désarroi les médecins face à leurs patients. L'ANPAA demande une concertation rapide et large pour tirer les conséquences de la décision de l'ANSM sur l'utilisation du baclofène"³⁰. L'ANPAA considère que cette étude alimente le débat, et se place dans la gestion concertée des décisions qui en découlent.*

²⁹ Sécurité du baclofène : l'étrange appréciation de l'Agence française du médicament Renaud de Beurepaire et al PSN 2018/3 (Volume 16), p. 37-53.

³⁰ <http://www.anpaa.asso.fr/presse/espace-presse/927-baclofene-quelle-pratique-aujourd-hui>

Le directeur général de l'ANSM, le **Dr Dominique Martin**, laisse lui-même transparaître son exaspération : "*Je (te) rappelle que ce produit est, en France, encensé par les uns et rejeté par d'autres et qu'il est par ailleurs ignoré par le reste de la planète*³¹".

Quel avenir pour le baclofène ?

Après un épisode qu'on pourrait qualifier de "Baclomania", et un débat resté exclusivement franco-français, l'incertitude sur la place du baclofène à haut dosage dans la prise en charge de l'alcoolodépendance a fait l'objet de vifs échanges alimentés par les études cliniques. Le comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) de l'ANSM, saisi d'une demande d'AMM, a conclu fin avril 2018 son évaluation de la manière suivante :

*"L'efficacité du baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes présentant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé, telle que présentée dans le dossier de demande d'AMM, a été jugée cliniquement insuffisante. Ceci, ajouté à un risque potentiellement accru de développer des événements indésirables graves (y compris des décès) en particulier à des doses élevées, conduit à considérer que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du baclofène dans le traitement de patients alcoolo-dépendants est négatif"*³².

Cet avis va à l'encontre de ceux (malades ou praticiens) qui avaient placé leurs espoirs dans un traitement attendu parfois comme miraculeux.

Les dernières études n'ont pas davantage contribué à les rassurer. En effet, en mars 2018, la **Société Française d'Alcoologie** a publié un rapport³³, dont la conclusion est la suivante :

"Au total, il est à ce moment encore difficile d'établir le rapport bénéfice/risque du baclofène de manière fiable et de proposer des conclusions claires quant à son utilisation pratique, en particulier en ce qui concerne les profils de patients susceptibles de mieux répondre à ce traitement (si l'on excepte l'importance de la consommation d'alcool), et les posologies. Son utilisation devrait se faire sous

³¹ Courriel de Monsieur Dominique Martin au professeur Bernard Granger daté du 8 juillet 2017, cité dans article de Renaud de Beaurepaire et al. (cf, supra note 26)

³² <https://ansm.sante.fr/afssaps/content/download/103033/1306113/version/3/file/RTU-Baclofene-protocole-version3-juillet2017.pdf>.

³³ Baclofène et consommation d'alcool, que peut-on dire en 2018, Mickael Naassila et François Paille, rapport mars 2018 : https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA-Rapport_baclofene-mars2018.pdf

couvert d'une surveillance rapprochée et chez les patients pour lesquels les traitements mieux tolérés ont échoué. Lorsque les études rapportent des résultats positifs, la taille de l'effet est en général du même ordre de grandeur que celle des autres traitements actuels. Vu l'état actuel des connaissances le rapport bénéfice/risque du baclofène est faible voire très modéré". Les auteurs demandent donc que "Que les connaissances scientifiques sur le baclofène soient améliorées de façon non discutable..."

Cette prise de position de la SFA a entraîné une réaction violente des associations favorables au Baclofène, accusant les auteurs, les Prs **Mickael Naasilla et François Paille**, d'être "vendus à l'industrie pharmaceutique³⁴", car ils ont participé à des essais pour un médicament concurrent.

Enfin, le **Pr Wim van den Brink** a communiqué au congrès de l'Albatros en juin 2018 les résultats de sa méta-analyse³⁵, qui ne montre pas non plus d'intérêt indiscutable des fortes doses de baclofène.

Été 2018, l'avis de la commission spécialisée de l'ANSM

En juillet 2018, une commission mixte *ad hoc* de l'ANSM est constituée pour rendre un avis dans le cadre de l'instruction de la demande d'AMM du baclofène présentée, en France, par le laboratoire Ethypharm. Pour cela, elle s'appuie sur les conclusions du CSST rendues publiques fin avril 2018 et sur son rapport complet publié le 2 juillet, ainsi que sur des auditions des sociétés savantes et des associations les 3 et 4 juillet.

En rendant son avis le 5 juillet 2018, la commission de l'ANSM se déclare favorable à l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance, mais pas à la demande d'AMM telle que présentée par le laboratoire Ethypharm. Elle propose que son utilisation puisse se poursuivre après échec des thérapeutiques disponibles, avec pour objectif la réduction de la consommation d'alcool, selon les règles en vigueur dans la RTU mise en place par l'ANSM.

Le directeur général de l'ANSM, Dominique Martin avait prévu de rendre une décision définitive concernant l'AMM du baclofène dans l'alcoolodépendance à la rentrée 2018 : "On se fondera sur cet avis ainsi que celui du CSST, sur notre analyse de la RTU, et notre expertise interne".

³⁴ <https://www.baclofene.org/la-societe-francaise-dalcoologie-vendue-a-lindustrie-pharmaceutique/>

³⁵ A paraître.

Cependant, cet avis de la commission de l'ANSM ne calme pas encore le débat. Si le Pr **Michel Reynaud** réaffirme que "*Nous ne pouvons pas ignorer les risques liés aux fortes doses de baclofène*". Lors des auditions, le Dr **Renaud de Beaurepaire** déclare de son côté faire davantage confiance à sa propre expérience de clinicien qu'aux données scientifiques ayant conduit à cette recommandation : "*Les témoignages des très nombreux patients des bienfaits de ce médicament ne sont-ils pas plus importants que les résultats d'études cliniques ?*"³⁶ ou encore que "*Quand des milliers de patients témoignent qu'ils ont guéri grâce à une molécule, c'est qu'il se passe quelque chose*". Cependant, du côté des malades, lors de l'audition, les représentants de la **CAMERUP** (Coordination des Associations et Mouvements d'Entraide Reconnus d'Utilité Publique) ont pris leurs distances, et dénoncé une présentation "*hollywoodienne*" du produit³⁷, risquant de minimiser la difficulté à sortir de l'addiction.

Octobre 2018 : autorisation de mise sur le marché, mais...

Le 23 octobre 2018, l'ANSM tranche définitivement³⁸ sur la demande d'AMM du baclofène présentée par le laboratoire Ethypharm :

"Au regard des données disponibles, dont l'expérience clinique rapportée par les différents acteurs concernés, et compte-tenu du problème de santé publique majeur que représente l'alcoolisme, l'ANSM a décidé d'octroyer l'AMM à la spécialité BACLOCUR® (baclofène) 10 mg, 20 mg et 40 mg dans l'alcoolo-dépendance, en raison de l'intérêt pour la prise en charge des patients en échec thérapeutique et donc d'un bénéfice pour la santé publique, en prévoyant un suivi renforcé dès sa commercialisation.

Conditions d'utilisation de BACLOCUR® dans le traitement de l'alcoolo-dépendance

- *le BACLOCUR® est indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool, en complément d'un suivi psychosocial, après échec des autres traitements, chez l'adulte ;*
- *prescription par tout médecin ;*
- *augmentation progressive des doses pour arriver une posologie optimale adaptée à chaque patient, correspondant à la dose la plus faible, pour une bonne réponse thérapeutique et une tolérance acceptable ;*
- *posologie maximale de 80 mg/jour."*

³⁶ Le Généraliste, 3 juillet 2018.

³⁷ <https://www.baclofene.org/baclofene-auditions-tendues-face-a-lagence-du-medicament/>

³⁸ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-octroie-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-une-utilisation-du-baclofene-dans-l-alcoolo-dependance-Communiqué>

Si l'ANSM autorise l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance, elle encadre donc fortement son utilisation du fait de risques qu'elle considère comme avérés et importants. Ainsi, sa prescription ne peut être faite en première intention, mais uniquement après échec d'un autre traitement, et la posologie maximale ne doit pas dépasser 80mg/jour.

Le débat n'est toutefois pas totalement clos par cette décision. Si le Pr **Bernard Granger** exprime sa "*satisfaction de voir que ce traitement reçoit une reconnaissance officielle*", il conteste néanmoins la fixation d'un plafond à 80mg/jour, estimant le cadre de l'AMM "*totalelement déconnecté de la pratique. Cette décision prouve que c'est le principe de précaution qui l'emporte. L'ANSM justifie l'interdiction d'aller au-delà de 80 mg par une étude qui n'est pas solide sur le plan scientifique*"³⁹. Cependant, les réactions à cette décision de l'ANSM ont été relativement peu nombreuses, comme si les protagonistes prenaient finalement acte du nouveau cadre après les échanges tendus de ces dernières années.

Conclusion provisoire

La décision de l'ANSM est survenue après dix années de prises de position contradictoires au sein de la communauté des alcoologues et addictologues. Ce débat n'a connu dans aucun pays une telle acuité qu'en France et le laboratoire Ethypharm n'a d'ailleurs présenté sa demande d'AMM du baclofène pour le traitement de l'alcoolisme que dans notre pays, malgré le caractère assez universel de la dépendance alcoolique.

Reste à définir, loin des tribunes médiatiques, l'intérêt réel du baclofène et sa place dans le traitement de l'alcoolodépendance. Mais il conviendra probablement de reconnaître que, loin de la révolution annoncée, le baclofène devra s'inscrire progressivement, à une place encore à préciser, parmi les différents moyens à disposition des patients et des thérapeutes, et que les déclarations et tribunes dans les médias ne sont pas le meilleur endroit pour apporter une réponse à une question scientifique complexe.

³⁹ <https://destinationsante.com/autorisation-du-baclofene-des-conditions-dutilisation-trop-restrictives.html>

Déjà paru collection Décryptages

- Décryptages N°33 -** Cannabis et thérapeutique : Les lois de la science
- Décryptages N°32 -** Un univers alcoolique : La pression publicitaire au quotidien
- Décryptages N°31 -** Les jeux : Hasard, argent, vidéos et illusions
- Décryptages N°30 -** Colloque "décevant" de la FRA : Les limites de l'ambiguïté
- Décryptages N°29 -** Le coût des drogues pour la société : Quel intérêt pour la politique publique ?
- Décryptages N°28 -** Contraventionnalisation de l'usage des drogues illicites : Un pari complexe et incertain
- Décryptages N°27 -** Buraliste : Un métier d'avenir
- Décryptages N°26 -** Alcool et grossesse : Boire un peu ou pas du tout ?
- Décryptages N°25 -** La chicha : Culture, petit commerce et addiction
- Décryptages N°24 -** La bière : Nouveaux visages, nouveaux risques
- Décryptages N°23 -** Risque Alcool : Quelle politique mener ?
- Décryptages N°22 -** Le vapotage : De l'enthousiasme à la prudence
- Décryptages N°21 -** Alcools et information des consommateurs : une exigence légitime
- Décryptages N°20 -** Cannabis : L'inévitable débat
- Décryptages N°19 -** La "nouvelle" façade scientifique des alcooliers : la FRA : la Fondation pour la Recherche en Alcoologie
- Décryptages N°18 -** Alcool : Députés et sénateurs en mission
- Décryptages N°17 -** Terrorisme et tabagisme dans les lycées : Les éléments du débat

- Décryptages N°16 -** La bière championne de l'Euro : Sport, sponsoring et publicité
- Décryptages N°15 -** Alcool et Sport : les liaisons dangereuses
- Décryptages N°14 -** "Recettes Pompettes" : Pochade ou incitation à l'ivresse ?
- Décryptages N°14bis** Le bidonnage dangereux : « Recettes Pompettes » (Suite)
- Décryptages N°13 -** Alcool : Désinformation et fausses allégations
- Décryptages N°12 -** "Education au goût «et Educ'Alcool : Les miroirs aux alouettes du lobby de l'alcool
- Décryptages N°11 -** Vin & Société : L'offensive contre la santé
- Décryptages N°10 -** Dépistage du cannabis au lycée : Les questions posées
- Décryptages N° 9 -** Retour sur un fiasco médiatique : La campagne publicitaire de Vin & Société
- Décryptages N° 8 -** Décryptage de la com' des alcooliers : *Avec Modération!*
- Décryptages N° 7 -** La façade scientifique des alcooliers : L'IREB
- Décryptages N° 6 -** Alcool et santé : Une préoccupation internationale
- Décryptages N° 5 -** Les méthodes du lobby de l'alcool : Ou comment inciter les jeunes à boire
- Décryptages N° 4 -** La cible du lobby de l'alcool : les jeunes - Les raisons de la mise en cause de la loi Evin
- Décryptages N° 3 -** Publicité sur les boissons alcooliques : Les véritables objectifs du lobby de l'alcool
- Décryptages N° 2 -** La loi Evin sur les boissons alcooliques : de quoi parle-t-on ?
- Décryptages N° 1 -** Le débat actuel de la loi Evin

Ensemble, prévenons les risques addictifs

www.anpaa.asso.fr

Rejoignez-nous sur



A.N.P.A.A.

20, rue Saint-Fiacre – 75002 Paris

Tél. : 01 42 33 51 04 – Fax : 01 45 08 17 02 – contact@anpaa.asso.fr - [@anpaa asso](https://www.anpaa.asso.fr) – www.anpaa.asso.fr