

Compte-rendu de réunion sur le Baclofène

Bernard Granger et Catherine Hill

Nous avons rencontré le vendredi 13 octobre au siège de la CNAM certains des auteurs de l'étude « Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché ».

On nous a présenté la liste des chercheurs signataires de ce travail : A. Weill, C. Chaignot, J. Coste (CNAM), M. Zureik, R. Dray-Spira (ANSM), G. Rey, K. Bounebache (CépiDC).

Etaient présents les auteurs suivants :

C. Chaignot, A. Weill, M. Zureik, R. Dray-Spira, G. Rey.

Etaient également présents M. Claude Gissot, directeur de la stratégie, des études et des statistiques de la CNAM, et le Pr Corinne Alberti, directrice de l'institut thématique et de l'ITMO Santé publique de l'INSERM.

Claude Gissot a en préambule insisté sur le fait que la discussion porterait seulement sur l'étude.

Les structures ayant participé au travail à l'ANSM, à la CNAM, et à l'INSERM nous ont été assez longuement présentées par Mahmoud Zureik, avec la participation de Claude Gissot pour la CNAM et de Grégoire Rey pour le CépiDC.

L'étude et ses principaux résultats nous ont été présentés par Alain Weill.

Nous avons présenté nos interrogations.

1. Sur les données d'utilisation

Les chiffres d'utilisation du baclofène sont discordants entre les deux études présentées par la CNAM. Voir diaporama ci-joint, diapositive 3 et 4. (Par ailleurs, la première étude divisait les utilisateurs de baclofène en trois groupes : neurologie, alcool et indécidable, alors que la seconde étude n'a que deux catégories : neurologie et hors neurologie, mais ceci n'a pas été discuté lors de la réunion).

2. Sur les données d'efficacité

Contrairement au préambule, il nous semble indispensable de considérer les données disponibles sur l'efficacité du baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool. La conclusion est que des données existent mais qu'elles ne semblent pas suffisantes pour convaincre les autorités.

3. Sur les données de toxicité

a. La comparabilité des groupes n'est pas assurée, notamment en ce qui concerne le point central de l'importance de l'addiction et de la consommation d'alcool. Il est bien évident que les patients mis sous baclofène ne sont pas les mêmes que ceux mis sous acamprosate, naltrexone ou nalméfène.

b. L'incidence standardisée sur le sexe et la structure d'âge en classes de 10 ans n'est globalement pas différente dans les groupes comparés : patients recevant un traitement ayant l'AMM ou ceux recevant du baclofène (diapositive 13). Et ces données ne nous ont pas été présentées.

c. Seule l'analyse utilisant un modèle de Cox nous a été présentée. Ce modèle n'est vraiment pas très fiable dans la mesure où il fait l'hypothèse très forte que les huit variables d'ajustement jouent chacune un rôle indépendant, ce qui n'est pas établi, et ce qui est même très peu probable (diapositive 14). Au minimum il faut expliciter le codage de toutes les variables et montrer les coefficients de chaque variable dans le modèle. Ensuite il faut regarder ce qui explique la différence de résultats entre les données d'incidence ajustées seulement sur le sexe et l'âge et le modèle de Cox. Un modèle de Cox qui serait stratifié sur une variable résumant les différences entre les deux populations ferait beaucoup moins d'hypothèses, et serait donc beaucoup plus fiable.

La discussion a fait apparaître un autre point clé. Le modèle de Cox calcule le risque en fonction de la dose au moment de l'événement étudié (hospitalisation ou décès). Le problème est qu'on peut craindre que les patients exposés à une forte dose soient les plus atteints et les plus résistants au traitement. La comparaison des risques chez les patients dont la dose "en fin de traitement" était égale ou supérieure à 180 mg et chez l'ensemble des patients sous acamprosate, naltrexone ou nalméfène est alors biaisée, dans la mesure où on compare les patients les plus atteints d'un côté aux patients tout venant de l'autre.

Ce travail illustre la difficulté à tirer des conclusions argumentées d'une étude de toxicité quand les données sur l'efficacité sont controversées. Prendre une décision réglementaire sur une base aussi faible semble difficilement acceptable.

Nous espérons des réponses à nos interrogations, et maintenons notre conclusion : le baclofène a libéré de leur addiction des milliers de personnes dépendantes de l'alcool. Le baclofène est certainement un peu toxique. La question est donc celle 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 et des études complémentaires sur l'efficacité seraient utiles.