

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.

Baclofène et addiction à l'alcool

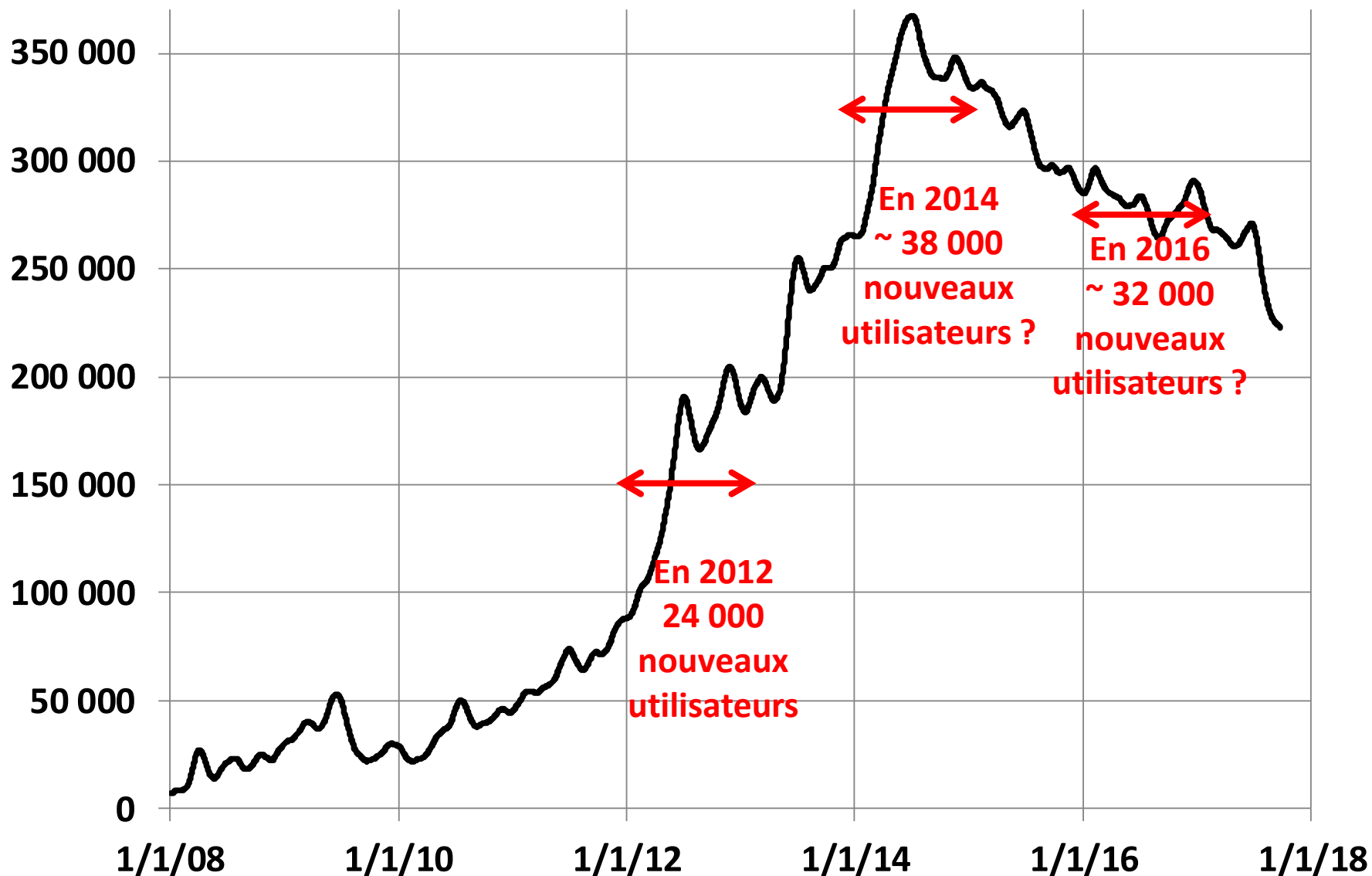
Catherine Hill

Bernard Granger

Nicolas Simon

- **Utilisation**
- **(Efficacité)**
- **Toxicité**

Nombre de comprimés de 10 mg de baclofène vendus par jour en France pour le traitement de la dépendance alcoolique



Année	Comprimés/j pour dépendance alcool	Nouveaux patients	
		Alcool	Hors neuro
2007		2 100	
2008	19 000	4 300	
2009	34 000	7 100	14 400
2010	36 000	7 500	14 400
2011	65 000	10 400	17 500
2012	150 000	24 000	36 600
2013	230 000	26 000	40 900
2014	330 000	38 000	51 600
2015	310 000	36 000	37 800
2016	280 000	32 000	
2017*	260 000	30 000	

* Sur 9 mois *estimation, base 26/230*

Baclofène pour traitement de la dépendance.

[http://www.openhealth.fr
/fr-fr/Cartes-
IAS/iasbaclofene](http://www.openhealth.fr/fr-fr/Cartes-
IAS/iasbaclofene)

Chaignot et al.

Rapport 2017

Année	Comprimés/j pour dépendance alcool	Nouveaux patients	
		Alcool	Hors neuro
2007		2 100	
2008	19 000	4 300	
2009	34 000	7 100	14 400
2010	36 000	7 500	14 400
2011	65 000	10 400	17 500
2012	150 000	24 400	36 600
2013	230 000	26 200	40 900
2014	330 000		51 600
2015	310 000		37 800
2016	280 000		
2017*	260 000		

* Sur 9 mois

Baclofène pour traitement de la dépendance.

<http://www.openhealth.fr/fr-fr/Cartes-IAS/iasbaclofene>

Chaignot et al.

**Pourquoi avoir
changé de
définition ?**

Essais contre placebo

Essai, année	Baclofène dose		Suivi (semaines)	Effectif total	Abstinent/Total	
	(mg)				Baclofène	Placebo
Addolorato 2002	30		4	39	14/20	4/19
Addolorato 2007	30		12	84	30/42	12/42
Garbutt 2010	30		12	80	4/40	1/40
Addolorato 2011	60	30	12	42	11/14	9/14
Morley 2014	60	30	12	42	2/14	1/14
Ponizovsky 2014	50		12	64	?/17	?/23
Müller 2015	Jusqu'à 270		12 ou 16 ?	56	15/22	5/21
Krupisky 2015	50		12	32	?/16	?/15
Beraha 2016	Jusqu'à 150	30	16	151	/58	/31*
Reynaud 2017	Jusqu'à 180		30	320	11,9%/?	10,5%/?
Jaury ?	Jusqu'à 300		52	320	57%/?	36%/?

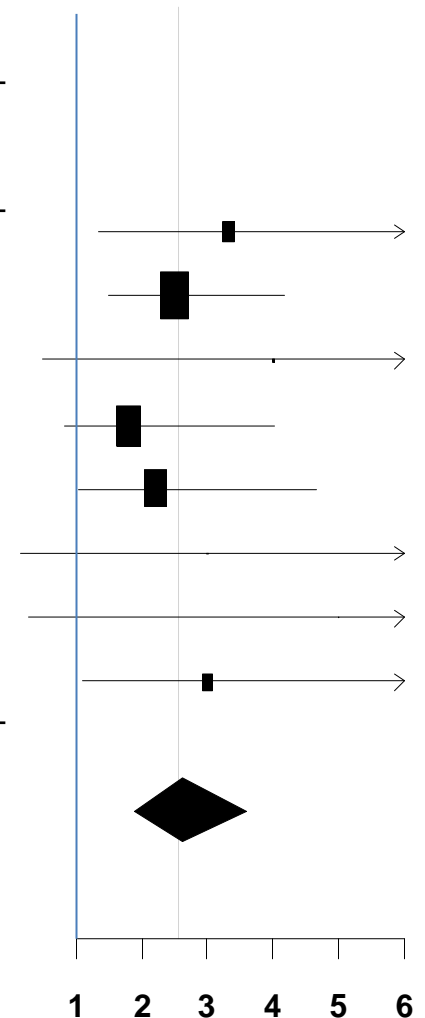
Patients sevrés avant inclusion

* Bras interrompu en cours d'essai

Méta-analyse partielle

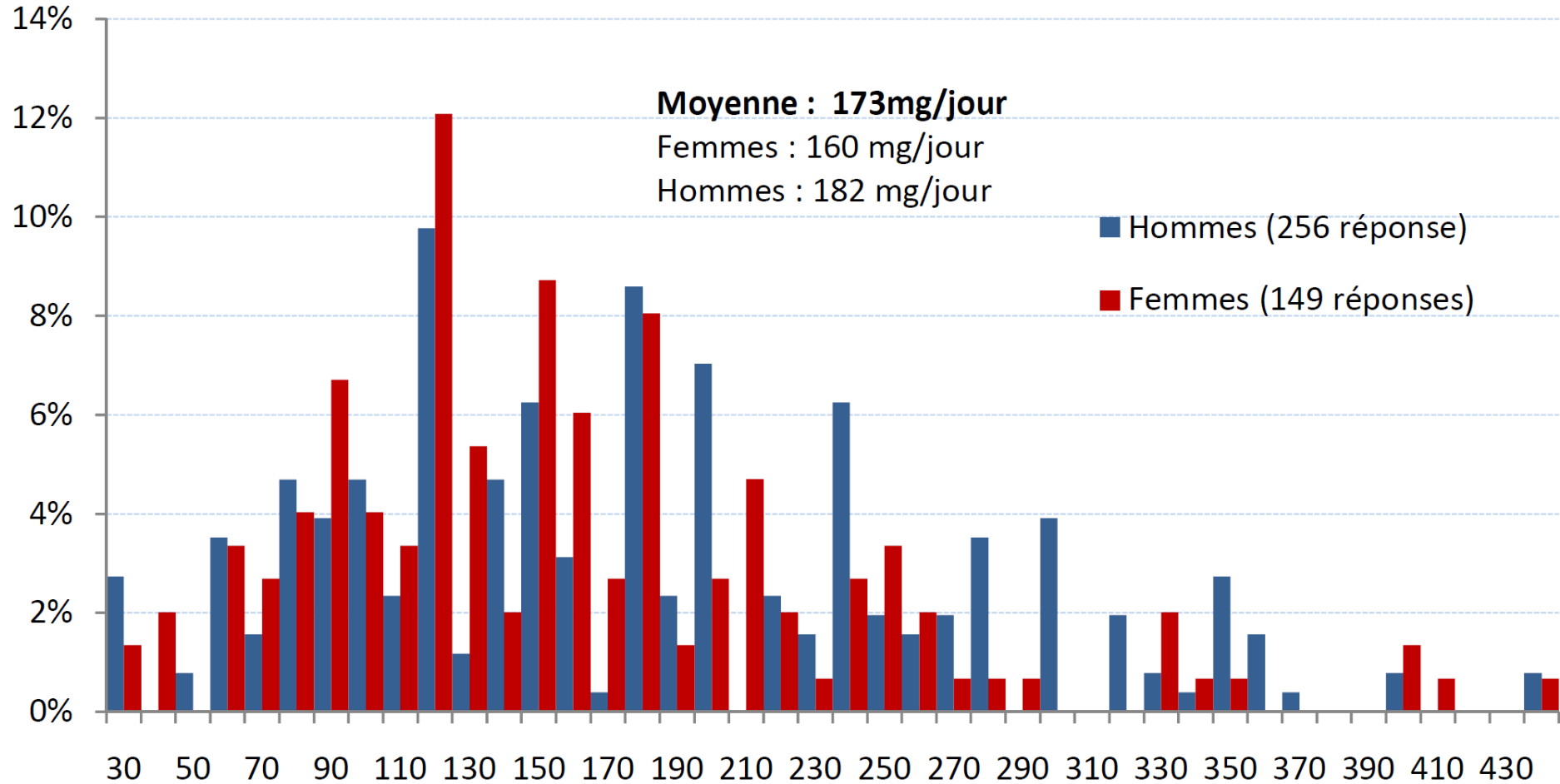
Référence	Dose mg/j	Baclofène	Placebo	Risque relatif
		Abst/Total	Abst/Total	
Addolorato	30	14/20	4/19	3,3
Addolorato	30	30/42	12/42	2,5
Garbutt	30	4/40	1/40	4,0
Addolorato	30	9/14	5/14	1,8
	60	11/14		2,2
Morley	30	1/14	0/14	3,0
	60	2/14		5,0
Müller	30 à 270	15/22	5/21	2,9

Risque relatif 2,6
(IC95% 1,89- 3,57)
p<0,0001



**Baclofène
supérieur**

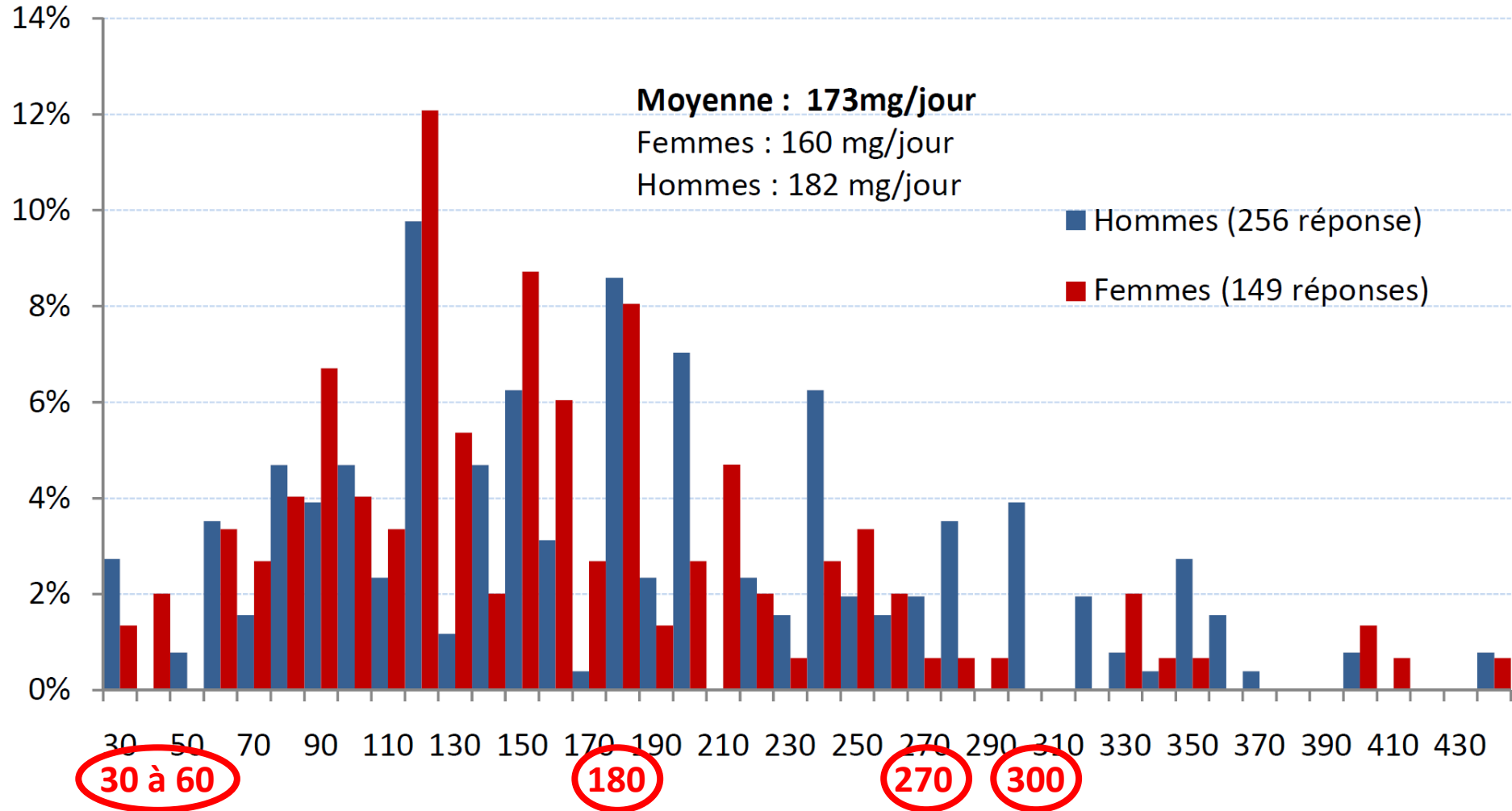
Dose efficace de baclofène, d'après l'association baclofène



http://www.baclofene.org/fichiers/Baclofene_notre_experience.pdf

Dose efficace de baclofène, d'après l'association baclofène

Doses maximum dans les essais



La dose quotidienne n'a dépassé 200 mg que dans deux essais (30% des patients dépassent cette dose)

Les plus grands essais ont inclus 320 patients (30 000 nouveaux utilisateurs en 2017 en France).

Cet effectif permet de mettre en évidence une différence entre 25% et 45% (risque d'erreur 5%, puissance 90%), à comparer aux pourcentages d'abstinents observés dans l'essai de Reynaud (11,9% avec baclofène et 10,5% avec le placebo)

Il y a beaucoup de perdus de vue dans les essais les plus grands

Etude de sécurité

Compare les risques de décès et d'hospitalisation chez les patients nouvellement traités par baclofène hors neurologie et par Acamprosate, Naltrexone ou Nalméfène (ANN) entre 2009 et 2015.

Les patients traités par baclofène hors neurologie et les patients traités par ANN sont différents.

Pour les rendre plus comparable, sélection par âge entre 18 et 69 ans, score de comorbidité de Charlson inférieur ou égal à 1, pas d'antécédent de maladie grave liée à l'alcool, traitement instauré par un médecin généraliste, un médecin salarié ou un psychiatre, et deux délivrances successives sans interruption.

Etude de sécurité

Compare les risques de décès et d'hospitalisation chez les patients nouvellement traités par baclofène hors neurologie et par Acamprosate, Naltrexone ou Nalméfène (ANN) entre 2009 et 2015.

Les patients traités par baclofène hors neurologie et les patients traités par ANN sont différents.

Pour les rendre plus comparable, sélection par âge entre 18 et 69 ans, score de comorbidité de Charlson inférieur ou égal à 1, pas d'antécédent de maladie grave liée à l'alcool, traitement instauré par un médecin généraliste, un médecin salarié ou un psychiatre, et deux délivrances successives sans interruption.

Ceci ne les rend pas vraiment comparables

	Traitements AMM	Baclofène				Total
		Dose en mg/jour (dépendant du temps)				
		<30	30-75	75-179	180+	
Décès						
n	385	50	73	36	12	171
Incidence pour 1 000 ^a	11,0	7,5	12,0	12,0	18,0	10,8
Rapport des risques ^b	1*	1,0	1,4	1,5	2,3	1,3
Hospitalisations						
n	11 533	1 747	1 803	887	256	4 693
Incidence pour 1 000 ^a	321	272	295	299	367	288
Rapport des risques ^b	1*	1,08	1,13	1,16	1,46	1,13

^a Standardisée sur la structure d'âge décennale et de genre de la cohorte

^b Ajusté sur âge, genre, l'indice de défavorisation social, spécialité du médecin, traitements psychiatriques, antécédent d'hospitalisation faisant mention d'un problème d'alcool, score de Charlson : aucune pathologie, pathologies de score 0 ou 1 et année d'inclusion dans l'étude, tous facteurs mesurés à l'instauration du traitement.

Questions

Nous ne comprenons pas la dose « dépendant du temps » dans le modèle de Cox

Comment sont codées les variables d'ajustement dans ce modèle ?

Commentaire

Le modèle de Cox suppose que chacun des 8 facteurs d'ajustement est indépendant de tous les autres. Ces hypothèses sont très fortes, il serait prudent de simplifier l'analyse (score de propension ?)

Conclusion

Le baclofène a libéré de leur addiction des milliers de personnes dépendante de l'alcool

Le baclofène est certainement un peu toxique

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