

L'alcoolisme est une maladie très fréquente, grave et difficile à traiter. C'est une maladie dans le sens où la consommation répétée d'alcool modifie progressivement l'organisation de nombreux réseaux de neurones, de telle sorte qu'après un certain temps apparaît une compulsion irrésistible à boire qui est la conséquence directe de cette réorganisation pathologique de circuits neuronaux.

Abstract: Baclofen: is it a drug that "cures" alcoholism?

The Baclofen molecule appears as a breakthrough in the treatment of alcoholism, and perhaps also in other addictions.

The message is simple : Alcoholism is a serious disease which destroys people and families, and any doctor worthy of this name has a duty to provide a treatment with baclofen to patients if the conventional treatments have failed.

Key words: Alcoholism; Baclofen; Behaviour, Addictive

Renaud de Beaurepaire
Groupe Hospitalier
Paul Guiraud,
94806 Villejuif
debeurepaire
@wanadoo.fr

Mots clés :
addiction ;
alcoolisme ;
baclofène

Baclofène : un médicament qui « guérit » l'alcoolisme...

Contexte et histoire de son utilisation dans cette indication

L'alcoolisme, une maladie toxique mortelle

La compulsion irrésistible à boire est la caractéristique première de ce que l'on appelle la dépendance : une personne dépendante est piégée dans un besoin absolu de prendre la substance dont elle est dépendante, de façon obsessionnelle, et aucun raisonnement, aucun environnement, aucun soutien n'est assez fort pour contrer ce besoin de substance. La consommation répétée d'alcool est toxique pour le cerveau, les études d'imagerie cérébrale sont concordantes pour montrer que l'alcool détruit progressivement des populations neuronales, et peut-être plus particulièrement dans certaines structures, celles qui sont les plus vulnérables, ou plastiques, comme l'hippocampe et plusieurs régions du cortex préfrontal. Ces régions sont impliquées dans la mémoire, dans la capacité à appréhender la réalité environnante, et dans le contrôle des impulsions. Plus ces régions sont endommagées par l'alcool, plus la consommation compulsive

et incontrôlable d'alcool devient importante chez les patients, et plus ces derniers deviennent difficiles à traiter.

La fréquence de la maladie alcoolique n'est pas très facile à calculer avec précision, car les différences entre un buveur « normal » et un buveur « pathologique » ne sont pas claires, d'autant qu'il existe certainement de grandes différences de sensibilité à l'alcool d'une personne à l'autre. Les données épidémiologiques évoquent en France environ 6 millions de buveurs excessifs dont 2 millions seraient des personnes dépendantes à l'alcool. Mais on peut calculer la fréquence des méfaits de l'alcool en prenant la question à l'envers : combien de morts liées à l'alcool ? Là les chiffres sont accablants, environ 130 morts par jour en France, soit près de 50 000 morts par an. Cela implique que des milliers de médecins (généralistes, alcoologues, gastro-entérologues, psychiatres) voient quotidiennement se détériorer devant eux, et mourir, des dizaines de milliers de malades chaque année, et ces médecins sont à peu près totalement impuissants pour les aider. Quelle sorte de sentiment cela peut-il



susciter à la longue chez les médecins, fatigue, découragement, évitement, quoi d'autre ?

L'alcoolisme est une maladie grave – mortelle –, parce que la toxicité de l'alcool s'exerce sur la plupart des cellules de l'organisme, et cette toxicité met plus particulièrement en jeu le pronostic vital par les atteintes du foie (cirrhose) et du pancréas (pancréatite). Elle met aussi en jeu le pronostic vital en participant à la survenue de cancers (première cause de mortalité chez les alcooliques), de troubles cardiovasculaires, métaboliques, neurologiques et psychiatriques, en favorisant la violence et les conduites à risque, et du fait d'autres de ses conséquences ou comorbidités (maladies infectieuses, carences vitaminiques, tabagisme, polytoxicomanie, suicide, obésité, etc.). Sans parler des 6 000 bébés qui naissent chaque année en France avec des malformations liées à l'alcoolisme de leur mère.

Dire que l'alcoolisme est une maladie difficile à traiter est un euphémisme

Le plus honnête, pour un médecin, serait de dire que l'alcoolisme est une maladie impossible à traiter médicalement. Quand un patient alcoolique réussit à sortir de sa dépendance, c'est parce qu'il possède d'exceptionnelles ressources de courage et de force psychologique, le courage et la force de surmonter ses compulsions à boire, de maintenir à long terme une abstinence, ce qui n'est possible que pour une petite minorité de patients, et le médecin n'y est généralement pas pour grand-chose. Les médicaments prescrits pour traiter l'alcoolisme, l'acamprosate et la naltrexone, ont peut-être une petite efficacité à court terme, et chez certains patients seulement, mais aucune efficacité à long terme, cela a été maintes fois démontré. Le disulfirame a une meilleure efficacité, mais il demande des sacrifices (comme l'abstinence totale) qui sont difficiles à tenir sur le long terme. C'est dans ce contexte assez désespérant qu'est apparu un jour un traitement qui « guérit » l'alcoolisme, le baclofène. C'est peut-être cette ambiance de désespoir qui a fait que

ce médicament a été accueilli avec un très grand scepticisme. Mais c'est probablement aussi parce que le baclofène, aussi révolutionnaire qu'imprévu dans le traitement de l'alcoolisme, a pris de court toutes sortes de prises en charge et de nouveaux traitements, et que les personnes responsables de ces structures de prise en charge et des programmes d'innovations thérapeutiques ont vu d'un très mauvais œil ce concurrent inattendu. Inattendu et terriblement efficace. Beaucoup cherchent à étouffer le baclofène. En le diabolisant par voie médiatique, en exagérant ses effets secondaires (alors que ses effets secondaires sont tous bénins) et en le rendant responsable de morts (alors que, utilisé depuis 40 ans chez des millions de malades, il n'a jamais tué personne).

C'est à un médecin français, Olivier Ameisen, que l'on doit la découverte de l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme. Médecin et alcoolique, il s'est soigné avec du baclofène, et a montré que le baclofène rend indifférent à l'alcool. Son auto-médication par le baclofène a été publiée en 2005 [1], et il a raconté son expérience dans un livre publié en 2008 [2]. Depuis, une quantité innombrable de publications et de témoignages de tous ordres sont venus confirmer l'extraordinaire efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme [3-6]. Deux études cliniques randomisées et en double aveugle, portant sur plus de 600 patients, sont en cours (études Bacloville et Alpadir).

Il ne peut y avoir de « polémique » autour du baclofène

Depuis la publication d'Ameisen, les médias nous abreuvent de « la polémique autour du baclofène », du « pour » et du « contre ». Alors qu'il n'y a pas lieu à polémique, il n'y a pas de contre. Il y a un médicament qui guérit l'alcoolisme, en rendant les alcooliques indifférents à l'alcool, c'est peut-être difficile à accepter pour certains, mais c'est comme ça, il faudra bien que les médecins méfiants ou hostiles s'y fassent¹.

On voit sur la *figure 1* les résultats de mon étude de 2012 [6]. Dans cette étude, 100 patients observants du traitement ont été suivis pendant 2 ans. Ils ont été catégorisés selon les critères de l'OMS en « à faible risque » (moins de 4 verres de vin par jour pour les hommes), « à moyen risque » (entre 4 et 6 verres par jour) et « à haut risque » (plus de 6 verres par jour). Tous les patients étaient à haut risque à l'entrée dans l'étude, dépendants à l'alcool, et tous résistants aux traitements habituels de l'alcoolisme. Les résultats ont montré que 84 % des patients sont passés de la catégorie « à haut risque » vers une des 2 autres catégories à 3 mois, 74 % à 6 mois, 63 % à un an et 62 % à 2 ans. Autrement dit, le baclofène réduit considérablement, et même guérit la dépendance à l'alcool dans la grande majorité des cas. L'effet

1. Selon Dominique Maraninchi (colloque 3 juin 2013), une RTU pourrait permettre la prescription de baclofène dès cet été sans restriction des prescripteurs.

persiste avec le temps (il ne s'érousse pas). Le traitement doit être conduit sous la forme d'une augmentation lente et progressive (un comprimé de plus tous les 3 jours). Les effets indésirables sont fréquents, mais ils sont toujours bénins. La façon habituelle de minimiser les conséquences négatives des effets indésirables (la principale étant l'arrêt du traitement) est d'arrêter l'augmentation des doses dès qu'un événement indésirable survient, d'attendre qu'il disparaisse, et de recommencer ensuite l'augmentation encore plus lentement (1/2 comprimé tous les 3 jours). Dans ces conditions, le traitement est en général bien toléré, et on ne connaît pas de limite supérieure de dose. La majorité des patients devient indifférente à l'alcool à des doses inférieures à 300 mg/j, mais une petite minorité a besoin de doses supérieures. Tant que le baclofène est bien toléré, on peut augmenter les doses. Une fois que le patient a arrêté de boire, on continue quelques mois le traitement à la dose efficace, puis on diminue les doses. Si l'envie de boire revient, on continue le traitement (en règle à une dose inférieure). Un jour vient toujours (parfois après plusieurs années) où l'envie de boire ne revient pas, et on peut arrêter le baclofène. Si l'envie de boire revient après l'arrêt, on peut reprendre sans problème du baclofène, il est toujours aussi efficace : il n'y a pas de tolérance au baclofène. Tout cela est détaillé dans mon livre [7].

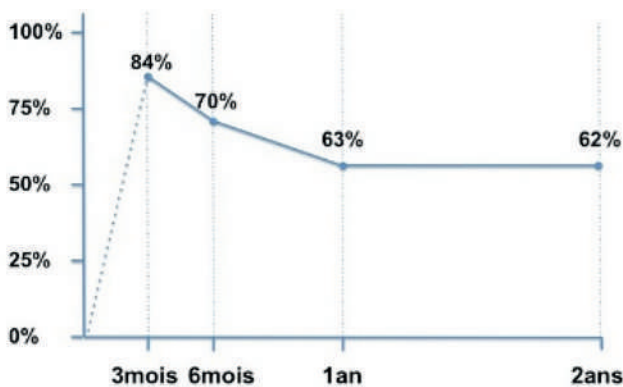


Figure 1. Pourcentage de patients significativement améliorés aux différents temps d'analyse [6]. Les chiffres représentent la somme des patients « à faible risque » et à « moyen risque » selon les définitions de l'OMS, alors que tous étaient à « haut risque » au temps 0.

Le baclofène, synthétisé en 1962, est un analogue lipophile du GABA

Le baclofène est un activateur (un agoniste) d'un des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le récepteur GABA-B, qui est un récepteur inhibiteur présent en grandes quantités dans le cerveau. L'idée des chercheurs était de synthétiser un analogue du GABA capable de passer plus facilement que le GABA de la périphérie vers le cerveau, à travers la barrière hémato-encéphalique, pour traiter les maladies neurologiques où existe un défaut de stimulation GABA-ergique dans le système nerveux central. Des études faites avaient montré que le GABA inhibe les neurones

moteurs de la moelle épinière (dont la lésion est à l'origine des spasmes musculaires) et, dès 1967, ont été publiées les premières observations d'un effet antispasmodique du baclofène chez des patients ayant des lésions de la moelle [8]. Les études chez l'animal des différentes actions du baclofène se poursuivent depuis plus de 40 ans, et on lui a trouvé toutes sortes de propriétés étonnantes, comme des effets anxiolytiques, analgésiques, anti-addictifs, et bien d'autres [9] (pour revue, voir Bettler *et al.*, 2004 [9]). Il faut souligner que lorsque l'on observe qu'une molécule a une propriété chez l'animal, cette propriété n'est pas nécessairement observée de la même façon chez l'homme. Par exemple, des molécules telles que l'acamprosate et la naltrexone (mais aussi bien d'autres, non utilisées en clinique) ont des propriétés anti-addictives bien établies chez l'animal, alors que leur utilité dans le traitement de l'alcoolisme chez l'homme n'est pas très impressionnante. C'est la même chose pour les propriétés antipsychotiques du baclofène. Les psychoses ont un support biologique bien établi, qui est une augmentation de l'activité dopaminergique dans certaines régions du cerveau, et il a été clairement démontré chez l'animal que le baclofène inhibe l'activité dopaminergique dans ces régions. Mais les études chez l'homme ont montré que le baclofène n'a aucune activité antipsychotique.

C'est ainsi que, essentiellement à partir de l'expérimentation animale, toute une série d'utilisations thérapeutiques ont été proposées pour le baclofène (en plus de ses effets antispasmodiques). Le baclofène a été proposé comme antalgique, dans le traitement des reflux gastro-œsophagiens, dans l'anxiété et l'obésité, dans plusieurs formes d'addiction, et même dans la prévention du cancer. Mais l'utilisation clinique a montré les limites de ces propositions. Le baclofène semble avoir une efficacité dans certaines formes de douleur (névralgies faciales, neuropathies diabétiques, certaines migraines), mais ses effets analgésiques chez l'homme semblent être de courte durée, et d'autres douleurs (maux de tête, douleurs articulaires) font partie de ses effets secondaires. Le baclofène diminue les épisodes de relaxation du sphincter gastro-œsophagien, diminuant donc les occasions de reflux, c'est pour cela qu'il a été proposé dans le traitement du reflux gastro-œsophagien, mais il est vrai aussi que le baclofène peut provoquer des gastrites ou aggraver les ulcères digestifs, ce qui peut limiter son intérêt dans le traitement des maladies digestives. Une étude chez l'animal a montré que le baclofène pouvait avoir des effets anticancéreux, cela demande à être vérifié chez l'homme. Pour l'anxiété, le baclofène a été utilisé chez l'homme dans le traitement des états de stress post-traumatique, mais son efficacité dans cette indication reste à confirmer, et son efficacité dans les autres formes d'anxiété n'est pas du tout établie. Une étude chez l'homme a montré que le baclofène fait perdre du poids, mais l'effet est très modéré. Il a aussi été proposé que des molécules qui ont des propriétés antagonistes du récepteur GABA-B (c'est-à-dire qui font l'inverse du baclofène) pourraient avoir des qualités de stimulants cognitifs, d'antidépresseurs et d'antiépileptiques.

Dans le domaine des addictions, des corrélations ont été faites entre les données de l'expérimentation animale et les résultats cliniques, en particulier dans le traitement de la dépendance à la cocaïne et dans l'alcoolisme. On mentionne

cependant qu'il apparaît beaucoup plus facile d'obtenir une indifférence à l'alcool avec le baclofène chez l'homme que chez l'animal (où le baclofène est surtout actif dans certaines lignées très particulières de rats). Et les données concernant la cocaïne chez l'homme sont encore insuffisantes pour affirmer que le baclofène est efficace (alors que les résultats chez l'animal sont très clairs). Concernant le tabac, le baclofène a une action très nette sur la dépendance à la nicotine chez l'animal, mais son utilité dans le traitement du tabagisme chez l'homme est loin d'être démontrée. Dans la dépendance à l'héroïne, les données chez l'animal sont contradictoires, et il n'existe pratiquement aucune donnée chez l'homme. Quelques observations cliniques et certains témoignages font penser que le baclofène pourrait être utile dans le traitement dans la boulimie et dans les addictions au jeu, mais cela reste à démontrer scientifiquement.

En réalité, derrière cette profusion d'effets et d'utilisations possibles du baclofène, il y a surtout un récepteur, le récepteur GABA-B, que l'on connaît encore assez mal, et qui semble avoir un fonctionnement très complexe. Ce que l'on apprend progressivement avec le baclofène, ce ne sont pas seulement les effets du baclofène lui-même, mais aussi les propriétés multiples et parfois déroutantes d'un récepteur qui était longtemps resté dans l'ombre. Le baclofène est le seul ligand GABA-B sélectif utilisé chez l'homme, donc

l'essentiel ce que l'on connaît sur le rôle du récepteur GABA-B chez l'homme vient de ce que l'on observe avec le baclofène. Une autre molécule utilisée chez l'homme qui a une action sur le GABA-B est l'acide gamma-hydroxybutyrique, ou GHB (la « drogue des violeurs »), mais c'est une molécule qui a des sites d'action multiples (pas seulement sur le récepteur GABA-B) et qui n'agit peut-être pas de la même façon que le baclofène sur le GABA-B. Il existe aujourd'hui beaucoup de molécules en développement qui agissent spécifiquement sur le récepteur GABA-B, mais elles ne sont pas encore utilisées chez l'homme (en dehors de tests en milieu spécialisé). Le récepteur GABA-B est composé de deux protéines différentes (GABA-B1 et GABA-B2) qui sont synthétisées indépendamment par des gènes différents. À cela s'ajoute qu'il existe différentes formes de protéines GABA-B1 qui ont des propriétés différentes. Cela fait envisager que l'on pourrait trouver des molécules innovantes agissant sur différents éléments du récepteur GABA-B, avec des effets biologiques sélectifs et des effets cliniques différents. Il pourrait être ainsi possible de concevoir des molécules qui ont les effets thérapeutiques du baclofène sans en produire les effets indésirables [9]. La course est lancée.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références :

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. Ameisen O. *Le dernier verre*. Paris: Denoël; 2008.
3. Enserink M. Anonymous alcoholic bankrolls trial of controversial therapy. *Science*. 2011;332:653.
4. Pastor A, Jones DML, Currie J. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:266-8.
5. Rigal L, Alexandre-Dubroëucq C, de Beaurepaire R, Le Jeunne C, Jaury P. Abstinence and "low risk" consumption one year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among "high risk" drinkers. *Alcohol & Alcoholism*. 2012;47(4):439-42.
6. de Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry*. 2012;3:103.
7. de Beaurepaire R, Servan-Schreiber C. Vérités et mensonges sur le baclofène. Paris: Albin-Michel; 2013.
8. Birkmayer W, Danielczyk W, Weiler G. On the objectivization of the myotonolitic effect of an aminobutyric acid derivative (Ciba 34647-Ba). *Wien med Wochenschr*. 1967;117:7-9.
9. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol Rev*. 2004;84:835-67.

Baclofène : un médicament qui « guérit » l'alcoolisme ?

- ▶ Le baclofène apparaît ainsi comme une molécule révolutionnaire dans le traitement de l'alcoolisme, et peut-être aussi dans d'autres addictions.
- ▶ Le message est simple : l'alcoolisme est une maladie grave qui détruit des personnes et des familles, et tout médecin digne de ce nom a le devoir de proposer un traitement par le baclofène aux malades si les traitements habituels ont échoué.