

Un alcoolique anonyme finance un essai clinique d'un traitement controversé

AMSTERDAM - Cela fait 6 ans que le cardiologue français Olivier Ameisen essaye de persuader les chercheurs en addictologie de lancer un important essai clinique de ce qu'il affirme être un traitement sûr et particulièrement efficace de l'alcoolisme : de hautes doses d'un myorelaxant prescrit depuis des décennies appelé baclofène.

L'argument principal d'Ameisen : son propre cas. Il fut un temps où il pouvait descendre une bouteille de Scotch par jour. Dans son best-seller paru en 2008, «Le dernier verre» (NDLR : «The end of my addiction» en Anglais), le cardiologue décrit comment le baclofène a brisé sa dépendance et sauvé sa vie.

Aujourd'hui, Ameisen pourrait enfin obtenir l'essai qu'il réclame. Dans un geste de remerciement envers Ameisen, un donateur hollandais a offert à l'Université d'Amsterdam un montant de 500 000 Euros afin de réaliser un essai clinique randomisé rigoureux médicament-contre-placebo. Cette étude sera menée par Reinout Wiers, un psychopathologiste et chercheur sur l'addiction. Le nom du donateur philanthrope est tenu secret, mais Olivier Ameisen qui l'a rencontré lors d'un cours, indique que cet homme était un « alcoolique au bout du rouleau » jusqu'à ce qu'il offre à son médecin généraliste un exemplaire du livre d'Ameisen et reçoive du baclofène.

Cet essai pourrait mettre fin à ce que Markus Heilig, directeur clinique de l'Institut National sur l'Abus d'Alcool et l'Alcoolisme appelle «une controverse bas de gamme». Le plaidoyer d'Ameisen pour le baclofène - qui mime l'action d'un neurotransmetteur appelé acide gamma-hydroxy butyrique (GABA) dans le cerveau - a généré beaucoup de publicité, de sorte qu'un nombre croissant de patients exigent une ordonnance de leurs médecins traitants. Mais la preuve irréfutable de son efficacité fait encore défaut. Une poignée d'essais ont débouché sur des résultats contradictoires, tous étaient limités en nombre de patients et utilisaient des doses de baclofène très inférieures à celles recommandées par Ameisen. Le don anonyme est « une opportunité fantastique » déclare le chercheur en alcoologie Giovanni Addolorato de l'Université Catholique de Rome.

Cardiologue renommé travaillant à Manhattan, Ameisen vit sa vie et sa carrière basculer dans les années 90 quand ses excès de boisson le conduisaient souvent aux urgences. Hautement motivé pour mettre un terme à sa dépendance, il a essayé toutes sortes de traitements, a participé à des milliers de réunions des « Alcooliques Anonymes », et a suivi des cures de désintoxication. Pourtant, il rechutait toujours. Un jour, il lut un article sur le baclofène, un médicament qui, dans les modèles animaux d'alcoolisme, semblait supprimer le craving.

Il conçut un protocole dans lequel il s'administra des doses croissantes de baclofène. A 270 milligrammes par jour, dans un rare cas clinique rédigé à la première personne et publié en 2005 par la revue « *Alcohol and Alcoholism* », il écrivit, « pour la première fois dans ma vie alcoolique, je n'éprouvais aucun craving ni même désir pour l'alcool. » Il prend encore de faibles doses de baclofène au quotidien pour maintenir le contrôle de son anxiété et n'a pas bu un verre depuis 2003.

Les scientifiques pensent que le GABA pourrait jouer un rôle dans l'addiction,

Ameisen dit que c'est le dosage qui est crucial. Une autre étude du groupe d'Addolorato, publiée en avril, montre que les patients qui prennent 60 milligrammes par jour ont de meilleurs résultats suggérant donc que 30 milligrammes est au dessous de la dose optimale. Ameisen dit qu'à la fois 30 et 60 milligrammes sont des doses « ridiculement basses ». Il dit : « les neurologues qui utilisent ce myorelaxant pour traiter des spasmes ont traité leurs patients depuis longtemps avec des doses allant jusqu'à 300 milligrammes par jour, sans effets secondaires sévères, à part de la somnolence.

Mais d'autres scientifiques disent qu'il est prudent d'être circonspect avec un médicament dont les effets secondaires n'ont pas été étudiés de façon systématique. La limite de la *Food and Drug Administration* américaine pour le traitement de la spasticité est de 80 milligrammes. L'essai d'Amsterdam va augmenter la dose en surveillant soigneusement les patients, dit Wiers ; les chercheurs pourraient mettre le plafond à 150 ou 200 milligrammes. D'autres disent que c'est trop élevé. Garbutt a proposé un nouvel essai qui irait jusqu'à 90 milligrammes par jour, ce qui est « déjà assez agressif », dit-il. Addolorato indique qu'il n'ira pas au delà de 100 milligrammes.

Ameisen est frustré par la lenteur de la recherche, mais son zèle à convaincre le monde agace certains. « Quand les gens connaissent toutes les réponses avant d'avoir les résultats, ce n'est généralement pas la peine de les écouter » dit Heilig. Et la façon d'Ameisen d'appréhender les sceptiques - dans ses interviews avec *Science*, il a décrit plusieurs scientifiques comme « stupides » - ne lui a pas valu que des amis. Ameisen, qui est conseiller pour l'essai d'Amsterdam, dit qu'il est déjà déçu par la communication avec l'équipe de Wiers. Cela pourrait être en raison des longs e-mails qu'il lui envoie au quotidien, rétorque Wiers.

Pourtant, même ceux qui sont sceptiques au sujet du baclofène, comme Heilig, applaudissent le nouvel essai parce qu'il pourrait apporter quelques réponses aux médecins et aux patients. L'essai visera à enrôler au moins 200 patients diagnostiqués comme alcooliques, dit Wiers, et visera aussi à établir si le médicament est plus efficace chez des personnes souffrant également de troubles anxieux, comme certains études le suggèrent. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle aidera à établir si le médicament affecte les circuits cérébraux impliqués dans l'anxiété.

Wiers est « un investigateur très respecté dans le domaine de l'alcool-dépendance » dit Lorenzo Leggio, du Centre d'Etudes sur l'Alcool et l'Addiction de Brown University. « Je suis sûr que cela sera un très bon essai ». **Martin Enserink**



La Preuve du craving
Dans un livre décrivant sa guérison (ci-contre), Olivier Ameisen a exhorté les scientifiques à réaliser des essais cliniques sur le baclofène.

« The End of my Addiction » est le titre Anglais du livre « Le Denier Verre », Denoël, 2008 (NDLR).

et un autre médicament proposé pour l'alcoolisme, le topiramate, cible également le récepteur GABA (*Science*, 11 avril 2008, p. 168). Les cas anecdotiques de guérisons miraculeuses sous baclofène s'étendent au-delà de l'addiction à l'alcool à des patients qui ont des problèmes de cocaïne et à d'autres drogues. Les rares essais randomisés contrôlés - le gold standard en médecine - ont cependant montré des résultats contradictoires.

Dans une étude portant sur 84 gros buveurs présentant des lésions hépatiques publiée dans *The Lancet* en 2007, Addolorato a montré que 30 milligrammes de baclofène par jour aidait 71% des patients à s'abstenir de boire, contre 29% de ceux sous placebo. Mais dans une étude de 2010 à la même dose sur 80 patients diagnostiqués alcooliques par James Garbutt de l'Université de Caroline du Nord, Chapel Hill, le baclofène ne surpassa pas les placebos.