

Traitement neurochimique de la maladie alcoolique?

Les nouvelles
de ce numéro
ont été préparées par :
Bernard Rueff
Axel Kahn
Jean-Claude Dreyfus

Parmi les nombreux facteurs qui amènent certaines personnes à boire de l'alcool d'une façon incontrôlable après un sevrage, on peut supposer une appétence particulièrement forte pour les boissons alcoolisées. On connaît actuellement peu de chose sur la base moléculaire des comportements déviants. On a proposé que la quantité d'alcool volontairement bue par des rats serait sous la dépendance du flux d'ion chlore dans les canaux membranaires post-synaptiques, lui-même contrôlé par des médiateurs induits par des substances telles que l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) venues se fixer sur des récepteurs jouxtant les canaux. Des médicaments tels que les benzodiazépines et les barbituriques se fixeraient sur des récepteurs voisins et cela expliquerait d'une part, l'effet bénéfique des benzodiazépines pour prévenir les symptômes de sevrage alcoolique et d'autre part, la similitude entre la pharmacodépendance observée avec l'alcool, les benzodiazépines et les barbituriques. F. Boismare, *et al* ont supposé que des molécules qui auraient la propriété de renforcer l'action des récepteurs de GABA diminueraient l'appétence pour l'alcool. Ils ont testé un acide aminé, l'homotaurine et des dérivés voisins acétylés, liés au Na ou au Ca, sur des rats devenus amateurs d'alcool et ont montré que l'acétyl homotaurine de Ca (CaAOTA) diminuait significativement l'absorption volontaire d'alcool [1]. Cette molécule a été testée chez des alcooliques dans une étude prospective en double insu [2]. 85 alcooliques sévères, retenus sur des critères cliniques convaincants (consommation d'alcool quotidienne égale ou supérieure à 200 g, signes de sevrage, échec à deux reprises des tentatives d'abstinence) et des critères biologiques moins convaincants (gamma GT et VGM) ont reçu pendant trois mois, soit la molécule à la dose de 250 mg/10 kg/j, soit un placebo. Les traitements associés ont été le méprobamate (800 à 1 200 mg/j) pendant le premier mois; les autres traitements usuels (psychothérapie, sulfate de magnésie, relaxation, etc.) ont été exclus. 62 des 85 personnes introduites dans l'étude ont suivi le traitement correctement. Il n'y a pas de biais évident dans les 15 cas exclus (9 malades traités et 6 malades recevant un placebo). L'incidence des rechutes (13/33 pour les « traités »; 25/37 pour les « placebos ») montre un bénéfice réel ($p < 0,02$) dans le groupe traité. Les quelques effets secondaires relevés dans les deux groupes (impuissance sexuelle, douleurs abdominales) sont trop peu nombreux pour qu'on puisse séparer un éventuel effet nocif du médicament d'un événement propre à l'histoire naturelle de la maladie.

Si ces résultats étaient confirmés par ceux d'une nouvelle étude multicentrique en cours, 1985 serait une date à marquer d'une pierre blanche dans l'histoire du traitement de la maladie alcoolique. Il est vrai qu'il resterait — comme toujours — beaucoup de questions. Par exemple : l'inappétence pour l'alcool et l'abstinence qu'elle permet d'obtenir persistent-elles après l'arrêt d'un traitement de 3 mois? Sinon, faudra-t-il prolonger le traitement? L'efficacité sera-t-elle prolongée? Les effets secondaires, par leur fréquence ou leur sévérité, ne l'emporteront-ils pas sur les bénéfices réels d'une abstinence prolongée? L'observance au long cours sera-t-elle satisfaisante? (on sait que près de 50 % des malades chroniques ne suivent pas correctement leur traitement [3]). Enfin, quelles sont les raisons des échecs observés à court terme (11/33) et, une fois l'abstinence complète (et définitive?) obtenue, quels seront les réels bénéfices somatiques, psychologiques et sociaux et les éventuels inconvénients?

B. R.

1. Boismare F, Daoust M, Moore N, *et al*. A homotaurine derivative reduces the voluntary intake of ethanol by rats: are cerebral GABA receptors involved? *Pharm Biochem Behav* 1984; 21: 787-9.

2. Lhuinre JP, Daoust M, Moore ND *et al*. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. *Lancet* 1985; i: 1014-6.

3. Hoeni B. Vous avez dit « observance »? *Bordeaux Médical* 1984, 17: 777-8.