



Alcoolisme : l'histoire n'est pas finie...

Editorial

A. Hadengue
P. Gache

Six milliards et demi de coût social. Huit milliards de bénéfice économique. L'alcool pèse lourd dans l'économie et sur notre santé. Rien de nouveau.

Moins classique, la reconnaissance que l'alcool est devenu le premier facteur de maladie dans les pays en développement lorsqu'ils ont surmonté la malnutrition.

Tenace, le préjugé que l'alcoolisme «maladie auto-infligée» ne justifie pas la mise en œuvre des mêmes moyens de santé et outils de recherche que d'autres maladies somatiques ou psychiques.

«... l'alcool est devenu le premier facteur de maladie dans les pays en développement lorsqu'ils ont surmonté la malnutrition ...»

Mais la science avance, singulièrement en génétique et en neurobiologie, et grâce à cela, notre compréhension de l'alcoolisme et de sa prise en charge.

Génétique. Après des années de croyance en une transmission exclusivement sociale, le caractère génétique du risque de dépendance à l'alcool n'est plus contestable. Pas moins de onze polymorphismes génétiques sont significativement associés au risque d'alcoolisme (*Online mendelian inheritance in man*, le 26 juin 2008). Ces gènes concernent surtout les voies du métabolisme de l'alcool (ADH et ALDH), de la dopamine (CRD2), de la sérotonine (SLC6A4), et du GABA-A.

Neurobiologie. A côté de la dopamine, de la sérotonine et du «circuit de récompense» par les endorphines dont l'implication est admise depuis plusieurs années, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), voit son rôle dans la genèse de la dépendance et du *craving* mieux cerné. Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central des mammifères et on a démontré un lien entre les sous-types de récepteurs GABA et la dépendance à l'alcool. Ainsi, la «motivation à boire», ce «craving» qui précipite les alcooliques dans la rechute a un substrat neurobiologique de mieux en mieux identifié. La maladie alcoolique se conçoit comme un conditionnement organique du neurone. Non plus comme un manque de «volonté», une tare ou encore une punition. La perspective des traitements de l'alcoolisme s'en trouve bouleversée.

Le baclofène. Un puissant agoniste GABA-B capable, selon la dose administrée, de réduire, voire de supprimer l'appétence pour l'alcool des animaux dépendants, trouve sa place dans le traitement de l'alcoolisme.

Utilisé pour la première fois en 1993 par Krupitsky et coll., chez des patients alcooliques, le baclofène se montre supérieur au placebo pour réduire l'anxiété et la dépression. En 2000, Addolorato et coll. rapportent l'utilisation de baclofène, 30 mg/j pendant quatre semaines chez dix patients alcoolodépendants avec un effet significatif sur la consommation d'alcool et une réduction du *craving*. Deux ans plus tard, les mêmes auteurs incluent 39 patients alcooliques dans un essai randomisé comparant le baclofène à un placebo. Soixante-dix pour cent des patients sous baclofène restent abstinents pendant les trois mois de suivi contre 21% des patients sous placebo.

Articles publiés
sous la direction du professeur



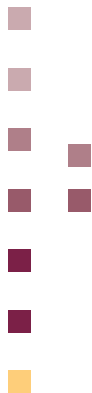
François Spertini

Médecin-chef
Service d'immunologie et allergie
CHUV, Lausanne

et du docteur

Pascal Gache

Unité d'alcoologie
HUG, Genève



«... On a pensé et cru que le traitement de l'alcoolisme ne passait que par les approches psychosociales. Alors que génétique et neurobiologie ouvrent de nouveaux horizons ...»

Mais rien n'avait été fait chez les alcooliques atteints de cirrhose. Addolorato et coll. ont publié le premier essai contrôlé randomisé avec baclofène chez 84 patients atteints de cirrhose et de dépendance à l'alcool. La moitié a reçu du baclofène 30 mg/j pendant trois mois, l'autre moitié un placebo. Après trois mois, trente patients (71%) sous baclofène étaient encore abstinents et seulement douze (29%) dans le groupe placebo.¹ La

durée d'abstinence cumulée était deux fois plus élevée chez les patients traités par baclofène.

Ce premier essai chez les patients présentant une cirrhose alcoolique, une population généralement exclue de ces essais, est certainement une étape importante. Restent encore plusieurs inconnues avant une recommandation plus large de ce traitement : quelle dose, quelle durée de traitement, quelle tolérance ?

La somnolence ou la fatigue ont été les principaux effets indésirables dans le groupe baclofène. Mais une augmentation progressive de la posologie, comme savent le faire les neurologues pour leurs patients spastiques, permettrait d'atténuer grandement cette sensation de somnolence ou de fatigue.

Tout n'est pas écrit sur le baclofène. Trois cas cliniques suggèrent que de très hautes doses de baclofène (jusqu'à 3 mg/kg) sont bien tolérées et suppriment de façon prolongée le *craving*.

Tout n'est pas écrit sur la neurobiologie appliquée aux traitements de la dépendance à l'alcool. Un article dans *Science* (mars 2008) identifie un récepteur à la neurokinine comme une cible nouvelle.² Chez le rat puis chez l'homme (dans le même article !), l'antagoniste de ce récepteur supprime le *craving* et améliore nettement le bien-être des patients inclus.

On a pensé et cru que le traitement de l'alcoolisme ne passait que par les approches psychosociales. Alors que génétique et neurobiologie ouvrent de nouveaux horizons, la réponse thérapeutique à l'alcoolisme sera demain sans doute une synthèse... L'histoire n'est pas finie... ■

Bibliographie

¹ Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, 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* 2007;370:1915-22.

² George DT, Gilman J, Hersh J, et al. Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy for alcoholism. *Science* 2008;319:1536-9.