

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 ?*

V. Artero, N. Guillet, D. Fruchart et M. Fontecave

L'HYDROGÈNE

Une énergie propre pour demain ?

À l'heure où la plupart des constructeurs automobiles annoncent la mise sur le marché de véhicules électriques pour 2011, faut-il encore croire que l'hydrogène sera le carburant du XXI^e siècle, comme cela a été annoncé il y a quelques années ? On sait depuis longtemps récupérer de l'énergie à partir de ce gaz : le principe d'une pile à combustible, qui produit de l'électricité et de la chaleur en recombinant de l'hydrogène gazeux et de l'oxygène de l'air avec pour seul « rejet » de l'eau, a été décrit dès 1806 par le chimiste britannique Humphry Davy, et le premier prototype remonte à 1839. Depuis, la NASA a montré le potentiel de tels dispositifs lors des missions *Gemini* et *Apollo*. Pourtant, l'horizon d'une mise sur le marché d'une telle technologie ne cesse d'être repoussé... Et pour cause : d'une part, si les piles à combustible sont toujours plus performantes aujourd'hui, c'est au détriment de leur coût. D'autre part, l'hydrogène n'existe pas à l'état naturel sur Terre. Utiliser ce gaz comme carburant implique donc aussi de le produire, de le stocker et de le distribuer à

grande échelle, en toute sécurité et à bas prix. Pour chacune de ces étapes de la filière hydrogène, diverses solutions se dessinent. C'est notamment le cas pour l'un des éléments les plus coûteux de la filière – le catalyseur qui augmente la puissance et le rendement de la pile à combustible. Actuellement à base de métaux nobles tel le platine, il pourrait être remplacé d'ici quelques années par un catalyseur bon marché inspiré... de micro-organismes. Parallèlement, un stockage de l'hydrogène sous forme solide, beaucoup moins dangereux que les bonbonnes de gaz et plus compact, est aussi en cours de commercialisation. Nous examinerons ici l'intérêt potentiel de la filière hydrogène, comment produire ce gaz, comment le stocker et de quelle façon on pourrait réduire les coûts de mise en œuvre, qui restent l'un des principaux freins à son développement.

Mais d'abord, pourquoi l'hydrogène ? Pour plusieurs raisons. Ce gaz a un très fort potentiel énergétique : la molécule d'hydrogène gazeux, nommée dihydrogène, est constituée de deux atomes d'hydrogène

liés entre eux. C'est là que réside le secret : rompre cette liaison, par exemple par réaction avec l'oxygène de l'air (O_2), conduit à une importante libération d'énergie qui peut être convertie en électricité avec une pile à combustible. De plus, cette réaction ne rejette que de l'eau. L'hydrogène (par commodité, on utilisera ce terme à la place du dihydrogène) peut donc être envisagé comme une alternative non polluante aux énergies fossiles (pétrole, gaz naturel, charbon...).

Stocker les énergies renouvelables

Ensuite, il existe une matière première abondante à partir de laquelle on peut produire l'hydrogène : l'eau. Ainsi, la filière hydrogène pourrait reposer uniquement sur deux réactions chimiques qui ne rejettent pas de gaz à effet de serre. L'hydrogène peut en effet être produit par électrolyse de l'eau *via* une réaction où de l'énergie électrique assure la transformation de l'eau en hydrogène et oxy-