

Alcoolisme : le baclofène au banc d'essai

PHARMACOLOGIE | L'expérience des médecins qui prescrivent ce myorelaxant à des patients alcoolo-dépendants est positive. Une étude contrôlée contre placebo doit démarrer au mois de mai, pour confirmer ces résultats

SANDRINE CABUT

Après la bataille rangée entre les pro et les anti, l'heure est aux discussions scientifiques. Le baclofène, propulsé au rang de star des traitements de la dépendance à l'alcool dans les médias et sur les forums de patients avant même d'être autorisé dans cette indication, vient de faire l'objet d'une nouvelle publication (dans la revue *Alcohol and Alcoholism*, le 19 mars) ; et de quatre communications aux journées de la Société française d'alcoologie (SFA), les 22 et 23 mars à Paris. L'occasion de confronter l'expérience clinique des médecins qui le prescrivent déjà avec les données de la littérature internationale, et de mieux cerner cette molécule qui bouscule l'arsenal thérapeutique et les habitudes des alcoologues.

Cette molécule vient bousculer l'arsenal thérapeutique et les habitudes des alcoologues

Addiction parmi les plus fréquentes, et qui fait le plus de dégâts sur la santé, la dépendance à l'alcool concernerait 2 millions de personnes en France et serait impliquée dans 45 000 décès par an. Longtemps, la prise en charge a reposé sur la séquence sevrage/prévention des rechutes, avec pour seul objectif l'abstinence. Après le sevrage, la palette de médicaments est limitée. L'acamprosate (Aotal) et la naltrexone (Revia), les deux produits les plus prescrits, agissent surtout en favorisant le maintien de l'abstinence pour le premier, et en prévenant les dérapages après la reprise d'un premier verre pour le second. Quant à la molécule la plus ancienne, le disulfirame (Espéral), mis sur le marché en 1964, c'est une « arme de dissuasion », provoquant des symptômes désagréables (nausées, bouffées congestives...) en cas d'absorption simultanée d'alcool.

L'efficacité de ces trois médicaments est supérieure au placebo, mais relativement modeste. Le taux de succès est de l'ordre de 20% à 30%, selon certains – « plutôt 60% dans le cadre d'une approche intégrée avec

prise en charge psychologique », estime le professeur Michel Lejoyeux, président de la SFA. Selon ce psychiatre, le concept de « consommation contrôlée » comme alternative à l'abstinence a émergé dès les années 1970. Mais si beaucoup d'alcoologues jugeaient cette option passionnante dans un cadre de recherche, ils étaient réticents à l'envisager pour leurs malades.

C'est dans ce contexte qu'a débarqué le baclofène, en 2008, dans un livre, *Le Dernier Verre* (Denoël). Le médecin Olivier Ameisen y raconte comment ce « vieux » myorelaxant – indiqué dans le traitement des spasmes musculaires depuis 1974 – a libéré de son addiction à l'alcool. Trois ans plus tôt, ce cardiologue avait publié les résultats de son auto-expérimentation dans une revue scientifique, sans faire de vagues. Le livre, lui, est un pavé dans la mare.

Des collectifs de médecins se créent, qui prescrivent du baclofène à titre compassionnel (hors indication validée). Et les témoignages enthousiastes de patients devenus ainsi indifférents à l'alcool se multiplient, le baclofène agissant notamment sur le *craving*, l'envie irrésistible de boire. Mais nombre de praticiens restent sceptiques sur ce traitement « miracle » dont ils ne savent pas grand-chose sur le plan scientifique. La tension grimpe entre les deux camps qui s'affublent régulièrement de noms d'oiseaux.

Que peut-on dire aujourd'hui des résultats du baclofène dans l'alcoolo-dépendance ? Le docteur Bertrand Nalpas (Nîmes), qui a présenté une revue de la littérature à ce sujet aux journées de la SFA, a recensé, outre des données sur l'animal, deux cas cliniques – dont celui d'Olivier Ameisen –, sept essais contrôlés (contre placebo), ainsi que quelques études dites observationnelles (séries de dossiers). Les sept études contrôlées ont obtenu des résultats discordants, mais elles portaient pour la plupart sur des effectifs réduits, et le baclofène avait été administré à faible dose, souligne le médecin.

« Ce médicament est potentiellement intéressant pour arrêter ou réduire la consommation d'alcool, mais des doses élevées semblent nécessaires, dont la tolérance chez des patients alcooliques est mal connue », conclut Bertrand Nalpas en appelant, comme ses confrères, à la réalisation d'un essai randomisé (comparant le baclofène à un placebo) chez un nombre suffisant de malades.

Sans être aussi puissantes que ce type d'essai de référence, les études d'observation, telle celle menée par les docteurs Renaud de Beaurepaire et Philippe Jaury – publiée récem-

ment dans la revue *Alcohol and Alcoholism* –, amènent des éléments intéressants. Au bout d'un an de traitement avec des doses progressivement croissantes et personnalisées de baclofène (130 mg/jour en moyenne), 80% des 132 patients encore suivis – ou 58% de l'effectif initial de 181 sujets – sont abstinents ou boivent une quantité modérée d'alcool.

« Avec deux ans de recul, 50% de ces individus traités ont un contrôle complet de leur consommation d'alcool, et certains peuvent même arrêter le baclofène », a précisé Renaud de Beau-

repaire au colloque de la SFA. Il souligne toutefois la survenue d'effets indésirables (sommolence, fatigue, insomnie...) chez 88% des personnes traitées, moindres si les doses sont augmentées lentement. « Ces effets secondaires sont réversibles en 24-48 heures à l'arrêt du médicament, et les patients disent qu'ils s'en accommodent », a insisté le docteur Pascal Gache, autre prescripteur de la première heure, qui exerce en Suisse.

L'étude contrôlée réclamée par les uns et les autres devrait enfin démarrer en mai, selon son coordonnateur,

Philippe Jaury. Elle inclura 320 patients qui seront traités pendant un an par baclofène ou placebo, en double aveugle (ni les volontaires ni les évaluateurs ne savent quel est le traitement pris), avec des doses pouvant atteindre 300 mg/jour. En attendant ses résultats, pas avant 2014, les médecins de l'association Aubes ont mis en ligne un guide de prescription réservé aux praticiens.

La SFA reconnaît le baclofène comme traitement de deuxième ou troisième ligne, mais insiste sur la nécessité d'une prise en charge globale. ■



DESSIN : FABRICE MONTIGNIER

D'autres médicaments en vue

Outre le baclofène, plusieurs molécules sont en cours d'évaluation dans la prise en charge des dépendances à l'alcool. Certaines devraient bientôt être disponibles, tel le nalméfène, un antagoniste des opiacés, proche de la naltrexone – traitement classique de la prévention des rechutes. Dans plusieurs essais, le nalméfène s'est montré supérieur au placebo pour lutter contre le *craving* (envie irrésistible de boire) et diminuer la consommation d'alcool. L'originalité de ce médicament est qu'il semble efficace en prise à la demande, avant une consommation d'alcool imminente. Une autorisation de mise sur le marché européen a été déposée.

D'autres candidats potentiels agissent, comme le baclofène, sur le système gabaergique – du nom de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur. Ainsi du sodium oxybate (GHB, parfois appelé « drogue du viol »), un ancien anesthésique déjà autorisé en Italie dans l'alcoolo-dépendance. Une analyse des sept essais cliniques disponibles avec cette molécule, portant

au total sur 362 patients, a été publiée en 2010, a indiqué le professeur François Paille (Nancy) aux journées de la Société française d'alcoologie. « Les résultats semblent très intéressants, mais les études ont inclus peu de patients et sont de qualité médiocre, tempère l'alcoologue. Il est indispensible de faire des essais en France. » Le topiramate, antiépileptique qui agit également sur les voies gabaergiques, a, lui, obtenu des résultats positifs dans au moins trois études contre placebo. « Il réduit le nombre de jours de forte consommation, et augmente le nombre de jours d'abstinence », précise François Paille. L'ondansetron, commercialisé sous le nom de Zophren pour lutter contre les vomissements induits par les chimiothérapies, paraît surtout efficace chez les alcoolo-dépendants avec un profil génétique particulier. C'est un antagoniste des récepteurs à la sérotonine. Quant à l'aripiprazole, un antipsychotique, il aurait des effets intéressants chez les patients ayant des comportements impulsifs vis-à-vis de l'alcool. ■ S. CA.

Le séquençage des génomes de cancers à plein régime

Les chercheurs de 14 pays dressent la carte d'identité génétique des 50 principales tumeurs. Une base de données colossale

C'est un travail titanesque, et un exemple remarquable de collaboration entre des chercheurs du monde entier. Réunis en consortium (International Cancer Genome Consortium ou ICGC), 14 pays – dont la France – se sont lancés dans un vaste programme de séquençage des génomes des principaux types de cancer. Et les 47 projets, qui ont démarré en 2008, avancent à la vitesse grand V, selon des communications présentées au sixième colloque scientifique de l'ICGC, qui s'est tenu à Cannes du 20 au 22 mars.

Le projet « Génome humain », achevé, en 2003, après treize ans de travail, avait permis de séquencer les 3 milliards de paires de bases de l'ADN humain et d'identifier nos 22 000 gènes, à partir de quelques individus. En dressant la carte d'identité génétique des can-

cers, les chercheurs s'attaquent à un ensemble hétérogène de maladies dont plus de 12 millions de nouveaux cas sont recensés chaque année dans le monde.

Pour cela, l'analyse de dizaines de milliers de tumeurs individuelles sera nécessaire : 25 000 dans le projet initial, probablement bien plus à l'arrivée du fait des progrès techniques fulgurants du séquençage et de la baisse de ses coûts. Le séquençage d'un type de cancer revient aujourd'hui à 10 millions de dollars (7,5 millions d'euros), moitié moins que prévu.

« A terme, l'analyse biomoléculaire remplacera ou complétera l'examen histologique par lequel on définit actuellement les tumeurs », prévoit le professeur Fabien Calvo, directeur de la recherche de l'Institut national du cancer (INCa).

Avec la classification actuelle, un cancer donné représente par-

fois plusieurs dizaines de maladies distinctes, de pronostics et de prises en charge différents. Par exemple, les tumeurs du poumon sont subdivisées en carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes, tumeurs à petites cellules... « L'approche génétique permettra d'affiner les diagnostics, et d'optimiser les stratégies thérapeutiques avec des thérapies ciblées », poursuit le représentant de l'INCa.

Traitements personnalisés

L'ère des traitements personnalisés en oncologie s'était entrouverte il y a une dizaine d'années avec l'herceptine, anticorps monoclonal spécifique proposé dans les 20% de tumeurs du sein avec une mutation du gène HER2. Depuis, une quinzaine d'autres molécules ciblées ont été autorisées, et plus d'une centaine sont en cours de développement.

Au total, plus de 22 000 échantillons tumoraux ont déjà, d'après le bilan dressé à Cannes, fait l'objet d'un séquençage. Ce dernier ne concerne d'ailleurs pas seulement les gènes des tumeurs, mais aussi leur épigénome et leur transcriptome (ARN messenger issu des gènes exprimés). Cette base de données déjà colossale est mise à la disposition de la communauté scientifique.

« Un cancer, c'est environ 1 000 mutations, qui peuvent être de diverses natures : variation de nucléotides, délétion d'un fragment... Mais il faut distinguer les anomalies qui sont importantes de celles qui ne sont que l'expression d'une instabilité génétique », précise Fabien Calvo.

Des chercheurs britanniques ont ainsi présenté, au colloque de Cannes, des mutations – telles celle de la PI3 kinase – spécifiques de

certaines tumeurs du sein de bon pronostic. En étudiant 24 cancers du foie, l'équipe française de Jessica Zucman-Rossi a, elle, identifié une signature génotoxique des tumeurs hépatiques liées à une absorption excessive d'alcool ou à des excès alimentaires. « Cette stratégie permet de remonter à l'origine du développement des cancers, et d'identifier des mécanismes différents selon les facteurs en cause. Cela sera notamment utile pour les toxiques d'environnement où l'épidémiologie ne permet souvent pas de trancher », souligne le professeur Calvo.

Au train d'enfer où va la recherche, ces analyses pourraient bien être proposées en routine plus vite que prévu : dans deux ans, le génome complet d'une tumeur individuelle sera réalisé en deux heures, pour moins de 1 000 dollars. ■ S. CA.

Lignées in vitro

Des centaines de lignées de cellules cancéreuses sont cultivées in vitro pour tester de nouvelles molécules thérapeutiques. Dans la revue *Nature* du 29 mars, deux études décrivent comment leur profil génétique et divers biomarqueurs pourraient être utilisés pour prédire l'efficacité de médicaments. La première a testé 24 molécules actives sur 500 lignées ; l'autre, 130 sur 600 types de cellules cancéreuses. Ces jeux de données vont être versés dans le domaine public. Ces outils sont destinés à mieux cibler les molécules à tester lors d'essais cliniques, en fonction du profil génétique des tumeurs des patients. Et, dans un stade ultérieur, à proposer une médecine plus personnalisée.