

QUESTIONS OUVERTES

Le baclofène : un relaxant musculaire efficace contre la dépendance à l'alcool ?

D'un côté, les « résolument pour ». De l'autre, les « foncièrement sceptiques ».

Pour dépasser les luttes d'opinions, des études scientifiques validées sont indispensables.

Jean-Pol TASSIN

L'alcool est source de convivialité, mais l'alcool est aussi un fléau social : bien avant la vitesse, c'est le premier responsable des accidents mortels sur la route. C'est un facteur important de morbidité et de mortalité dans les cancers, les maladies chroniques du foie telle la cirrhose, ou les troubles psychiques. Un Français sur dix aurait un problème avec l'alcool et environ deux millions seraient alcoolo-dépendants. Sur les quelque 850 000 décès dénombrés en France chaque année, 45 000 seraient dus à l'alcool. Comme pour la plupart des addictions, les traitements médicamenteux sont encore notoirement insuffisants et plusieurs équipes, tant cliniques que fondamentales, recherchent les molécules qui pourraient enfin soulager les patients de leur incapacité à diminuer ou à arrêter leur consommation.

En 2008, le cardiologue français Olivier Ameisen a publié *Le dernier verre*, un ouvrage où il raconte comment, pour se libérer d'une dépendance à l'alcool longue de plusieurs années et après plusieurs cures de désintoxication qui avaient échoué, il prend du baclofène. Cette molécule, mise sur le marché en 1974, administrée pour soulager les contractures musculaires d'origine neurologique, tel le torticolis, n'avait *a priori* rien à voir avec le sevrage alcoolique. Le dosage conseillé par le laboratoire est de l'ordre de 30 milligrammes par jour et O. Ameisen multiplie la dose par neuf ! Et son envie d'alcool disparaît ! Le livre connaît un vif succès

et, très vite, les personnes traitées pour dépendance à l'alcool demandent à leur médecin de leur prescrire cette molécule.

Là commencent les difficultés et la polémique, car le baclofène n'a pas été mis sur le marché dans le cadre du sevrage alcoolique, et les doses efficaces semblent être très élevées et donc susceptibles d'entraîner des effets secondaires notables. De surcroît, les rares expériences cliniques réalisées, concernant chacune au plus une quarantaine de sujets, avaient donné des résultats variables. Dès lors, les médecins hésitent à prescrire cette substance présentée par d'aucuns comme miraculeuse.

Le début de la médiatisation du baclofène

Puis la télévision s'en mêle. Une émission, assez maladroite, destinée à promouvoir le baclofène est programmée sur une chaîne publique à une heure de grande écoute en septembre 2009. Bien que les quelques patients « guéris » présentés à cette occasion aient été bien peu convaincant, l'émission a un impact suffisant pour que les addictologues se trouvent sollicités, et il semble que beaucoup d'entre eux n'aient pas résisté à cet appel : en trois ans, les ventes de baclofène ont augmenté de 50 pour cent, passant de 80 millions de comprimés en 2007 à 120 millions en 2010.

De quelle molécule s'agit-il ? Quelles sont les caractéristiques du baclofène ? Commercialisée sous le nom de *Lioresal*, cette molécule a un effet inhibiteur de l'activité cérébrale. Le baclofène agit comme le principal neuromédiateur inhibiteur, le GABA : il se fixe sur un type de récepteurs de ce neuromédiateur, le récepteur GABA-B. Le baclofène freine la libération des neuromédiateurs et diminue l'activité des neurones qui transmettent les signaux électriques d'un neurone à l'autre (voir l'encadré page 24).

C'est cette activité inhibitrice qui explique pourquoi le baclofène soulage les contractures musculaires. Ainsi, parmi les différents types de neurones, certains libèrent de l'acétylcholine, le neuromédiateur qui stimule l'activité musculaire. Une contraction correspond à une stimulation excessive des muscles. Or quand le baclofène se fixe sur les récepteurs GABA-B portés par les neurones à acétylcholine, ce neuromédiateur est libéré en moins grande quantité, et les muscles cessent d'être hyperexcités.

Mais pourquoi une substance myorelaxante agirait-elle sur l'addiction à l'alcool ? Car le récepteur GABA-B est porté par de nombreux types de neurones, notamment les neurones qui libèrent la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine, neuromédiateurs impliqués dans le circuit de la récompense. Ce dernier est constitué de plusieurs structures cérébrales connectées qui reçoivent toutes des signaux contrôlés par la dopamine — parfois qualifiée de molécule du

plaisir – et issus d'une zone profonde, l'aire tegmentale ventrale. Ce circuit fonctionne comme un baromètre qui indique à tout instant à l'individu l'état physique et psychique dans lequel il se trouve. Une augmentation de la libération de dopamine dans ce circuit correspond à une sensation de satisfaction. Les drogues – amphétamine, cocaïne, héroïne, etc. –, mais aussi l'alcool, augmentent les quantités de dopamine dans les aires cérébrales du circuit de la récompense.

Wolfram Schultz, de l'Université de Fribourg en Suisse, a montré il y a quelques années, en enregistrant les neurones qui libèrent la dopamine d'un singe éveillé, que cette libération se fait en deux étapes. Dans un premier temps, c'est une récompense inattendue, alimentaire par exemple, qui active les neurones à dopamine. Puis, si cette récompense est renouvelée, le système nerveux central apprend à repérer les événements qui l'accompagnent. Ces derniers deviennent des signaux annonciateurs, et ce n'est plus la récompense qui déclenche l'activation des neurones à dopamine, mais les signaux associés à cette récompense. Cette activation précédant l'obtention d'une récompense représenterait la motivation qui pousse à rechercher une drogue ou, plus généralement, une satisfaction.

Baclofène et circuit de la récompense

Comment évalue-t-on la motivation qui déclenche la recherche d'une récompense ? On l'étudie chez l'animal, et, pour ce faire, on dispose essentiellement de trois modèles expérimentaux : l'autoadministration, procédé au cours duquel l'animal apprend à effectuer un mouvement (appuyer sur une pédale ou mettre son museau dans un trou) pour recevoir la drogue. Le deuxième s'appelle la préférence de place : on donne à l'animal la possibilité de choisir entre deux espaces, et il choisit le plus souvent celui où il a reçu un produit qui a stimulé son circuit de la récompense. Enfin, le troisième modèle est celui de l'autostimulation électrique. Comme dans le cas de l'autoadministration, l'animal apprend à effectuer une tâche pour recevoir une petite stimulation



L'ALCOOL EST SYNONYME DE CONVIVIALITÉ, sauf pour les personnes devenues dépendantes. Le baclofène pourrait-il les aider à se libérer de cet asservissement ?

électrique de l'aire tegmentale ventrale, le site des neurones à dopamine. À mesure que la motivation de l'animal diminue, l'intensité de la stimulation électrique qui active le circuit de la récompense (encore nommé le circuit du plaisir) doit augmenter. Or on sait que la majorité des drogues diminuent ce seuil, autrement dit, elles favorisent l'activation du circuit de la récompense.

Disposant de ces modèles d'évaluation du circuit de la récompense chez l'animal, comment a-t-on testé le baclofène ? Les premières expériences étudiant son effet sur la motivation chez l'animal ont été réalisées dès 1982, mais il fallut attendre la fin des années 1990 pour qu'elles se multiplient. Elles ont toutes montré que la motivation à s'autoadministrer de l'amphétamine, de la cocaïne, de l'héroïne, de la nicotine ou de l'alcool diminue en présence de baclofène (entre un et trois milligrammes par kilogramme chez le rat). Cet effet du baclofène résulterait de l'inhibition des neurones qui libèrent la dopamine. Toutefois, si la motivation vis-à-vis des drogues diminue, celle envers la nourriture décroît aussi dès 1,6 milligramme

par kilogramme : l'effet inhibiteur du baclofène n'est pas spécifique des drogues.

Deux autres modèles expérimentaux donnent des résultats qui vont dans le même sens. D'une part, le baclofène augmente le seuil d'autostimulation électrique, et, d'autre part, l'animal est moins prêt à faire des efforts pour obtenir le produit qu'il convoite.

Les résultats des tests précliniques ne laissent donc aucun doute ; une stimulation suffisante des récepteurs GABA-B par le baclofène diminue la consommation des drogues, mais – et c'est un point non négligeable – les concentrations efficaces sur les drogues semblent diminuer aussi l'attrait pour la nourriture.

Le baclofène a-t-il d'autres effets secondaires qui pourraient réduire son intérêt dans le sevrage de l'alcool ? Chez l'animal, il en a au moins trois. D'abord, la mémoire de travail, c'est-à-dire la capacité à retenir une information récente, nécessaire à l'adoption d'une stratégie adaptée pour atteindre un but, diminue. Par ailleurs, la mémoire spatiale qui correspond, par exemple, à la capacité à retrouver un chemin dans un

labyrinthe est également perturbée. Enfin, le baclofène réduit les performances motrices et l'équilibre de l'animal.

Chez l'homme, les premières études analysant les conséquences d'un traitement au baclofène sur la consommation d'alcool ont été publiées au début des années 2000. Les résultats sont nets, mais le nombre de patients ayant participé à ces études est trop faible pour que les résultats soient incontestables. C'est d'ailleurs l'une des principales critiques que l'on peut faire aux études cliniques concernant l'efficacité du baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Ainsi, en 2007, Giovanni Addolorato et ses collègues de l'Institut de médecine interne à Rome, qui font partie des pionniers des études sur le baclofène, ont montré un effet très positif sur une trentaine de patients cirrhotiques.

Toutefois, ces résultats restent controversés parmi les scientifiques en raison de la sélection contestable des sujets. En outre, en 2010, James Garbutt et ses collègues de l'Université de Caroline du Nord n'ont pas retrouvé

de différence entre une quarantaine de sujets traités par le baclofène, et une quarantaine d'autres ayant reçu un placebo dans la même étude. Ils ont seulement constaté que les sujets traités par le baclofène étaient moins anxieux que ceux ayant reçu le placebo.

Pourquoi le baclofène ne donne-t-il pas toujours les résultats escomptés ? Pour deux raisons. Il existerait des sous-groupes de sujets qui réagissent à cette molécule et d'autres qui réagissent moins bien, voire qui ne réagissent pas. Par ailleurs, les effets ne se feraient sentir que pour des doses administrées bien supérieures aux 30 milligrammes par jour généralement admises comme étant efficaces (des sujets ont reçu des doses allant jusqu'à 400 milligrammes par jour).

En France, deux tendances ont vu le jour en 2008 parmi les médecins qui prennent en charge les personnes dépendantes à l'alcool : les « résolument pour » et les « foncièrement sceptiques ». Les premiers estiment avoir obtenu des résultats cliniques spectaculaires et indiscutables, les autres

attendent des études statistiquement convaincantes, et ce d'autant plus que cette substance n'a pas obtenu son autorisation de mise sur le marché pour cette indication ni pour les doses requises.

Dès lors, si l'on dispose d'une molécule qui pourrait briser les chaînes de la dépendance à l'alcool dont voudraient se débarrasser tant de personnes, pourquoi aucune étude comportant un nombre suffisant de patients n'a-t-elle pas été lancée en France ? Selon les addictologues qui attendent cette étude, certaines équipes cliniques sont confrontées à un conflit d'intérêt, puisque beaucoup d'entre elles ont des contrats avec des laboratoires pharmaceutiques qui les ont chargées de tester de nouvelles molécules visant à traiter la dépendance à l'alcool. Même si l'aspect financier ne peut être totalement exclu, il est compréhensible qu'une équipe soit plus attirée vers le développement d'une nouvelle molécule qui porte beaucoup d'espoirs que vers la confirmation éventuelle de l'intérêt d'un produit qui a déjà donné des résultats contradictoires.

Le mode d'action du baclofène

La molécule de baclofène présente une région qui ressemble à un neuromédiateur essentiel du système nerveux central, l'acide gamma-aminobutyrique, ou GABA (*voir le cartouche*). Il existe des neuromédiateurs qui stimulent l'activité du système nerveux central, tel l'acide glutamique, et d'autres qui l'inhibent ; le GABA est le principal neuromédiateur inhibiteur. Pour agir, le GABA doit se fixer sur ses récepteurs portés par les neurones. Il existe au moins trois grands types dans le cerveau dont deux particulièrement importants : le récepteur GABA-A, sur lequel se fixent notamment les benzodiazépines, des substances tranquillisantes, tel le *Valium*. La fixation des benzodiazépines sur le récepteur GABA-A facilite l'action inhibitrice du GABA libéré par les neurones.

Le récepteur GABA-A forme un canal fiché dans la membrane cellulaire ; la stimulation du récepteur entraîne une entrée massive d'ions chlore dans les neurones, ce qui entraîne une hyperpolarisation : leur activité électrique diminue. Néanmoins, si ce récepteur est situé sur des neurones inhibiteurs, l'inhibition de leur

activité (c'est-à-dire l'inhibition d'une inhibition) résulte en une activation.

Les récepteurs GABA-B sont une autre catégorie importante de récepteurs du GABA. Contrairement au récepteur GABA-A, le récepteur GABA-B n'est pas un récepteur canal. Il est constitué de sept segments transmembranaires, dont la stimulation peut avoir plusieurs conséquences sur le fonctionnement de la cellule qui le porte. La stimulation du récepteur GABA-B peut, par

exemple, diminuer l'entrée de calcium ou augmenter celle de potassium selon qu'il se trouve avant ou après la synapse, l'espace qui sépare deux neurones. Mais quelle que soit sa localisation, ce récepteur est inhibiteur : il diminue la libération de neuromédiateurs par les neurones présynaptiques ou la transmission des signaux électriques par les neurones postsynaptiques.

