

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

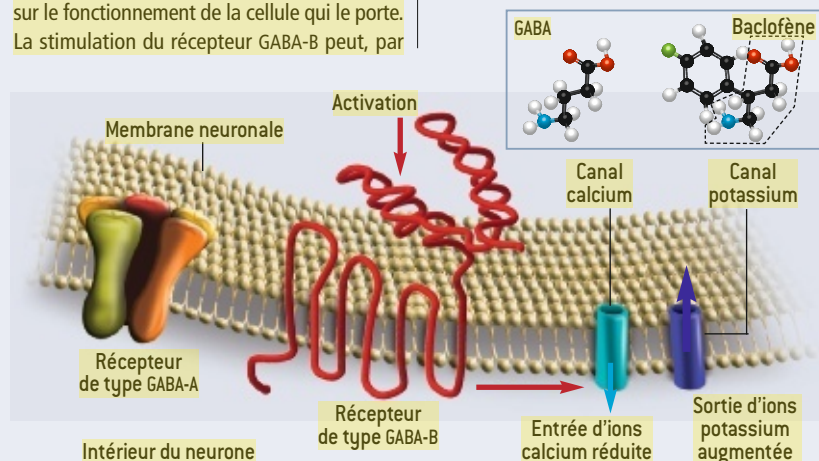
La molécule de baclofène présente une région qui ressemble à un neuromédiateur essentiel du système nerveux central, l'acide gamma-aminobutyrique, ou GABA (voir le cartouche). Il existe des neuromédiateurs qui stimulent l'activité du système nerveux central, tel l'acide glutamique, et d'autres qui l'inhibent ; 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.



En fait, le baclofène présente deux inconvénients : d'une part, c'est un générique qui n'est plus protégé par aucun brevet, ce qui signifie qu'aucun laboratoire ne peut espérer de retour financier si l'intérêt de ce produit était confirmé ; d'autre part, comme nous l'avons souligné, la sensibilité à cette molécule varie notablement d'une personne à l'autre, de sorte qu'il n'existe pas de dose optimale pour tout un chacun. Michel Dettelleux, à l'Hôpital Cochin, à Paris, a déposé un projet, au Programme hospitalier de recherche clinique visant à évaluer deux doses de baclofène (60 et 120 milligrammes par jour). Des contraintes financières ont conduit à modifier ce protocole qui est passé de trois groupes (dont un qui aurait reçu un placebo) à deux groupes, dont un seul sera traité par 90 milligrammes par jour.

À quand des études cliniques fiables ?

Les résultats de cette étude ne seront connus qu'en septembre 2012 au plus tôt. Renaud de Beaurepaire, à l'Hôpital Paul-Guiraud, à Villejuif, qui fait partie des pionniers du baclofène en France et des « résolument pour », présente déjà une objection à ce type d'étude. Puisque les doses efficaces pour chaque patient varient de 1 à 15, il est illusoire de penser qu'une dose unique moyenne pourra donner des résultats statistiquement significatifs.

Ainsi, ces problèmes de doses sont au centre de l'efficacité du baclofène. Augmenter les doses signifie aussi augmenter les effets indésirables et ils sont bien connus : somnolence, fatigue, nausées, vertiges, céphalées, diarrhées, hypotension, constipation, voire douleur abdominale. Cette liste paraît longue, mais si l'on tient compte du fait que ce traitement est susceptible de libérer le patient d'une souffrance difficilement supportable et qui peut le conduire à des pathologies bien plus graves, voire à la mort, le rapport bénéfices sur risques reste nettement en faveur du traitement.

D'autant plus que les « résolument pour » expliquent que les doses peuvent être augmentées progressivement et que la plupart des effets indésirables sont réver-

sibles ; il suffit de respecter des paliers après avoir augmenté la dose afin de surveiller l'apparition d'éventuelles complications, voire de diminuer temporairement la dose.

Le seul doute vient d'études récentes non confirmées. Il existerait deux effets secondaires qui ne doivent pas être pris à la légère : d'une part, la diminution du seuil de déclenchement de crises d'épilepsie, et l'on sait que les personnes dépendantes à l'alcool présentent un risque accru d'avoir de telles crises ; d'autre part, une augmentation des idées suicidaires et des tentatives de suicide. Mais, comme c'est souvent le cas avec le baclofène, ces effets indésirables n'ont pas donné lieu à des études systématiques.

Quelle est l'attitude des autres pays ? Quelques résultats positifs ont été obtenus en Allemagne et aux Pays-Bas, où la situation est comparable à ce qui se passe en France. En revanche aux États-Unis, le baclofène n'est pas prescrit pour le sevrage alcoolique dans la mesure où il n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché – AMM – pour cette indication, et que les médecins ne prescrivent pas de médicaments sans AMM.

Ainsi, beaucoup des études précliniques et cliniques réalisées jusqu'à présent suggèrent que le baclofène entraîne une baisse de la motivation à consommer des drogues, en particulier l'alcool. Il faut néanmoins insister sur le fait que l'addiction ne peut pas être considérée comme une simple difficulté à diminuer sa consommation de drogue ou d'alcool. Il est vraisemblable que les personnes dépendantes souffrent de modifications à long terme de certains de leurs réseaux neuronaux, et que ce sont ces modifications qui les font souffrir et les conduisent à consommer pour soulager leur malaise.

En ce sens, il est peu probable que le baclofène permette à lui seul de faire disparaître ces troubles psychiques et puisse être considéré comme soignant l'addiction en tant que telle. En revanche, en permettant aux patients de diminuer, voire d'arrêter, leur consommation, il peut participer à une abstinence à long terme, et cette abstinence semble, jusqu'à présent, être l'une des meilleures thérapies de l'addiction dont on dispose. ■

L'AUTEUR



Jean-Pol TASSIN, directeur de recherches à l'INSERM, dirige le Groupe Physiopathologie de la dépendance et de la rechute, à l'Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, INSERM U952 / CNRS UMR 7224.

✓ BIBLIOGRAPHIE

J.-C. Garbutt *et al.*, Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, vol. 34, pp. 1849-1857, 2010.

S. Vlachou et A. Markou, GABA B receptors in reward process, *Advances in Pharmacology*, vol. 58, pp. 315-371, 2010.

J.-P. Tassin, Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse, *Biochem. Pharmacol.*, vol. 75, pp. 85-97, 2008.

G. Addolorato *et al.*, Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis : randomised, double-blind controlled study, *Lancet*, vol. 370, pp. 1915-1922, 2007.

W. Schultz *et al.*, A neural substrate of prediction and reward, *Science*, vol. 275, pp. 1593-1599, 1997.

✓ Ce texte fait suite au débat organisé en mai 2011 par l'Institut de recherches scientifiques sur les boissons, l'IREB, sur le thème : *Baclofène : pour ou contre ?*