

Rencontre avec le directeur général de la santé à propos de la société française d'alcoologie et de ses dirigeants

SOMMAIRE

Introduction

1. Lancement du nalméfène en France

2. La SFA et ses financements, les liens de ses dirigeants avec Lundbeck et Grey Healthcare France

3. La recommandation de la SFA sur le mésusage de l'alcool

3.1 - Organisation et gestion des conflits d'intérêts

3.2 - Financement

3.3 - Texte de la recommandation

3.4 - Les jugements de la SFA sur le baclofène

Conclusion

Annexes

A.1 Liens des dirigeants de la SFA

A.2 Lettre du président de la SFA sur les financements de la SFA

A.3 Programmes 2013, 2014, 2015 et 2016 des Journées de la SFA

Introduction

Nous allons présenter dans les pages qui suivent des faits documentés, avec un minimum de commentaires, car ces faits parlent d'eux-mêmes. Nous allons décrire le rôle joué par une société savante, la société française d'alcoologie (SFA) lors du lancement d'un produit controversé destiné à limiter la consommation d'alcool des alcoolo-dépendants, le nalméfène. Nous examinerons plus particulièrement les liens d'intérêts de la SFA et de ses dirigeants avec le laboratoire commercialisant ce produit. Nous nous pencherons aussi sur les conditions dans lesquelles la SFA a élaboré une recommandation de bonne pratique dans le mésusage de l'alcool. Enfin, nous verrons comment la SFA s'est positionnée face à un concurrent du nalméfène, le baclofène.

1. Lancement du nalméfène en France

Le nalméfène est commercialisé en France par le laboratoire Lundbeck sous le nom Sélincro depuis septembre 2014. Dans son [avis](#) du 4 décembre 2013, la commission de la transparence de la HAS déclare : *"SELINCRO est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Le traitement par SELINCRO doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. SELINCRO doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale. »*

Dans ce même avis, on lit ceci à propos des études menées par le laboratoire Lundbeck en vue de la commercialisation du nalméfène : *"La portée des conclusions de ces études est limitée par :*

- *l'absence d'analyse en ITT, de ces études de supériorité, ce d'autant que les analyses de sensibilité avec imputation des données manquantes comme « échec » (analyse proche d'une analyse ITT) n'ont pas mis en évidence de différence entre nalméfène et placebo sur les critères secondaires (Patients ayant abaissé leur niveau de risque de deux catégories ou plus sur l'échelle OMS, patients descendus au niveau de risque le plus faible sur l'échelle OMS, patients ayant réduit leur consommation d'au moins 70%).*
- *une transposabilité des résultats non assurée en vie réelle. En effet, les résultats de la sous population retenue par l'AMM sont issus d'une analyse post hoc portant non seulement sur les patients les plus sévères, mais aussi parmi ceux-ci, sur les meilleurs observants, à savoir ceux pour lesquels une valeur a été enregistrée pour les deux critères principaux au 6ème mois (population FAS en cas observés)."*

A propos des conditions de prise en charge, la commission de la transparence avait émis cette préconisation qui n'a pas été suivie par la ministre des affaires sociales et de la santé, qui a permis une prescription en médecine générale : *"Compte tenu de la difficulté de transposabilité des résultats des études cliniques en vie réelle en raison d'une part, de la faiblesse de la quantité d'effet de ce produit et des arrêts fréquents (40%) du traitement observés dans les études, et d'autre part de la nécessité d'un accompagnement psychosocial qui ne sera pas réalisable en pratique de ville par les médecins généralistes, la Commission recommande :*

- *en application des articles L.5123-2 du code de la santé publique et L.162-17 du code de la sécurité sociale, que la primo-prescription de SELINCRO soit restreinte pendant la première année de commercialisation, aux spécialistes en addictologie ou alcoologie, ou médecins des CSAPA, ou aux médecins des consultations d'addictologie hospitalières,*
- *un suivi en vie réelle des conditions d'utilisation de ce produit, et de son impact sur la morbidité afin de procéder à une réévaluation d'ici 1 an."*

Ailleurs, le nalméfène s'est heurté à de nombreuses réticences pour les mêmes raisons que celles invoquées par la HAS. En Allemagne, l'*Institute for Quality and Efficiency in Health Care* a conclu ainsi : *"There were no suitable data for the assessment of the added benefit of nalmefene. Hence the added benefit of nalmefene versus the ACT is not proven. This result deviates from the company's assessment, which derived an added benefit on the basis of the results of the indirect comparison presented."* (voir [ici](#))

En Suède et en [Australie](#), les autorités ont décidé que le nalméfène ne serait pas remboursé, car son apport thérapeutique ne le justifie pas.

Un article récent intitulé *"Risks and Benefits of Nalmefene in the Treatment of Adult Alcohol Dependence: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Double-Blind Randomized Controlled Trials"* de Clément Palpacuer, Bruno Laviolle, Rémy Boussageon, Jean Michel Reymann, Eric Bellissant et Florian Naudet (PLoS Med 12(12): e1001924. doi:10.1371/journal.pmed.1001924) considère que le bénéfice du nalméfène dans le traitement de l'alcool-dépendance n'est pas prouvé.

Enfin, un article de Fitzgerald et al. (*"Weak evidence on nalmefene creates dilemmas for clinicians and poses questions for regulators and researchers"*, *Addiction*, Volume 111, Issue 8, August 2016, Pages 1477–1487) montre que les preuves scientifiques de l'efficacité de ce produit sont biaisées et conclut ainsi : *« Alcohol problems are complex, and require evidence unbiased by vested interests »*.

2. La SFA et ses financements, les liens de ses dirigeants avec Lundbeck et Grey Healthcare France

La SFA est une société savante fondée en 1978 par le Dr Pierre Fouquet. La liste des dirigeants de la SFA ainsi que d'autres renseignements utiles figurent sur son [site](#).

Voici les membres du bureau et du conseil d'administration de la SFA :

Président

Pr Mickaël Naassila

Vice-Présidents

Dr Claudine Gillet

Dr Didier Playoust

Secrétaire Général

Pr Romain Moirand

Secrétaire Général adjoint

Dr Yannick Le Blévec

Trésorier

Dr Benoît Fleury

Trésorier adjoint

Pr Maurice Dematteis

Administrateurs

Pr Henri-Jean Aubin - Président d'honneur

Pr Amine Benyamina

Dr Anne-Marie Brieude

Pr Georges Brousse

Dr Philippe Castera

Mme Micheline Claudon

Pr Olivier Cottencin

Pr Jean-Bernard Daepfen

Dr Corinne Dano

Dr Eric Hispard

Pr Michel Lejoyeux - Président d'honneur

Pr Gérard Ostermann
Pr François Paille - Président d'honneur
Dr Cécile Prévost
Dr Isabelle Rocher
Pr Florence Thibaut

Les trois présidents d'honneur sont les trois derniers présidents de la SFA, successivement les Prs Michel Lejoyeux, François Paille et Henri-Jean Aubin.

Si l'on se réfère au site officiel transparence.sante.gouv.fr, qui recense les déclarations faites depuis le premier semestre 2012, sur ces 23 membres, 22 sont des professionnels de santé : seuls trois d'entre eux, le Pr Florence Thibaut, les Drs Dr Yannick Le Blévec et Didier Playoust n'ont aucun lien d'intérêt avec Lundbeck ou Grey Healthcare, une agence de communication ayant contribué au lancement du nalméfène en France.

Les 19 membres ayant des liens d'intérêt avec ces deux entités totalisent 469 avantages et 423 conventions de la part de Lundbeck (voir annexe 1). Au total, si l'on prend en compte l'ensemble des avantages et conventions des membres du bureau et des administrateurs de la SFA, Lundbeck assure 62 % des avantages et 71 % des conventions. Sept administrateurs et membres du bureau ont reçus des avantages de Grey Healthcare ou signé des conventions avec cette société, respectivement 94 avantages et 17 conventions.

L'actuel président de la SFA, le professeur Mickael Naassila comptabilise 38 avantages, dont 31 de Lundbeck, et 28 conventions, toutes de Lundbeck ; son prédécesseur, le Pr Henri-Jean Aubin 66 avantages dont 39 de Lundbeck, 67 conventions dont 45 de Lundbeck, le prédécesseur de Pr Aubin, le Pr Paille 84 avantages dont 55 de Lundbeck, et 56 conventions, dont 49 de Lundbeck. Cela fait au total 188 avantages dont 155 de Lundbeck (66 %), 151 conventions dont 122 de Lundbeck (81%).

Le financement exact de la SFA n'est pas connu. Dans un mail en date du 30 septembre 2016, son président a reconnu que Lundbeck lui versait de l'argent, sans préciser le montant (voir annexe 2). Lors des journées que la SFA organise chaque année, Lundbeck a été très présent, notamment en finançant un symposium satellite, ce qui est un des principaux moyens de financement de journées scientifiques (voir annexe 3).

Plusieurs addictologues français membres de la SFA ont écrit des articles dans des revues scientifiques pour défendre l'intérêt du nalméfène dans la prise en charge de l'addiction à l'alcool. Or, à plusieurs reprises, ils n'ont pas mentionné leurs liens d'intérêts avec le laboratoire Lundbeck et la société Grey Healthcare. C'est le cas notamment des Prs François Paille et Henri-Jean Aubin, les deux précédents présidents de la SFA.

Le Pr Paille a corrigé sa déclaration d'intérêts dans l'article "*Nalmefene: a new approach to the treatment of alcohol dependence*" (Subst Abuse Rehabil. 2014;5:87-94), mais il a fallu lui rappeler qu'il avait oublié de mentionner la société Grey Healthcare dans sa rectification.

Dans une réponse à Alain Braillon (CNS Neuroscience & Therapeutics 22 (2016) 537-538), qui contestait leur papier intitulé "*Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies*" (CNS Neurosci Ther. 2016 Jan;22(1):25-37), Rolland B., Paille F., Gillet C, Rigaud A., Moirand R., Dano C., Dematteis M., Mann K, Aubin H.J. ont soutenu le nalméfène et son intérêt clinique. Ils ont affirmé n'avoir aucun conflit d'intérêts, alors qu'ils ont tous des liens, souvent très nombreux, avec Lundbeck.

3. La recommandation de la SFA sur le mésusage de l'alcool

3.1 - Organisation et gestion des conflits d'intérêts

La SFA a émis une [recommandation](#) de bonne pratique sur le "mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic et traitement" en décembre 2014, le nalméfène ayant été commercialisé en septembre 2014 en France.

Concernant la gestion des conflits d'intérêts et modalités de composition du groupe de travail, il est écrit aux pages 83-84 de cette recommandation :

"Modalité de composition du groupe de travail

La constitution du groupe de travail, déterminée par le comité de pilotage, a été effectuée selon la méthode présentée dans le guide méthodologique de la méthode RPC de la HAS : sollicitation des parties prenantes dans le domaine (sociétés savantes, conseils nationaux professionnels de spécialité, collège de la médecine générale, associations d'usagers) en vue de recueillir des noms de professionnels et représentants d'usagers investis.

Dans un second temps : sollicitation des différents experts pressentis pour accord de participation et recueil de leur déclaration d'intérêts.

Au total, 18 experts ont été sollicités pour intégrer le groupe de travail et ont renvoyé leur déclaration d'intérêt.

Gestion des conflits d'intérêts

Les intérêts déclarés de ces experts ont été analysés par les membres du comité de pilotage et considérés comme compatibles avec leur participation au groupe de travail de cette RPC. Les déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la SFA (sfalcoologie.asso.fr) à la rubrique "Recommandation de bonne pratique".

Que dit le [guide méthodologique](#) de la HAS cité par la SFA sur la gestion des conflits d'intérêts ? Il renvoie à un autre document de la HAS, le [Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts](#). Ce document établit les points suivants :

"Tout lien d'intérêts ne constitue pas un conflit d'intérêts. Pour évaluer le risque de conflit d'intérêts, l'intensité des liens doit d'abord être mesurée, par une analyse des déclarations d'intérêts au regard de plusieurs critères selon une grille proposée par ce guide, puis les liens ainsi évalués doivent être appréciés dans leur impact sur l'activité qui serait exercée à la HAS. (Partie 3)

Une fois identifié, le conflit d'intérêts doit être géré, normalement par l'abstention de participation aux activités de la HAS ou, exceptionnellement, en prévoyant un concours restreint et encadré à ces activités. (Partie 4)"

Le groupe des 18 experts de la SFA comprend une majorité de personnes ayant des liens d'intérêts avec Lundbeck, et pour certains d'entre eux des liens d'intérêts majeurs, comme par exemple les Prs Henri-Jean Aubin et Karl Mann, qui font ou ont fait partie du comité scientifique de ce laboratoire, le premier en France, le second en Allemagne. Seuls 7 experts n'auraient aucun lien d'intérêt déclaré avec Lundbeck.

Il est à noter qu'un des experts, le Pr Jean-Bernard Daepfen, qui dirige le service d'alcoologie au Centre hospitalier universitaire vaudois en Suisse, n'a déclaré aucun lien d'intérêt avec Lundbeck sur le site de la SFA (voir [ici](#)), alors qu'une simple recherche sur internet montre que cela est faux (voir [ici](#) et [là](#), par exemple).

Le promoteur de cette recommandation, la SFA, a des liens d'intérêts avec Lundbeck.

Enfin, les quatre membres du comité de pilotage, les Prs François Paille et Henri-Jean Aubin, les Drs Claudine Gillet et Alain Rigaud ont tous des liens d'intérêts multiples et majeurs avec Lundbeck et la société de communication Grey Healthcare. Ils totalisent 213 avantages et 162 conventions, dont au total 171 avantages (80 %) et 135 conventions (83 %) émanant de Lundbeck ou de Grey Healthcare.

Interrogée sur la recommandation de la SFA, la présidente de la HAS a confirmé qu'elle ne répondait pas à la méthodologie de la HAS, dont pourtant la SFA se revendique. Autrement dit, si la méthodologie de la HAS avait été correctement appliquée, cette RBP de la SFA n'aurait pas existé.

3.2 - Financement

Dans la [fiche descriptive](#) de la RBP, la SFA indique que le financement a été public et privé. Dans le texte lui-même, rien de précis n'est indiqué, sinon que *"la recommandation de bonne pratique "Me usage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement" a été réalisée avec le soutien institutionnel des laboratoires D&A Pharma, Ethypharm, Lundbeck et Merck Serono"* (p. 7). Interrogé sur la part prise par Lundbeck dans le financement de l'élaboration de cette RBP, le président de la SFA n'a pas répondu. Il conviendrait de savoir si ce financement n'aurait pas été prépondérant. Il reste à déterminer aussi la part de financement public obtenu et le rôle exact de la Direction générale de la santé, citée en ces termes p. 7 de la recommandation : *"La SFA remercie la Direction générale de la santé (DGS) qui a soutenu le projet à son origine."*

3.3 - Texte de la recommandation

Il ne s'agit pas d'analyser ici l'ensemble du texte de la recommandation sur le mésusage de l'alcool publiée par la SFA en décembre 2014, soit trois mois après la commercialisation du nalméfène en France. Mais, alors que l'apport du nalméfène était fortement mis en doute par plusieurs évaluations indépendantes (voir *supra*), le texte de la SFA n'en fait pas état mais dit : *"Nalméfène (Selincro®) Ce médicament est indiqué dans la réduction de la consommation chez les patients alcoolo-dépendants (niveau de preuve 1, grade A). Le nalméfène est un antagoniste des récepteurs opiacés mu et delta, et un agoniste partiel des récepteurs kappa, avec une durée d'action plus longue et une moindre hépatotoxicité que la naltrexone. L'effet thérapeutique pourrait être sous-tendu par une réduction du craving de récompense (transmission mu) et des phénomènes dysphoriques (transmission kappa). Le traitement (maximum un comprimé par jour) n'est pas pris de manière systématique, mais à la demande, chaque jour où le patient anticipe un risque de consommation d'alcool."* Niveau de preuve 1, grade A signifie le plus haut niveau de preuve, or cette affirmation est fortement contestée par les évaluations indépendantes et ne peut pas être tirée d'une analyse critique de la littérature scientifique.

Par ailleurs, l'argumentaire de la commercialisation du nalméfène repose sur la notion de réduction des risques : si la consommation baisse, même un peu, l'état de santé du patient en sera amélioré. Cette notion n'est pas entièrement prouvée, surtout pour des consommations qui restent élevées. Auparavant, le traitement de l'addiction à l'alcool reposait sur le dogme de l'abstinence, battu en brèche lors de la présentation du nalméfène, ce que reprend la recommandation de la SFA : *" Que doit viser un objectif de réduction de la consommation d'alcool ? Les recommandations sont très variables selon les pays (77). En France, il est recommandé de s'efforcer de limiter sa consommation en deçà de l'usage à risque : 21 verres-standard par semaine chez l'homme et 14 verres-standard par semaine chez la femme. Il faut toutefois noter que toute réduction significative de la consommation moyenne d'alcool, comme de la proportion de jours avec une consommation excessive, est susceptible d'apporter un bénéfice substantiel au sujet en termes de qualité de vie, de morbidité et de mortalité. Ainsi, dans une perspective de réduction des dommages, toute cible de la réduction de la consommation est plus acceptable que le statu quo, et mérite d'être valorisée. Certains patients n'arrivant à progresser que par étapes, le professionnel de santé est alors amené à adapter les cibles de réduction en fonction des ressources susceptibles d'être mises en œuvre."*

3.4 - les jugements de la SFA sur le baclofène

La SFA a toujours été très critique envers le baclofène, qui est le principal concurrent du nalméfène et dont l'utilisation s'est développée au moment où le nalméfène allait être commercialisé. La recommandation temporaire d'utilisation délivrée au baclofène par l'ANSM date de mars 2014, soit un semestre avant la commercialisation du nalméfène.

Les résultats de plusieurs études en double aveugle ont été présentés à Berlin lors d'un congrès scientifique en septembre dernier. La SFA, sous la signature de son président, a

diffusé ce même mois un [communiqué](#) analysant ces résultats. Ce communiqué n'est pas scientifiquement exact et tend à minimiser l'effet du baclofène dans la prise en charge des patients souffrant d'addiction à l'alcool, notamment en ce qui concerne les prescriptions à doses élevées. Une [analyse](#) plus développée d'un médecin australien indépendant, le Dr Amanda Stafford, aboutit à des conclusions très différentes de celles signées par le Pr Mickael Naassila.

Conclusion

L'ensemble de ces données démontre l'existence de liens d'intérêts multiples et prépondérants entre d'une part le laboratoire Lundbeck, qui a mis sur le marché le nalméfène, un produit controversé destiné à diminuer la consommation d'alcool, et d'autre part la société française d'alcoologie et ses dirigeants. La SFA, en particulier à travers la diffusion d'une recommandation de bonne pratique peu de temps après la commercialisation du nalméfène, mais aussi à travers de nombreuses autres actions, a émis sur ce produit des appréciations systématiquement positives, contraires aux données disponibles dans la littérature scientifique et passant sous silence les avis négatifs dont le nalméfène a fait l'objet, notamment de la part de nombreux experts indépendants à travers le monde. Plusieurs membres éminents de la SFA ont parfois caché leurs conflits d'intérêts dans leurs publications ou travaux scientifiques sur le nalméfène alors qu'ils étaient tenus de les déclarer.

La SFA et ses principaux dirigeants ont fait preuve d'inconduite scientifique et ont adopté un comportement éthiquement non conforme aux pratiques considérées comme acceptables.