

Recherche & Alcoologie

N° 41 – Juillet 2011

Editorial

A propos du baclofène...

Le baclofène déchaîne les passions. Des passions à la hauteur d'une double promesse : "guérir" de l'alcoolisme, ce qui reste aujourd'hui un formidable défi, et même "reboire un peu", ce qui paraît inconcevable.

Rarement un médicament, que rien ne prédestinait à soigner l'addiction, a été autant médiatisé, discuté et débattu. Avec, d'une part, trop peu d'études cliniques contrôlées qui, jusqu'à présent, ne permettent pas d'identifier le baclofène comme étant une molécule d'efficacité réellement supérieure aux autres traitements, et, d'autre part, des témoignages et des observations de cas qui conduisent ses partisans à affirmer le contraire.

La dépendance alcoolique est un problème majeur que nous ne savons pas soigner comme il le faudrait. Il est donc important et urgent de répondre à toutes les interrogations que soulève le baclofène. Seules de nouvelles études cliniques contrôlées, selon des modalités scientifiquement irréprochables, devraient permettre de progresser sur ce point. Elles sont désormais financées et programmées, et il faut s'en féliciter.

Mais il est aussi important de rappeler que les problèmes d'addiction sont liés à des parcours de vie, et que les avancées pharmacologiques ne pourront sans doute jamais aboutir à un traitement qui soit efficace pour tous les patients. La prise en charge psychothérapeutique personnalisée est et restera une composante clé dans le traitement de la maladie alcoolique.

Michel Hamon
Neuropharmacologue
Vice-président du comité scientifique de l'Ireb

38^e MATINÉE SCIENTIFIQUE

Baclofène : pour ou contre ?

La 38^e Matinée de l'Institut de Recherches Scientifiques sur les Boissons (IREB) a été consacrée au baclofène. Introduit comme un sujet de grande actualité par Michel Hamon, vice-président du comité scientifique de l'Ireb, le baclofène a été successivement analysé dans ses mécanismes neuronaux par Jean-Pol Tassin, neurobiologiste et directeur de recherche à l'Inserm, et dans ses applications cliniques par Philip Gorwood, membre du comité scientifique de l'Ireb et praticien hospitalier. Plusieurs témoignages de cliniciens¹ et de patients sont venus compléter cette Matinée.

Professeur de neuropharmacologie à l'Université Pierre et Marie Curie, Michel Hamon propose un bref historique de la molécule. Développé à la fin des années soixante pour ses effets puissamment sédatifs, anxiolytiques et myorelaxants, le baclofène a été tout d'abord utilisé pour réduire les contractions musculaires involontaires (spasticité) chez les patients paraplégiques. C'est plus tardivement que ses propriétés anti-addictives, notamment vis-à-vis de l'alcool, ont été mises en lumière dans un modèle animal. L'expérience personnelle

1. L'Ireb remercie particulièrement le professeur Michel Detilleux, le docteur Renaud de Beurepaire et le docteur Philippe Batel pour leurs interventions et témoignages durant cette Matinée.

et le livre d'Olivier Ameisen² ont révélé auprès d'un large public la capacité de la molécule à réduire l'appétence à l'alcool. Ce cardiologue devenu alcoolodépendant s'est lui-même traité avec succès au baclofène, mais à des doses très élevées pouvant induire des effets secondaires. Le débat scientifique actuel tente donc de faire la part entre les bénéfices et les risques liés à la prise de baclofène.

Pour présenter les données précliniques sur le baclofène, Jean-Pol Tassin a tout d'abord montré la complexité des processus de neurotransmission et de neuromodulation du GABA, le principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central. Il rappelle aussi qu'une molécule prise de manière orale va intervenir sur tous les récepteurs, tous les neurones et toutes les structures, d'où la difficulté à bien comprendre les différentes actions qu'elle induit.

▣ Un effet systématique de diminution de la libération de dopamine

Agoniste du récepteur GABA_B, l'une des actions systématiquement observée du baclofène consiste à limiter la libération de dopamine dans les structures du cerveau qui composent le circuit de récompense. Cette action a pour effet de diminuer d'une manière générale l'appétit et la motivation (pour un produit par exemple).

En empêchant les "bursts", c'est-à-dire les pics d'activité dopaminergique, le baclofène va donc réduire l'envie du produit. Cette propriété a été constatée dans de nombreuses études et pour différents produits : cocaïne, amphétamine, éthanol et même nicotine. La prise de baclofène diminue par exemple l'auto-administration chez l'animal en même temps qu'il abaisse le nombre de rechutes.

▣ Des effets secondaires dans le modèle animal

A des doses élevées, on a constaté que le baclofène induisait chez l'animal une baisse de motivation pour la nourriture. En tant qu'agoniste du récepteur GABA_B, la molécule a aussi des effets négatifs sur un certain nombre de performances, comme la mémoire de travail et l'apprentissage spatial.

Pour réduire ces effets secondaires, on a eu recours à des modulateurs qui n'interviennent que lorsque les neurones GABAergiques fonctionnent correctement ; cette approche a donné quelques résultats sans toutefois annuler les effets secondaires constatés.

Pour Jean-Pol Tassin, l'action du baclofène sur la dopamine est indiscutable et permet de mieux supporter le manque. Mais cela ne signifie pas nécessairement une action sur l'addiction elle-même. Celle-ci est en effet plutôt déterminée par le découplage de deux systèmes en amont de la dopamine (la noradrénaline et la sérotonine) sur lesquels l'action du baclofène n'a encore été que très peu étudiée.

▣ Une série d'essais cliniques contradictoires

Philip Gorwood, psychiatre à la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME) à l'hôpital Sainte-Anne (Paris), montre que la médiatisation récente du baclofène a entraîné une augmentation sensible des ventes (de 80 millions de comprimés environ en 2007 à près de 120 millions aujourd'hui). La posologie moyenne laisse penser que cette augmentation est surtout liée au traitement de l'alcoolodépendance et les chiffres indiquent qu'il ne s'agit pas d'un phénomène local ou isolé.

Plusieurs essais cliniques ont été conduits avec le baclofène. Le premier et le plus célèbre est paru dans le *Lancet* en 2000 et a lancé l'intérêt

pour la molécule. Il montrait un effet majeur sur l'appétence à l'alcool, l'envie d'alcool et les rechutes alcooliques. Mais ce travail a été suivi par plusieurs autres essais, moins concluants.

▣ Du pour et du contre

Des séries de patients ont été aussi étudiées par des cliniciens, dont celle du docteur Renaud de Beaurepaire sur près de 200 patients, et qui montre un effet optimal se maintenant jusqu'à un an. De nouveaux projets d'études cliniques sont en outre annoncés avec le but d'apporter des données scientifiques validées sur le baclofène.

La Société Française d'Alcoologie (SFA), dans sa synthèse "Baclofène et alcool" publiée le 20 décembre 2010, considère le baclofène comme un traitement de deuxième ou troisième ligne, compte-tenu des incertitudes qui demeurent sur son utilisation pratique.

Les données de pharmacovigilance signalent une cinquantaine de cas notifiés, dont 25 % sont dus à l'association avec l'alcool. L'abaissement du seuil épiléptogène lié à des prises de baclofène excédant 120 mg/jour doit être particulièrement surveillé. Autre sujet à surveiller, le lien entre baclofène et tentative de suicide observé dans les Centres antipoison.

Pour Philip Gorwood, "le baclofène a pour lui un solide rationnel pharmacologique, une excellente image (effet d'attente) auprès des patients et plusieurs cas de baisse de l'appétence ressentie". Il remarque également que "le baclofène a contre lui une utilisation qui n'est pas aussi anodine qu'attendue (effets indésirables et sécurité d'emploi), des études rigoureuses globalement défavorables (jusqu'à ce jour) et un positionnement périlleux (reprise automatique de la maîtrise de sa consommation)".

2. "Le dernier verre", Olivier Ameisen, 2008 (Denoël)

Les jeunes et la fête : la régulation par le regard de l'autre et la diffusion culturelle

“Plus la fête est sociale, moins il y a d’abus” explique Christophe Moreau, sociologue et animateur d’un laboratoire de sociologie qui s’intéresse particulièrement aux jeunes et à la fête. Mieux comprendre la fête pour en améliorer la gestion publique est l’un des objectifs de l’association Adrenaline qu’il a créée récemment à Rennes, une ville qui compte 60 000 étudiants sur 200 000 habitants.

A partir de l’étude du mouvement techno dans les années 90, Christophe Moreau, animateur d’une équipe de recherche (JEU-DEVI, jeunesse développement intelligents) et chercheur associé au Laboratoire de Recherche en sciences humaines et sociales (LARES) de Rennes, a observé l’importance des interactions et du regard de l’autre dans la régulation de la fête et des désirs d’ivresse (de toutes sortes).

Ses études sur les jeunes alcoolisés dans les centres urbains dans les années 2000, jusqu’aux apéros géants récents, dressent notamment un constat d’isolement d’une génération, de sa quête de place et de relations avec les autres générations.

L’équipe de Christophe Moreau s’est intéressée aux soirées étudiantes en appartement en remarquant que ces lieux privés festifs n’étaient pas, contrairement à ce que l’on pourrait attendre, exempts de régulation des comportements de consommations, notamment par la relation à l’autre. Celle-ci agit comme un facteur de protection contre les comportements pathogènes, avec l’alcool ou d’autres produits. L’autre pouvant dans ce cas être le voisin, la jeune femme (connue pour être un facteur de régulation) mais aussi un autre symbolique du jeune adulte qui commence à se projeter dans le monde social.

Autre observation, les émotions pendant la fête sont canalisées par la diffusion culturelle, c’est-à-dire la musique et la danse. Ainsi, la capacité à poser l’autre et la diffusion culturelle apparaissent-elles comme deux facteurs de protection contre les comportements pathogènes. Dans ces contextes, 95 % des participants maîtrisent leur consommation. Les 2 à 5 % qui restent dans des comportements pathogènes présentent des profils “casse cou” avec des histoires personnelles souvent marquées par des ruptures sociales ou familiales.

Créateur de l’association Adrenaline, pour une meilleure gestion publique de la fête, l’équipe de

Christophe Moreau tente de faire partager son expérience, de rapprocher acteurs publics et privés, et de développer de nouvelles expérimentations. L’association essaie de modifier la perception de la fête (étudiante par exemple) comme “maladie sociale” alors qu’elle est avant tout créatrice de relations sociales ; la tendance à “*pathologiser*” la fête et la réduire à l’alcool, et notamment l’alcool pathogène, lui paraît une voie sans issue.

Dans cet esprit, en 2010, Christophe Moreau et son équipe ont interrogé un échantillon de plus de 900 jeunes. Pour 80 à 90 % de son échantillon, la fête “permet de rester soi” et de renforcer sa vie sociale, comme en témoignent les photos de la soirée publiées sur Facebook et le maintien de la relation avec de nouveaux amis. Une minorité, plutôt des jeunes hommes, utilise en revanche la fête comme un oubli de soi, un oubli du temps, une parenthèse du temps social. Ces résultats confirment les observations précédentes des soirées en appartement et dans des espaces festifs.

Pour Christophe Moreau, “*plus la fête est sociale, moins il y a de consommations abusives*”. Le tryptique d’une fête réussie, c’est en premier les amis, puis la musique et la danse et enfin l’ivresse, l’alcool étant utilisé comme un produit désinhibant permettant d’aller vers l’autre mais dont l’excès est proscrit en ce qu’il ne permet plus de séduire et “casse” la relation.

En termes de gestion publique de la fête, Christophe Moreau a été consulté par les ministères de la santé et de la jeunesse et des sports et par des collectivités locales sur le phénomène des apéros géants. Il a notamment recommandé de ne pas aborder la fête sous le seul angle sécuritaire ou de la santé mais aussi et surtout sous l’angle culturel, social et éducatif.

Il rejoint Véronique Nahoum-Grappe pour dire que l’alcool, et notamment l’excès dans les rassemblements de jeunes, remplit un vide culturel et sert à lutter contre la crainte de l’ennui. L’enjeu pour lui est de travailler sur le contenu culturel des événements et l’aménagement des espaces pour faciliter la relation.

Les recherches de Christophe Moreau et son équipe subventionnées par l’Ireb peuvent être consultées dans les Cahiers de l’Ireb, disponibles en ligne sur le site www.ireb.com

Brèves

L'Ireb publie son premier rapport d'activité

L'Institut vient de publier son premier rapport d'activité. Il présente notamment l'ensemble des travaux et équipes de recherche subventionnées par l'Ireb, une synthèse du colloque de l'Institut ainsi que des différentes manifestations scientifiques de l'année. Ce premier rapport d'activité est aussi l'occasion de présenter les membres du comité scientifique, la charte éthique de l'Ireb et son centre de documentation dont la base de données compte aujourd'hui plus de 27 000 articles scientifiques résumés et indexés par mot-clé. Le rapport d'activité de l'Ireb est accessible en ligne sur le site www.ireb.com. Il est aussi disponible sur demande, dans la limite des réserves disponibles au (0)1 48 74 82 19, ou par courriel adressé à ireb@ireb.com.



Recherche & Alcoologie

La lettre d'information de l'Ireb est publiée par l'Institut de recherches scientifiques sur les boissons

Directeur de la publication : Christian Lafage
Réalisation : GM conseil / 62 Avenue
19, avenue Trudaine - 75009 Paris
Tél. : +33 (0)1 48 74 82 19
Fax : +33 (0)1 48 78 17 56
e.mail : ireb@ireb.com

Base documentaire de l'Ireb consultable sur Internet : www.ireb.com

ENTRETIEN avec Bruno Gonzalez, chercheur Inserm (EA4309)

De nouveaux résultats sur le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF)

De nombreuses études ont montré les effets délétères de l'alcool sur le développement cérébral du fœtus et du nouveau-né. Elles se sont le plus souvent focalisées sur les cellules nerveuses. A l'université de Rouen, le Laboratoire "NeoVasc", Endothelium Microvasculaire et Lésions Cérébrales du Nouveau-né, auquel appartient Bruno Gonzalez, travaille sur l'hypothèse d'une composante vasculaire à l'origine du SAF.

R&A : Qu'est-ce qui a motivé vos recherches sur le SAF ?

La thématique de notre laboratoire porte sur les lésions cérébrales du nouveau-né. Nous travaillons en étroite collaboration avec le Service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation du professeur Stéphane Marret au CHU de Rouen. Ces lésions sont assez fréquentes puisqu'elles concernent aujourd'hui plus de 2 enfants sur 1 000 naissances, avec des handicaps souvent à vie. Parmi les facteurs de risques, il y a bien sûr la prématurité mais aussi l'exposition fœtale aux toxiques, notamment l'alcool.

L'exposition à l'alcool pendant la grossesse augmente le risque de lésions cérébrales de deux manières : elle affecte la croissance et accroît ainsi le risque de prématurité et elle a des effets directs sur le développement cérébral.

R&A : Pourquoi avoir orienté vos recherches sur le système vasculaire ?

Notre hypothèse procède de plusieurs arguments. En premier lieu, nous savons que l'angiogenèse (la construction des vaisseaux) et la neurogenèse (la fabrication des cellules nerveuses) se déroulent en même temps. Et l'angiogenèse joue un rôle important dans le développement cérébral puisque la circulation sanguine apporte oxygène et nutriments aux neurones. Deuxième argument, on connaît les effets vasculaires de l'alcool sur le cerveau adulte et des modèles animaux montrent que l'alcool perturbe la vasculogenèse et la cicatrisation. Enfin, les effets de l'alcool sur le placenta ont été récemment démontrés et, parmi ces effets, on note une modification importante de la vascularisation.

Notre objectif est donc de savoir ce qui se passe au niveau de la mise en place du système vasculaire cérébral en cas d'exposition à l'alcool, ce qui est en outre une voie de recherche très peu explorée aujourd'hui.

R&A : Quels résultats pouvez-vous présenter à ce stade de vos recherches ?

Chez le souriceau, nous montrons une désorganisation très nette du réseau micro-vasculaire au niveau du cortex cérébral. L'alcool agit notam-

ment sur l'expression de certains récepteurs du VEGF, qui jouent un rôle important dans la mise en place du système vasculaire cérébral.

Parallèlement, des travaux histologiques conduits en partenariat avec le CHU de Rouen et le professeur Marcorelles du service d'anatomo-pathologie au CHU de Brest révèlent une désorganisation progressive du système vasculaire chez les fœtus les plus âgés, c'est-à-dire les plus longuement exposés à l'alcool *in utero*. L'ensemble de ces résultats vient démontrer que l'alcool n'a pas seulement un effet sur les cellules nerveuses du fœtus mais aussi sur les cellules vasculaires.

R&A : Quelles conclusions peut-on en tirer ?

Il faut être très prudent à ce stade, mais on peut se demander si les atteintes neuronales décrites dans le SAF ne sont pas, au moins pour partie, une conséquence de cette désorganisation vasculaire. Sous l'effet de l'alcool, les vaisseaux poussent mal et perturbent les apports nutritifs aux neurones.

R&A : Ces hypothèses sont-elles susceptibles d'ouvrir une voie thérapeutique ?

Oui, dans la mesure où de nombreuses alcoolisations prénatales ne sont pas diagnostiquées aujourd'hui alors qu'elles sont susceptibles d'induire des troubles sérieux (de l'attention, du comportement, etc.). La possibilité de disposer de bio-marqueurs circulants ou au niveau du placenta permettrait de repérer des dérèglements indiquant des anomalies potentielles au niveau cérébral. Cela permettrait d'une part d'améliorer la prise en charge des enfants concernés, d'autre part, d'espérer une action thérapeutique s'appuyant sur la plasticité neuronale dans les premières années de la vie.

Les recherches du "NeoVasc", Endothelium Microvasculaire et Lésions Cérébrales du Nouveau-né subventionnées par l'Ireb sont rapportées dans les Cahiers de l'Ireb n°19 et n°20 consultables en ligne sur le site www.ireb.com.