

Réduction des risques et des dommages (RdRD) liés aux conduites addictives

M. Samuel Blaise*

* Association Olivier Ameisen, 28, rue de Londres, F-75009 Paris. Courriel : sblaise@o-ameisen.org

Comment permettre aux usagers et à leurs associations de jouer un rôle moteur dans la définition et l'application des stratégies de RdRD ?

L'expérience du baclofène

Résumé

L'arrivée d'une innovation de rupture s'accompagne toujours de modifications importantes : arrivée de nouveaux acteurs, de nouveaux modèles et reconversion ou disparition des anciens qui n'ont pas su ou pas voulu évoluer. À travers la découverte de l'efficacité du baclofène dans le traitement de plusieurs addictions et de son développement par contamination virale, cet article propose certaines pistes de réflexion permettant aux usagers du système de soins et à leurs associations de jouer un rôle moteur dans la définition et l'application des stratégies de réduction des risques et des dommages, mais aussi, plus généralement, dans les stratégies de santé publique. Ces propositions supposent des préalables liés à l'acceptation et la mise en pratique de plusieurs nouveaux paradigmes. Il est rappelé l'importance dans l'alliance thérapeutique des valeurs de fraternité, d'altruisme et d'égalité. Aussi, une considération bienveillante de cette découverte médicale libérera-t-elle ses potentiels de profits, de progrès et de bénéfices sociétaux. Mais ces avancées ne seront possibles qu'en reconfigurant les habitudes et centres décisionnels vers de nouvelles formes de transparence, de démocratie et de contrôle. Alors, s'engageront naturellement les évolutions sociétales et culturelles induites.

Mots-clés

Réduction des risques et des dommages – Usager – Baclofène – Innovation – Paradigme.

Summary

How can we enable users and support groups to play a driving role in the definition and implementation of HRR strategies? Experience with the baclofen

The arrival of an innovation is always accompanied by major changes: arrival of new actors, of new models and the conversion or disappearance of the former actors who were unwilling or unable to evolve. Using the example of baclofen, the discovery of its efficacy in treating several addictions and its development through viral spreading, this article offers some reflections to enable healthcare users and their support groups to play a driving role in defining and implementing harm and risk reduction as well as overall public health strategies. The prerequisites to these proposals imply the acceptance and implementation of several new paradigms. It is also worth reminding the importance of fraternity, altruism and equality within the therapeutic alliance. In addition, the benevolent acceptance of this medical discovery could liberate potential profits, progress and societal advantages. However, these advances will be possible only through reconfiguring habits and shifting decision-making towards new forms of transparency, democracy and control. Thus, societal and cultural evolutions will naturally emerge.

Key words

Harm and risk reduction – User – Baclofen – Innovation – Paradigm.

L'innovation de rupture est un profond changement de concept apportant des bénéfices radicalement supérieurs à un coût radicalement inférieur. Elle propose surtout une nouvelle approche, un nouvel avantage qui n'existe pas encore et crée de nouveaux usages, rendant possible une réalisation impossible jusque-là. L'arrivée d'une innovation de rupture s'accompagne toujours de modifications importantes : arrivée de nouveaux acteurs, de nouveaux modèles et reconversion ou disparition des anciens qui n'ont pas su ou pas voulu évoluer. Bien sûr, les acteurs établis cherchent toujours à préserver leurs positions le plus longtemps possible. Les nouveaux entrants cherchent au contraire à accélérer leur émergence. L'ensemble forme le concept bien connu de "destruction créatrice" et qui révolutionne le traitement de l'addiction, mais pas seulement.

À travers la découverte de l'efficacité du baclofène dans le traitement de plusieurs addictions et de son développement par contamination virale, cet article propose certaines pistes de réflexions permettant aux usagers du système de soins et à leurs associations de jouer un rôle moteur dans la définition et l'application des stratégies de réduction des risques et des dommages (RdRD), mais aussi plus généralement dans les stratégies de santé publique. Ces propositions supposent des préalables liés à l'acceptation et la mise en pratique de plusieurs nouveaux paradigmes. Il est rappelé l'importance dans l'alliance thérapeutique des valeurs de fraternité, d'altruisme et d'égalité. Aussi, une considération bienveillante de cette découverte médicale libérera-t-elle ses potentiels de profits, de progrès et de bénéfices sociétaux. Mais ces avancées ne seront possibles qu'en reconfigurant les habitudes et centres décisionnels vers de nouvelles formes de transparence, de démocratie et de contrôle. Alors, s'engageront naturellement les évolutions sociétales et culturelles induites. Pour ce faire, un premier exemple applicatif est proposé.

Innovation de rupture, empowerment, nouveaux paradigmes

Le baclofène, une innovation de rupture, l'impuissance médicale ininterrompue

Le baclofène, découvert en 1962 et commercialisé dans le monde dès 1974, est un relaxant musculaire. Cette molécule est très proche du neurotransmetteur GABA que le cerveau produit naturellement. Le baclofène se

fixe sur le récepteur dopaminergique GABA_B. Cela entraîne la régulation de la production de dopamine, neuromédiateur principal du système de récompense, directement lié à la dépendance à l'alcool. L'addiction disparaît alors car l'équilibre de ce système est rétabli. Cette découverte médicale date de 2004. Elle est due au Pr Olivier Ameisen, un cardiologue français, lui-même dépendant de l'alcool. Quand il publie son article en 2005 (1), Ameisen sait qu'il porte une innovation de rupture : suppression du *craving* pour l'alcool, avec une molécule démontrant son innocuité depuis plus de 40 ans, tombée dans le domaine publique et ne présentant aucun intérêt commercial.

Les preuves d'efficacité et le service médical rendu

Bien avant l'auto-expérimentation d'Ameisen, il existait déjà une littérature médicale préclinique et clinique pointant le potentiel thérapeutique du baclofène sur les dépendances à l'alcool et la cocaïne (2). Mais c'est surtout dès 2005, avec la multiplication des études, publications et observations d'efficacité du baclofène dans plusieurs formes d'addictions et partout dans le monde, que se constituent une base de connaissance inédite (3) et un rationnel scientifique bien supérieurs à ceux dont disposent beaucoup de médicaments enregistrés et en cours d'enregistrement. Ces études déjà publiées montrent un taux durable d'efficacité d'au moins 50 % et, surtout, avec une qualité de guérison jamais observée dans ce domaine. De l'état des études publiées, aucun autre médicament actuellement commercialisé ne peut rivaliser (4).

La composante neurobiologique de l'alcoolodépendance remet donc en cause la rationalité même de l'abstinence et d'une consommation contrôlée ou réduite. L'indifférence à l'alcool, que décrivent les patients répondant au baclofène, témoigne de normalités physiologique, psychologique et sociale enfin retrouvées et inédites (5). L'abstinence n'est plus un objectif mais peut être une conséquence du traitement. Sur ces premiers aspects d'évaluation, l'amélioration du service médical rendu du baclofène par rapport aux autres stratégies thérapeutiques est majeure. Comprendre et accepter ce fait est fondamental.

Une découverte soudaine, inattendue et menaçante...

"Lorsqu'une évolution thérapeutique majeure apparaît, elle se heurte à l'incrédulité et aux résistances intellectuelles"

des spécialistes, tant elle bouleverse les habitudes de pensée et les certitudes sur lesquelles s'appuient les pratiques" (6). Et c'est précisément ce qui s'est passé avec le baclofène. "Est-il normal de devoir se battre contre ceux sensés nous soigner ?" (7).

L'empowerment 2.0 (8)

C'est la publication du livre grand public d'Ameisen en 2008 (9) qui a convaincu les malades et les premiers médecins de prescrire ce nouveau traitement. Puis les associations de médecins et de patients sont entrées en scène dès 2010 (10). Et elles ont adopté une stratégie simple : faire du bruit, parler très haut et fort du baclofène, en parler partout, dans les médias, sur les forums internet, dans des conférences, interpellier l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et les Ministères, que personne n'ignore le mot baclofène. Et c'est ce qui s'est passé. Par effet de contamination virale, les prescriptions ont augmenté de façon exponentielle. Des milliers de témoignages ont commencé à affluer sur les forums internet et dans les médias. Sept livres de médecins et de patients ont été publiés entre 2008 et 2015 (11). En janvier 2015, la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés annonçait que plus de 100 000 patients avaient démarré un traitement par baclofène pour alcoolodépendance (12), sans aucun soutien industriel ni des sociétés savantes. Finalement, cela a permis d'obtenir en mars 2014, une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène par l'ANSM avec l'aval de la Haute autorité de santé (HAS), une reconnaissance très importante de la découverte d'Ameisen par nos autorités sanitaires.

Le cas du développement du baclofène est le parfait exemple du "point de bascule" décrit par Gladwell (13). Le développement viral des idées novatrices qui réussissent à s'imposer et la naissance de mouvements sociétaux inédits, s'appuient systématiquement sur trois facteurs : les déclencheurs, l'adhérence et le contexte. C'est en prenant la mesure de ces mobilisations et en les intégrant dans les stratégies de soins que leurs associations pourront jouer un rôle moteur encore plus fort dans la RdRD.

Les nouveaux paradigmes

Un autre préalable pour que les usagers du système de soin et leurs associations puissent jouer un rôle moteur dans la définition et l'application des stratégies de

RdRD, et plus généralement des stratégies de santé publique, est l'acceptation des nouveaux paradigmes induits par les innovations qu'ils promeuvent.

L'alcoolodépendance et certaines addictions disposent désormais de solutions à potentiels curatifs exceptionnels. La médecine a l'opportunité de passer de l'accompagnement au traitement.

Le dogme de l'abstinence avec sa multi-condamnation à perpétuité de l'alcoolique-coupable-anonyme-stigmatisé disparaît. Ni traitement de substitution, ni antabuse, ni réducteur de consommation, l'indifférence que propose le baclofène permet l'indépendance, le libre arbitre.

Pour le thérapeute, la complexité naît de protocoles spécifiques à chaque cas, non prévisibles et où les amplitudes et stratégies posologiques varient du tout au tout. Mais l'alliance thérapeutique prend alors toute sa véritable dimension avec un patient co-acteur de son soin, indiquant à son médecin, en fonction de ce qu'il ressent, comment le protocole thérapeutique doit lui être adapté. D'un seul sachant professoral, apparaît un couple sachant, dynamique, itératif et dont la complémentarité des apports est mutuellement profitable.

À la déresponsabilisation d'un malade sans volonté ni avenir se substituent des patients, des associations de patients et de médecins, responsables et motivés, fournissant un véritable travail d'expertise fondé sur la constitution d'un savoir expérientiel publiable en sus du savoir médical et scientifique. Ces associations bénévoles et sans conflit d'intérêt rassemblent des centaines de milliers de données sur l'évolution des parcours, des relations, des états psychologiques et de la santé somatique qui ouvrent aussi sur des connaissances sociologiques et économiques (5). C'est une médecine 2.0 assise sur une vigilance plurifactorielle, participative, en temps direct et open data.

D'un point de vue marketing, ces auto-organisations bouleversent les règles. Les mises en valeur des produits sont directement assurées par ses clients finaux. La formation médicale DPC est promue et assurée par les prescripteurs et les patients. Les parcours thérapeutiques sont facilités par des forums internet spécifiques patients et médecins (10).

Sur le plan des procédés de fabrications, les molécules étant dans le domaine public, l'industriel concourant à une autorisation de mise sur le marché (AMM)

peut obtenir un médicament d'un bénéfice thérapeutique inédit et aux normes actuelles de l'ANSM et de l'Agence européenne des médicaments (EMA), pour un coût environ 200 fois moindre que le standard pharmaceutique d'un blockbuster. Finalement, dans ces futures mises sur le marché, l'industrie pharmaceutique occupe une place périphérique, de producteur à façon de découvertes médicales plébiscitées, démontrées et accompagnées par ses bénéficiaires. Et non l'inverse.

Enfin, le rapport culturel à ces maladies incurables et le regard porté sur les malades condamnés vont considérablement changer et initier plusieurs évolutions sociétales.

L'acceptation et l'intégration de ces nouveaux paradigmes sont nécessaires au développement efficient des autres "comment" exposés ci-après.

Fraternité, altruisme, égalité

Écouter la volonté des malades avec probité, par fraternité

Ce qui marche le mieux pour le patient, c'est le médicament, la méthode et le médecin qu'il a choisis ! Pas ce que les autorités de santé ou les sociétés savantes définissent comme ce qu'il y a de mieux pour lui sur la base de la littérature scientifique, d'influences extérieures, de préjugés ou de ce que les firmes prévoient (14).

L'écoute du malade, le respect de sa volonté, l'alliance thérapeutique probe du soignant conditionnent le lien qui unit patient et médecin et qui s'appelle fraternité.

User de ses droits par responsabilité et sans influence, par altruisme

La liberté de prescription est un principe qui rejoint l'un des principes fondamentaux de la médecine, consacré par le législateur dans sa loi du 3 juillet 1971. Le principe de la liberté de prescription est également affirmé clairement dans le Code de déontologie médicale à l'article 8, et cela depuis la première parution de ce Code en 1947. Par ailleurs, la législation est claire concernant la prescription hors AMM : aucun texte ni aucun principe n'interdit à un médecin de prescrire hors AMM, cela n'est pas opposable au médecin.

Ce comportement caractérisé par des actes n'ayant pas d'avantages apparents pour l'individu qui les exécute, mais qui sont bénéfiques à d'autres individus, s'appelle altruisme.

L'esprit des lois, le principe d'égalité (15)

Dans son traité de théorie politique, Montesquieu écrivait que "*L'extrême obéissance suppose de l'ignorance dans celui qui obéit*". Mais en droit, il existe deux importants principes selon lesquels "nul n'est censé ignorer la loi" et l'égalité devant la loi, qui est central de la démocratie.

La loi relative aux droits des personnes malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002, dite "loi Kouchner", réaffirme dès l'exposé des motifs le droit à la protection de la santé comme un droit à valeur constitutionnelle, reconnu par l'alinéa 11 du Préambule de la Constitution de 1946.

Ce droit a été consacré par plusieurs décisions du Conseil constitutionnel (notamment, CC, 23 juillet 1999, n° 99-416). Le droit à la protection de la santé est également garanti par des textes internationaux ratifiés par la France. Il l'est indirectement par l'article 3 de la Convention européenne et par l'article 8 de ladite Convention. Ce droit est aussi protégé directement par la Charte de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) du 27 juillet 1946. Sur ces bases, l'article 1 de la loi de 2002 introduit un droit à la protection de la santé en faveur de toute personne sans discrimination. Ces droits sont aussi repris dans le Code de santé publique et notamment les articles L.1110-1 et L.1110-5. Enfin, les différentes lois sur la santé, rarement remises en cause, se sont depuis inscrites dans la continuité. Elles positionnent le droit à la santé pour tous et toutes, comme une finalité des politiques de santé.

L'humilité de suivre la demande et les attentes des patients est une qualité première pour un médecin. Et savoir ne pas dissuader ou tenter d'infléchir une demande précise d'une modalité de soin plutôt qu'une autre, sous prétexte qu'elle ne correspond pas à ses propres préférences ou expériences, est preuve d'intégrité. C'est en appliquant ces principes fondateurs d'une démocratie sanitaire bienveillante que les innovations médicales probantes pourront alors profiter aux malades et à la société.

Profits, progrès, bénéfices sociétaux

Portrait du marché français de l'alcoolodépendance (16)

En France, le chiffre d'affaires des officines françaises était de 34 milliards d'euros en 2014 (prix public TTC). Mais ce marché souffre d'une croissance négative de l'ordre de - 2 % en valeur pour 2014 et de prévisions autour de - 0,3 % d'ici à 2018.

Dans ce marché français en dépression, le segment pharmaceutique de l'alcoolodépendance a connu une croissance de + 51 % entre 2007 et 2015. Cinq molécules le structurent depuis le début : acamprosate, naltrexone, disulfiram, baclofène et, depuis le second semestre 2014, nalméfène. Alors que l'acamprosate, la naltrexone et le disulfiram se partageaient 100 % du marché en 2007, leurs ventes ont été divisées par deux entre 2007 et 2015. La croissance de ce segment de marché a ainsi été intégralement portée par l'augmentation exponentielle des prescriptions de baclofène hors AMM et RTU (jusqu'en mars 2014) ; en moyenne + 66 % par an entre 2008 et 2014, soit 17 fois plus (déflaté des prescriptions neurologiques donc, pour addiction uniquement). L'arrivée du nalméfène au second semestre 2014 a ensuite amplifié le taux de croissance de ce segment de marché pour le porter à + 31 % entre 2014 et 2015. D'un point de vue prospectif, l'obtention de l'AMM baclofène par le laboratoire Ethypharm courant 2017 permettra de replacer les ventes de baclofène sur un rythme de forte croissance.

Ces perspectives permettent ainsi aux différents acteurs concernés de penser que les prescriptions de baclofène pour alcoolodépendance, uniquement en France, devraient atteindre 60 000 patients en 2017, puis progressivement 120 000 d'ici 2020. En parallèle, un consensus existe entre les primo-prescripteurs et associations de médecins et patients pour estimer qu'un volant de 500 000 à 800 000 patients français est atteignable à cinq ans post-AMM. Par comparaison depuis 2007, moins de 200 000 patients sont soignés chaque année toutes molécules confondues.

Ce consensus ne nécessite aucune mesure exceptionnelle. Il suppose simplement une situation où tous les freins soient enfin levés avec tous les acteurs concernés (industriels, autorités sanitaires, sociétés savantes, médecine générale et de spécialités, accompagnement

psychosocial) et que la formation des médecins à ce protocole thérapeutique soit correctement délivrée et déployée. Alors, l'activité associative digitale inédite et propre à ce traitement poursuivra son effet démultipliateur au bénéfice de la RdRD.

Les coûts sociaux induits

Dans son rapport sur le coût social des drogues en France publié en septembre 2015 (17), Kopp estime celui de l'alcoolodépendance à 120 milliards d'euros par an concernant les 3,8 millions "d'usagers à risque d'alcool" (Beck et al., 2011). À titre de comparaison, le déficit budgétaire 2015 de l'État français était de l'ordre de 73-76 milliards d'euros. Troisième facteur de maladies chroniques induites, l'alcoolodépendance pèsera 22 000 milliards d'euros sur l'économie mondiale dans les 20 prochaines années.

Les sources d'économie et les nouveaux profits

Chaque malade correctement pris en charge et atteignant l'indifférence fait ainsi économiser 32 000 euros par an à la collectivité. Si les conditions nécessaires se réunissaient pour traiter 650 000 patients à cinq ans post-AMM (soit 17 % des malades), les économies sur les coûts sociaux seraient de plus de 20 milliards d'euros par an (déficit de la Sécurité sociale 2015 = 12,8 milliards d'euros).

Les 3,8 millions de malades représentent 6 % de la population française. Ce sont ces 6 % qui à eux seuls consomment 40 % de l'alcool vendu en France. Mais la diminution de la consommation, d'ailleurs déjà engagée dans l'ensemble de la population, n'entraînera pas nécessairement une perte d'emplois dans l'économie générale et peut même ne pas entraîner de grand changement dans l'emploi de certains secteurs liés à l'alcool, comme la restauration et les débits de boissons. Par ailleurs, les taxes provenant de l'alcool forment une part importante des revenus des gouvernements (25 milliards d'euros en 2001 dans l'Europe des 15), mais leur montant dépend plus du taux moyen de taxation que du niveau général de la consommation d'alcool (18).

L'état de l'arsenal pharmacologique disponible en réduction de la consommation ou atteinte de l'indifférence rend aujourd'hui possible l'engagement d'un traitement massif et qualitatif de l'alcoolodépendance dont

les sources d'économies induites sont plus que conséquentes, directes et récurrentes. Il est temps d'accepter pleinement les bénéfices du baclofène, quitte à revoir ses croyances ou certitudes, et surtout de reconnaître qu'Hippocrate et *business game* sont incompatibles.

Transparence, démocratie, contrôle

L'open data, une innovation responsable en santé

L'open data s'inscrit dans une tendance qui considère l'information publique comme un bien commun dont la diffusion est d'intérêt public et général.

Elinor Ostrom, prix Nobel d'économie 2009, était une économiste et politologue américaine. Dans les années 1990, elle s'est attachée à démontrer la spécificité des biens communs du savoir, "commons", qu'elle définit comme "biens non-rivaux", c'est-à-dire que l'utilisation par les uns de ceux-ci n'appauvrit pas le stock commun, mais au contraire l'enrichit (19).

Appliqué au secteur de la santé, l'open data représente un enjeu majeur : préserver des systèmes de santé soumis à des contraintes financières croissantes, anticiper et gérer les crises sanitaires, améliorer l'efficacité de nos politiques, rendre le patient acteur de son parcours, effectuer des choix stratégiques en matière de recherche. En outre, ces données ouvrent une meilleure compréhension du parcours des patients avant, pendant et après les soins. Elles sont utiles aux Agences régionales de santé, aux décideurs publics et aux établissements de soins tant dans leur mission d'amélioration de l'efficacité de l'offre de soins que dans celle de pilotage de la santé publique. Autant de défis auxquels un usage raisonné des données de santé ouvertes et des possibilités du numérique doivent contribuer avec rigueur, éthique et efficacité.

Les associations d'usagers du système de soins sont maintenant suffisamment structurées pour développer leur propre analyse de ces données et communiquer en open data les résultats de leurs travaux. L'ouverture aux données de santé anonymisées, et notamment aux données chaînées, permet de suivre et comprendre les protocoles thérapeutiques individuels. Ces connaissances complémentaires seraient profitables à l'amélioration des parcours de soins.

Ensuite, la question que pose la transparence des données de santé, l'open data, reste : est-ce que les communs du savoir sont voués à rester des enclaves utopistes ou bien, ces "commons" dessinent-ils un tout autre horizon d'organisation médico-sociale fondée sur la coproduction ouverte et pluridisciplinaire de savoirs, de services et de stratégies de soins, obéissant à des règles et à des normes définies démocratiquement ?

La compréhension de l'intérêt des associations d'usagers du système de soins

D'une part, la HAS a récemment modifié les compositions de la Commission de la transparence (CT) et de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) en prévoyant notamment d'y nommer un représentant des patients avec voix délibérative et d'en faire disparaître les représentants des industriels. La HAS a aussi initié le forfait innovation dont l'objectif est de faciliter un accès rapide des patients aux progrès de la médecine. Enfin, la HAS est favorable à la corédaction de RBP (recommandations de bonne pratique) par un comité médico-associatif indépendant.

D'autre part, l'ANSM réaffirme l'importance du rôle des associations dans le système de santé, et depuis 2010, les associations agréées sont en mesure de saisir l'ANSM pour instruire un dossier de RTU. Les associations agréées sont même représentées au conseil d'administration et dans les quatre commissions. Enfin, l'ANSM lance des appels à projets auprès des associations dont l'objectif est de stimuler les initiatives compétitives et indépendantes visant à favoriser le bon usage et réduire les risques liés aux produits de santé.

Ces dispositions des deux autorités sanitaires représentent autant d'opportunités de faire participer les associations des usagers du système de soins à ses activités, aux processus de décision, à la définition et l'application de stratégies de santé publique. Mais leurs conditions d'accès, les modalités d'application et leurs champs de représentativité gagneraient tant à poursuivre plus en avant cette dynamique de coproduction.

Parité et pluridisciplinarité

Une innovation médicale, tout comme la survenue d'EIG (effets indésirables graves) pour une molécule nouvelle entrante ou dévoyée de son indication initiale

sont des signaux faibles qu'il convient de repérer précocement pour les traiter en conséquence. Bien souvent, ce sont des initiatives associatives qui agissent comme lanceur d'alerte. Les conditions, le temps, l'énergie et les moyens nécessaires à l'obtention des certifications et qualifications par les jeunes associations créées pour se faire représenter dans les autorités sanitaires et enclencher un mouvement passent en dernier plan. Urgence à l'action sur le terrain.

Par ailleurs, le financement de tout ou partie d'une étude clinique ou médico-économique via le forfait innovation exclut les médicaments qui peuvent bénéficier d'un dispositif spécifique d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Qu'en est-il des médicaments visant une RTU ? De plus, s'agissant de dispositifs médicaux, la demande doit être portée par l'industriel. Qu'en est-il des associations de patients et médecins ?

Et puis les membres des comités d'évaluation des deux autorités sanitaires ne sont constitués que de médecins. Tout aussi compétents et sincères sont-ils, peuvent-ils être suffisamment et justement informés des conditions et répercussions de leurs décisions dont l'impact va bien au-delà de la médecine ?

Les maladies et EIG ont l'avantage de ne pas faire de discrimination. Les associations d'usager du système de soins, lorsqu'elles sont constituées de patients et de médecins, présentent deux intérêts : des membres experts de leur sujet et des patients issus de tous les horizons. Elles représentent ainsi toutes les fonctions de tous les secteurs du pays. Et dans ce paysage citoyen, de plus en plus d'associations défendent leur indépendance et une certaine exigence éthique, en ne développant aucun lien d'intérêt avec les industries concernées par les produits ou dispositifs qu'elles promeuvent.

Par conséquent, les autorités sanitaires seront mieux efficaces en adoptant une parité (médecins et représentants de l'agence – associations de patients et médecins) au sein des conseils scientifiques et groupes d'experts, ainsi que dans les commissions consultatives, d'évaluations, de recommandation, d'accréditation et de certifications. Le principe d'intégrer des associations de patients et médecins à ces centres de décision, à parité avec des médecins pluridisciplinaires, fait que les collègues seront très majoritairement médicaux pour garantir l'analyse scientifique, et bénéficieront de la présence d'acteurs représentatifs de la société pour éclairer les réflexions d'un autre angle et apporter une valeur

ajoutée additionnelle. L'impartialité, l'indépendance, la prise de position fondée sur des éléments objectifs et l'absence d'intérêt direct ou indirect avec l'industrie pharmaceutique ou des dispositifs médicaux, ainsi que d'absence de cumul de fonctions étant un principe éthique non négociable pour tous les membres.

S'agissant des commissions temporaires elles-mêmes paritaires, elles seront nettement plus réactives et facilitatrices dans l'étude des nouvelles propositions de soins et réactions aux EIG, en s'ouvrant aux jeunes associations ne disposant pas encore des agréments et reconnaissances nécessaires, mais présentant une quantité et une qualité de connaissances constituant un premier rationnel scientifique.

Par ailleurs, le financement public de tout ou partie d'une étude clinique ou médico-économique visant à démontrer l'efficacité d'un traitement et portée par une ou des associations indépendantes de tout lien d'intérêt, sera un accélérateur de mise sur le marché donc d'accès aux soins. Ces financeurs pourront alors soit revendre ces résultats soit les concéder au titre de mandat d'exploitation pour en protéger la destination.

Enfin, la pharmacovigilance devant être mise en place par l'ANSM et/ou l'industriel gagnera en représentativité et en fiabilité des informations remontées, à fortement intégrer les associations d'usagers du système de soins, premières parties prenantes et directement au contact des spécialités et/ou dispositifs commercialisés. L'étude de pharmacovigilance Baclophone (20) diligentée par le CHRU de Lille et dont le Comité de suivi indépendant est composé à parité de médecins et d'associations de patients et médecins en est l'exemple le plus probant. Aujourd'hui, la vigilance 2.0 développée par les associations promouvant le baclofène réunissent des milliers de médecins, des dizaines de milliers de patients, des centaines de milliers de données. L'une d'elles, l'association Baclofène, a reçu mandat de l'ANSM pour la réalisation d'un guide et d'une vidéo : "Information des patients soignés par le baclofène dans l'alcoolodépendance – Guide des bonnes pratiques relatives à la prévention et à la gestion des effets indésirables". Ce type d'enquêtes et sondages dont les retours sont statistiquement fiables et publiables, ces connexions au réel et leurs feed-back dynamiques, seront alors constitutifs d'une pharmacovigilance optimale.

C'est ainsi qu'il est alors possible de reconsidérer positivement les AMM "fractionnées". Leur objectif vise un

accès au marché plus rapide grâce à la réduction de la durée de développement du médicament et/ou de son évaluation. Malheureusement, le retour d'expérience démontre que les médicaments concernés sont souvent autorisés malgré une balance bénéfice/risque non rassurante. L'expérience montre aussi que l'évaluation accélérée pose davantage de problèmes ultérieurs de pharmacovigilance dans la mesure où les engagements post-AMM sont peu respectés. L'implication des firmes pharmaceutiques dans la conception de ce nouveau paradigme indique qu'elle répond uniquement à leurs intérêts d'un flux de revenus plus précoce. Mais dans la mesure où, partenaires des associations d'usagers du système soins sans conflit d'intérêt, les agences sanitaires autoriseraient les AMM fractionnées sur des spécialités démontrant déjà un début de balance bénéfice/risque positive, l'accès aux soins ne présentant aucun intérêt commercial serait accéléré et sécurisé pour le seul bénéfice des malades.

La "loi Kouchner" inaugurerait la démocratie sanitaire permettant de renforcer l'implication des citoyens dans la santé, l'instituant comme bien commun. Toutes les cartes sont maintenant disponibles pour développer une science ouverte, indépendante, contrôlée et mutuellement profitable.

Évolutions sociétale et culturelle

Usagers du système de soins

Le débat, tout comme la sémantique ne doivent plus porter sur les usagers de tel ou tel médicament, traitement de substitution ou dispositif médical. Toute personne depuis sa création in utero jusqu'à sa fin de vie est un usager du système de soins dont la vocation première est avant tout la prévention et le traitement des pathologies, puis la rRdRD comme palliatif. Le changement de paradigme n'est pas la RdRD qui existe depuis plus de 40 ans dans le champ des conduites addictives et pour de nombreuses autres pathologies depuis toujours. Le véritable nouveau paradigme est le changement de regard des spécialistes sur les addicts qui ne sont pas coupables de leur comportement, mais victimes de leur maladie. Il l'est aussi dans l'acceptation d'un patient co-décisionnaire et co-acteur de son soin. Il l'est enfin dans la reconnaissance d'un patient responsable que la maladie a dégradé, comme toute maladie.

Les facteurs-clés de succès d'une démocratie sanitaire

A contrario des idées reçues, la France est le pays où les programmes gouvernementaux pour la promotion de l'entrepreneuriat, les infrastructures physiques et l'accès aux sources de financements sont parmi les meilleurs au monde. Le taux de prévalence à l'entrepreneuriat comme choix de carrière est de 65 % (21). Dans les formes et vocations des structures créées, l'entrepreneuriat social et solidaire est particulièrement dynamique et de plus en plus représentatif. L'entrepreneur social "vocationnel" est couramment représenté comme un "changemaker". C'est sous cette égide que la Harvard Business School développe le *Social enterprise knowledge network* (SKEN) et définit l'entrepreneuriat social comme "toute stratégie ou activité menée par une NPO [non profit organisation] pour générer des revenus soutenant sa mission sociale".

L'entrepreneuriat associatif émergeant des usagers du système de soins constitue un atout incomparable pour fédérer tous les acteurs santé-socio-éco-politiques autour de la promotion de la santé. Celle-ci, s'inscrivant dans la lignée de la définition de l'OMS (un état complet de bien-être physique, mental et social), s'appuie sur plusieurs stratégies : la création d'une politique publique saine et de milieux favorables, mais aussi le renforcement de l'action communautaire, lorsqu'elle respecte une déontologie certaine dans ses valeurs et comportements. Mais pour favoriser la participation effective et concrète de la société à la fixation des priorités, à la prise de décisions et à l'élaboration et la réalisation des stratégies de santé publique, le seul engagement éthique des travailleurs de terrain et des membres associatifs dans les domaines sanitaire et social ne suffit pas. La professionnalisation des entrepreneurs associatifs et des usagers du système de soins devient prioritaire. Cela passe par la formation des KOL (*key opinion leaders*), leur représentation et leurs contributions effectives dans les circuits de décision et d'élaboration des stratégies de santé publique, le financement et l'accompagnement des initiatives associatives innovantes et à potentiels, le contrôle de leur indépendance dans la conduite de leur objet associatif et la mesure des performances en termes d'améliorations médicales, sanitaires et sociales.

La médecine française est l'une des meilleures au monde. À s'associer avec des acteurs pluridisciplinaires, mobilisés, professionnalisés et financièrement indépendants, ses bénéfices en termes de santé publique seront décuplés.

Service sociétal rendu et évolution des mentalités

Si l'amélioration des services médical et sociétal rendus par le baclofène est majeure, elle entraîne d'autres interrogations concernant tout le champ de l'addiction.

David B. Harris, ancien procureur britannique, s'apprête à publier "*Medico-legal aspects of the advent of high-dose baclofen treatment of alcoholism in criminal and family law cases*". L'objet de l'article est d'examiner comment la découverte de la suppression du *craving* par le baclofène justifie un changement dans le traitement judiciaire des actes délictueux et criminels commis sous l'emprise de l'alcool. L'auteur constate que la loi britannique relative à l'intoxication alcoolique soulève des questions quant à savoir si les personnes accusées de crimes liés à l'alcool sont traitées avec équité. Ses observations montrent que l'état d'anxiété neurologique peut être un facteur causal plus probable dans la violence et que l'anxiété est associée à des problèmes au sein de familles d'alcooliques. Par conséquent, l'auteur examine les responsabilités éthiques et juridiques des médecins, des procureurs et des tribunaux afin d'envisager de nouvelles approches pour le traitement des violences liées à l'alcoolisme, et considère que le type de preuve d'expert requis doit maintenant considérer les aspects neurologiques liés à la consommation d'alcool afin de soulever un doute quant au mens rea de l'accusé. Les critères du DSM-5 pour le diagnostic de la dépendance, l'anxiété pathologique des malades, leur dysphorie devraient fournir des arguments soutenant la diminution de ses capacités mentales et, de facto, empêchant l'accusé de former l'intention d'une infraction.

Cette démonstration vaut tout aussi bien pour l'alcoolodépendance que pour toute autre forme d'addiction et mériterait qu'un débat similaire s'ouvre en France avec tous les acteurs concernés. L'évolution du traitement judiciaire des malades dépendants serait un facteur d'évolution des mentalités face à l'addiction dont les malades sont victimes et non coupables.

Le "comment" par l'exemple

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique chronique dégénérative se caractérisant par la perte progressive de nombreux systèmes de neurotransmetteurs parmi lesquels, le dérèglement du système dopaminergique. Le traitement de référence est la L-Dopa

(lévodopa). Sa transformation, principalement dans le système nerveux central, produit de la dopamine qui permet au moins au début de la maladie, de soigner les symptômes moteurs liés à la perte des neurones dopaminergiques. Toutefois, cette thérapie ne permet pas de guérir et provoque des effets secondaires dramatiques.

La moindre prévalence de la maladie de Parkinson chez les fumeurs est connue depuis longtemps. Depuis les années 1990, les études dans ce domaine se multiplient à l'échelle mondiale, particulièrement dans la dernière décennie puisque plus de 200 articles sont publiés par an. Le rapport entre la diminution des syndromes parkinsoniens et la nicotine est évident. De là est née l'idée d'administrer de la Nicotine à l'état pur sous forme transdermique, la NEPT. La littérature médicale le montre (22), la NEPT a la propriété de se fixer sur les récepteurs nicotiques et dopaminergiques avec deux bénéfices : réactivation de la production de nicotine et de dopamine, mais aussi, multiplication de ces deux récepteurs, ainsi que ceux de l'acétylcholine pour les patients atteints de démence type Alzheimer. En outre, la NEPT améliore la neurotransmission, la neuromodulation et la neuroprotection. La neurodégénérescence cesse et régresse, permettant ainsi de réduire progressivement voire de supprimer la lévodopa.

Aujourd'hui, seul le Dr Gabriel Villafane, neurologue du CHU Henri Mondor la prescrit dans le cadre d'un usage compassionnel. Il a mené et publie bientôt une étude observationnelle, Nikopark II, concernant 40 malades de Parkinson divisés en deux groupes durant 50 semaines : BMM (*Best medical management*) versus NEPT jusqu'à 90 mg/jour. Le suivi de l'évolution pathologique s'appuyait sur la mesure des UPDSR (*Unified Parkinson disease rating scale*) en scores on/off (période de mobilité optimale/période de moins bonne mobilité, voire de blocage). La NEPT affiche des performances 22 fois supérieures au BMM en phase on (- 17,58/- 1,42) et 12 fois supérieure en phase off (- 3,53/- 0,16).

Cette découverte médicale et sa mise en œuvre ressemblent de près à celle du baclofène : découverte par hasard par un médecin il y a plusieurs années, efficacité maximale, protocole thérapeutique consistant à augmenter progressivement la posologie jusqu'à l'atteinte de la dose efficace propre à chaque malade, coût dérisoire, obscurantisme de la société savante de spécialité, totale ignorance des médecins et du grand public, dédain d'une partie de l'industrie pharmaceutique dont

les produits peinent à freiner la dégénérescence et d'une autre partie n'estimant pas le retour sur investissement suffisant pour obtenir une AMM spécifique à leurs dispositifs transdermiques. Et des malades en souffrance qui se tournent vers une association bénévole de patients et de médecins (23) dont l'association Olivier Ameisen est membre.

Les meilleures données cliniques externes sont disponibles. Une jeune association sans conflit d'intérêt milite pour la prise en compte – avec compassion – des droits, des préférences et de l'épreuve vécue par le patient dans les décisions concernant son traitement. Parmi ses travaux, elle développe un protocole de diagnostic et de traitement de la maladie de Parkinson par la NEPT pour alimenter l'expertise du clinicien et étendre sa prescription. Les trois paradigmes de l'*evidence-based medicine* et les compétences spécifiques et pluridisciplinaires sont réunis pour que la HAS et l'ANSM engagent ce test d'une RTU selon les modalités d'une démocratie sanitaire proposées dans cet article.

Conclusion

“Olivier Ameisen a découvert le traitement de l'addiction”, Pr Jean Dausset – Prix Nobel de médecine 1980. Mais un prix Nobel de médecine n'est reçu que de son vivant.

Avec cette découverte, comme dans d'autres domaines, la France démontre encore une fois qu'elle est à la pointe de l'innovation médicale et peut être à l'origine de nouvelles avancées sanitaires, économiques et sociales, dont le monde entier pourra profiter, si ses autorités sanitaires savent saisir cette chance. Car elle confirme aussi la valeur ajoutée indispensable des associations d'usagers du système de soin dans la définition et l'application des stratégies de santé publique et le nécessaire développement d'une démocratie sanitaire. Paroles de patients et de médecins sont mutuellement profitables et forment l'un des trois piliers du paradigme de l'*evidence-based medicine*. Ces niveaux de preuve sont les bénéfices d'une médecine éthique 2.0 qu'il faut maintenant reconnaître pour remettre logiquement le couple patient/médecin au centre du tout.

Mais le baclofène ne saurait se suffire à lui-même, pas plus que la NEPT. L'état des premières connaissances sur plusieurs découvertes médicales majeures rend nécessaire la poursuite d'études médicales, cliniques, neurobiologiques, d'imagerie cérébrale et psycholo-

giques. Et cela doit tout particulièrement nous interroger sur la complémentarité d'une recherche médicale indépendante et uniquement orientée vers l'efficacité thérapeutique de molécules pharmaceutiques et de dispositifs médicaux au bénéfice exclusif du malade, sur le rééquilibrage des positions de juge et partie, sur la convergence pluridisciplinaire médicale, sociopsychologique, économique et politique pour une offre globale de soins, ainsi que sur la nature et les bénéfices du modèle d'affaires que nous souhaitons développer.

Le rapport culturel à l'addiction et, plus généralement, le regard porté sur certaines maladies jusque-là incurables pourront alors irrémédiablement changer et offrir un véritable libre arbitre aux générations futures, où chacun bénéficiera d'un recours médical accessible et aussi banal qu'est le vaccin aujourd'hui. Cela supposera un accompagnement des modifications socioculturelles et civilisationnelles induites.

Un mécène doté d'une forte exigence éthique pourrait exponentialiser la valeur de son don et bénéficier d'un retour sur investissement d'une durabilité jamais observée. Et “*La guérison advient par surcroît*”, Jacques Lacan. ■

S. Blaise

Comment permettre aux usagers et à leurs associations de jouer un rôle moteur dans la définition et l'application des stratégies de RdRD ? L'expérience du baclofène.

In : Audition publique à l'initiative de la FFA “Réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives”, 7-8 avril 2016, Paris.

Alcoologie et Addictologie. 2018 ; 40 (1) : 50-60

Notes et bibliographie

- 1 - Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol*. 2005 ; 40 : 147-50.
- 2 - Agabio R, Colombo G. GABAB receptor ligands for the treatment of alcohol use disorder: preclinical and clinical evidence. *Front Neurosci*. 2014 ; 8 : 140. doi: 10.3389/fnins.2014.00140.

3 - Parmi les principales publications :

- . Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol*. 2005 ; 40 : 147-50.
- . Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol*. 2007 ; 42 : 158-60.
- . Ameisen O, de Beaupaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose: un essai en ouvert. *Ann Méd-Psychol*. 2010 ; 168 : 159-62.
- . Dore G et al. Clinical experience with baclofen in the management of alcohol-dependent patients with psychiatric comorbidity: a selected case series. *Alcohol Alcohol*. 2011 ; 46 : 714-20.
- . Pastor A, Jones DM, Currie J. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 ; 32 : 266-8.
- . Rigal H, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaupaire R, Le Jeune C, Jaury P. Efficacy of high-dose baclofen in the treatment of alcoholics: a retrospective study at one year. *Alcohol Alcohol*. 2012 ; 47 : 439-42.
- . de Beaupaire R, Joussaume B, Rapp A, Jaury P. Treatment of binge-eating disorder with high-dose baclofen: a case series. *J Clin Psychopharmacology*. 2015 ; 35 : 357-9.
- . de Beaupaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry*. 2012 ; 3 : 103.
- . de Beaupaire R. The use of very high doses of baclofen in the treatment of alcohol dependence. *Front Psychiatry*. 2014 ; 5 : 143.
- . Gache P, de Beaupaire R, Jaury P, Joussaume B, Rapp A, de La Selle P. Prescribing guide for baclofen in the treatment of alcoholism – For use by physicians. *Br J Med Med Res*. 2014 ; 4 (5).
- . Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebocontrolled trial. *Eur Psychopharmacol*. 2015 ; 25 (8) : 1167-77.
- . Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaupaire R, Le Jeune C, Jaury P. Abstinence and "low-risk" consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among "high-risk" drinkers. *Alcohol Alcohol*. 2012 ; 47 : 439-42.
- . Rigal L, Legay Huang L, Alexandre-Dubroeuq C, Pinot J, Le Jeune C, Jaury P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study. *Alcohol Alcohol*. 2015 ; 50 (5) : 551-7.
- . de Beaupaire R. The use of very high doses of baclofen in the treatment of alcohol dependence: a case series. *Frontiers in Psychiatry*. 2014 ; 5 : 143.
- . de Beaupaire R, Joussaume B, Rapp A, Jaury P. Treatment of binge-eating disorder with high dose baclofen: a case series. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015 ; 35 (3) : 357-9.
- . Corwin RL, Boan J, Peters KF, et al. Baclofen reduces binge eating in a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Behav Pharmacol*. 2012 ; 23 : 616-25.
- . Broft AI, Spanos A, Corwin RL, et al. Baclofen for binge eating: an open-label trial. *Int J Eat Disord*. 2007 ; 40 : 687-91.
- 4 - Publications indépendantes mesurant l'efficacité des acamprostate, naltrexone, disulfiram, nalméfène :
- . Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprostate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 ; 28 (1) : 51-63.
- . Froestl W. Chemistry and pharmacology of GABAB receptor ligands. *Adv Pharmacol San Diego Calif*. 2010 ; 58 : 19-62.
- . Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005 ; 8 (2) : 267-80.
- . Donovan DM, Anton RF, Miller WR, Longabaugh R, Hosking JD, Youngblood M, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study): examination of posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol Drugs*. 2008 ; 69 (1) : 5-13.
- . Fuller RK, Branche L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA*. 1986 ; 256 (11) : 1449-55.
- . Palpacuer C, Laviolle B, Boussageon R, Reymann JM, Bellissant E, Naudet F. 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. *PLoS Med*. 2015 ; 12 (12) : e1001924. doi:10.1371/journal.pmed.1001924.
- . Nalméfène (Selincro®). Alcoolodépendance : pas de progrès avec le nalméfène. *Prescrire*. 2014 ; 34 (363) : 6-9.
- 5 - Champion F. Le militantisme en faveur du baclofène pour le traitement de l'alcoolodépendance : un activisme thérapeutique. In : Demailly L, Garnoussi N. Aller mieux. Villeneuve-d'Ascq : Presses universitaires du Septentrion ; 2016 ; 241-52.
- 6 - Granger B. La saga du baclofène : le vent tourne, 2012. <https://www.books.fr/la-saga-du-baclofene-3-le-vent-tourne/>.
- 7 - Imbert S. Baclofène. Paroles de patients. *Le Flyer*. 2016 ; (62).
- 8 - de Beaupaire R. Baclofène. Paroles de patients. *Le Flyer*. 2016 ; (62).
- 9 - Ameisen O. Le dernier verre. Paris : Denoël ; 2008.
- 10 - Les trois associations françaises :
- . Association Aubes (sites et forums patients et médecins) : www.baclofene.fr et www.medicin-baclofene.fr.
- . Association Baclofène (sites et forum patients) : www.baclofene.org et www.baclofene.com.
- . Association RESAB (formations médicales présentielles et e-learning, en DPC) : www.resab.fr.
- 11 - Par ordre chronologique et suite à "Le dernier verre", Ameisen O, 2008 :
- . Cuny L, Joussaume B. Indifférence. Paris : Le Publieur ; 2012.
- . de Beaupaire R. Vérités et mensonges sur le baclofène. Paris : Albin Michel ; 2014.
- . Billoret C. Il y a toujours un après. Paris : Les Arènes ; 2014.
- . Renaud A. Enfin libre grâce au Baclofène ! Paris : Éditions Busières ; 2015.
- . Goffart C. Se libérer d'une addiction sans drogue. Paris : L'Harmattan, 2015.
- . Association Baclofène. Baclofène, la fin de notre addiction. Paris : Éditions Trédaniel, Josette Lyon ; 2015.
- 12 - CNAMTS. 1^{er} journée d'addictologie de l'ADLACA, 15 janvier 2015, Lons-le-Saunier.
- 13 - Gladwell M. The tipping point. Boston : Little, Brown and Company ; 2000.
- 14 - Benslimane M. Éditorial. *Le Flyer*. 2016 ; (62).
- 15 - AIDES . VIH/Hépatites – La face cachée des discriminations. Paris : AIDES ; 2015.
- 16 - Évolution depuis 2007 du marché des médicaments contre l'alcoolisme. Données fournies gracieusement à l'association Olivier Ameisen par OpenHealth Company (www.openhealth.fr).
- 17 - Kopp P. Le coût social des drogues en France. Saint-Denis : OFDT ; 2015.
- 18 - Anderson P, Baumberg B. L'alcool en Europe, une approche en santé publique – Rapport à la Commission européenne. Londres : Institute of Alcohol Studies ; 2006.
- 19 - Trois publications sur ce sujet :
- . Hess C, Ostrom E. Understanding knowledge as a commons. From theory to practice. Cambridge : MIT Press ; 2006.
- . Hess C, Ostrom E. Understanding knowledge as a commons. From theory to practice. Cambridge : MIT Press ; 2007. p. 5.
- . Ostrom E, Walker J. Trust and reciprocity: interdisciplinary lessons for experimental research. Volume VI in the Russell Sage Foundation Series on Trust. New York : Russell Sage Foundation ; 2003.
- 20 - <http://baclophone.chru-lille.fr/page0bis-html.html>.
- 21 - Nziali E, Fayolle A. L'entrepreneuriat en France : une comparaison internationale. Global Entrepreneurship Monitor Rapport France 2012. Lyon : EM Lyon ; 2013.
- 22 - 45 publications "Nicotin AND Parkinson", classées par pertinence en extenso. Recherche restreinte aux résumé et mots-clés, filtrés sur le sujet Parkinson. Sources Science Direct & Elsevier, disponibles en open data sur demande à : contact@o-ameisen.org.
- 23 - Association A2N, neurothérapie et nicotine : <http://neuronico-tine.eu/>.