

## Oxybate de sodium (acide gamma-hydroxybutyrique ou GHB) et alcool

F. PAILLE et le groupe de travail sur les médicaments de la SFA  
(10/02/2012)

L'oxybate de sodium, synthétisé il y a plus de quarante ans est un composé endogène, métabolite du GABA.

D'abord développé comme dépresseur du SNC et utilisé comme adjuvant anesthésique dans des interventions mineures, il est commercialisé dans de nombreux pays dans le traitement de la narcolepsie-cataplexie.

Mais il est aussi commercialisé en Italie (depuis 1991) et en Autriche (depuis 1999) dans le traitement de l'alcool-dépendance (prévention du syndrome de sevrage et maintien de l'abstinence) sous le nom d'Alcover, en solution liquide.

### **Caractéristiques biochimiques**

L'acide gamma-hydroxybutyrique est une courte chaîne d'acides gras dérivée du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC.

Le GHB peut être administré par voie orale ou intraveineuse.

Par voie orale, l'absorption digestive est rapide. Le pic plasmatique est atteint en 30 à 60 minutes. Le métabolisme hépatique est presque complet (moins de 5 % de GHB est excrété sous forme inchangée dans les urines) avec un effet de premier passage hépatique important. De ce fait, la biodisponibilité absolue du GHB est d'environ 30 %.

Il ne semble pas provoquer d'effet inducteur ou inhibiteur métabolique.

Il ne se fixe pas de manière significative aux protéines circulantes.

La demi-vie est très courte, 20 à 30 minutes.

Le délai et la durée d'action sont donc courts.

Il n'a pas été observé de modifications pharmacocinétiques significatives chez les patients alcool-dépendants sans insuffisance hépatique.

Ferrara SD, Zotti S, Tedeschi L et al. Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. Br J Clin Pharmacol 1992; 34: 231-235.

En cas de cirrhose, la  $\frac{1}{2}$  vie est augmentée, surtout s'il existe une ascite (56 minutes vs 22 chez les témoins). Cette augmentation est cependant limitée et le risque d'accumulation faible moyennant d'en rester à une posologie basse avec une surveillance régulière.

Ferrara SD, Tedeschi L, Frison G et al. Effect of moderate or severe liver disease dysfunction on the pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid. Eur J Clin Pharmacol 1996; 50: 305-310.

Du point de vue du mécanisme d'action, l'oxybate de sodium semble d'abord agir sur le récepteur GABA-B. Il a également un récepteur propre qui a de nombreuses homologues fonctionnelles avec le récepteur GABA-B. Il semble aussi moduler directement ou indirectement l'activité d'autres neurotransmetteurs, notamment celle des systèmes sérotoninergique et dopaminergique cérébraux.

## **Oxybate de sodium et alcool**

### **1. Prévention du syndrome de sevrage**

Le GHB a été testé dans ce cadre du fait de son profil pharmaco-dynamique.

**Chez l'animal** rendu alcool-dépendant, il est capable de supprimer le syndrome de sevrage.

Les premières **études expérimentales** datent de la fin des années 70 et ont mis en évidence l'efficacité de molécules voisines dans le traitement du syndrome de sevrage chez des rats rendus dépendants de l'alcool.

Majchrowicz E, Hunt WA, Piantadosi C. Suppression by 1,3 butanediol of the ethanol withdrawal syndrome in rats. Science 1976 ; 194 : 1181-1182

Derr RF, Draves K, Derre M. Suppression of an ethanol withdrawal syndrome in rats by butyrate, lactate and beta-hydroxybutyrate. Life Sci 1983; 32: 2551-2554.

Derr RF, Derr M. Suppression of an ethanol withdrawal syndrome in rats by 3-hydroxybutyrate. Life Sci 1985; 36: 763-767.

Fadda F. et al ont ainsi confirmé que le GHB supprimait les signes du sevrage d'alcool chez des rats rendus physiquement dépendants par des administrations intragastriques d'éthanol : le GHB à la dose de 0,25, 0,50 et 1 g/kg, administré huit heures après la dernière prise d'alcool a diminué de manière dose-dépendante les signes de sevrage : tremblements et crises convulsives.

Fadda F, Colombo G, Mosca E, Gessa GL. Suppression by gamma-hydroxybutyric acid of ethanol withdrawal syndrome in rats. Alcohol Alcohol 1989; 24: 447-451.

**Chez l'homme** des essais cliniques ont été conduits. Rares sont les études contrôlées en double aveugle.

**GHB versus placebo. Une seule étude contrôlée, en double aveugle.**

Elle a porté sur un petit nombre de patients alcoolo-dépendants traités soit par GHB mélangé à un sirop (11 patients), soit par le sirop seul (12 patients). A la dose de 50 mg/kg le GHB a réduit rapidement les signes du sevrage : tremblements, sueurs, nausées, dépression, anxiété, agitation, alors qu'ils augmentaient progressivement sous placebo pendant les 7 heures d'observation. Les seuls effets secondaires observés ont été des vertiges transitoires après l'administration de GHB.

Gallimberti L, Canton G, Gentile N et al. Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. Lancet 1989; 2: 787-789.

**Etudes contre produits de référence**

**GHB versus Diazépam : 3 études randomisées**

La 1<sup>ère</sup> étude a été publiée en 1995. Les patients présentant un score à l'échelle CIWA-Ar supérieur à 10 ont été randomisés en 2 groupes : GHB ou diazépam. Il s'agit d'une étude en aveugle, mais il n'est pas précisé s'il s'agit de double-aveugle. Les posologies de GHB et surtout de diazépam utilisées ne sont pas précisées. Le traitement a duré 10 jours. Les 2 traitements ont amélioré les signes de sevrage. Le problème est que les scores CIWA-Ar étaient significativement inférieurs dans le groupe GHB à l'inclusion par

rapport au groupe diazépam, alors qu'ils étaient plutôt plus élevés à J4 et J10.

L'anxiété a été mieux contrôlée par la benzodiazépine.

Ceccanti M, Attilia ML, Blum K et al. Gamma-hydroxybutyric acid vs benzodiazepines : a clinical study in chronic alcoholics. Acta Toxicol Ther 1995; XVI: 231-242.

Addolorato (1999). Etude randomisée en simple aveugle comparant le GHB au diazépam par voie orale chez 60 patients alcoolo-dépendants :

- Diazépam (30 patients) : 0,5 à 0,75 mg/kg pendant six jours, puis diminution jusqu'à J10.

- GHB (30 patients) : 50 mg/kg/j pendant dix jours.

L'échelle CIWA-Ar a été utilisée pour évaluer les signes cliniques de sevrage.

8 patients du groupe diazépam et 4 du groupe GHB sont sortis d'essai.

Les deux traitements ont été efficaces, sans différence significative sur les scores à l'échelle CIWA-Ar.

Une amélioration significativement plus importante sous GHB de l'anxiété à J4, de l'agitation et des signes dépressifs à J5 ont été observés par rapport au diazépam.

Evénements indésirables rapportés dans les deux groupes : somnolence et vertiges, rapidement régressifs.

Addolorato G, Balducci G, Capristo E et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23: 1596-1604.

Nava (2007). Etude ouverte, randomisée. 42 patients alcoolo-dépendants hospitalisés ont été randomisés en 2 groupes : GHB (21 patients - 50 mg/kg) vs diazépam (21 patients – 0,5 mg/kg). Durée du traitement : 3 semaines.

Le GHB s'est révélé supérieur au diazépam pour réduire les signes de sevrage et l'hypercortisolisme.

Nava F, Premi S, Manzato E. Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs diazepam. Am J drug Alcohol Abuse 2007; 33: 379-392.

L'étude de Moncini est la suite (avec davantage de patients) de l'étude publiée par Di Bello en 1995. Elle n'est pas contrôlée. Elle vaut seulement par le nombre de sujets inclus : 282 patients alcoolo-dépendants, hospitalisés pour sevrage et maintien d'une abstinence durable. Le GHB a été administré à des doses comprises entre 50 et 100 mg/kg/j (posologie moyenne = 88 mg/kg).

161 patients (57 %) n'ont présenté aucun signe de sevrage. Les 121 restants (42,9 %) ont présenté divers signes légers, rapidement résolutifs dans les 72 heures.

20 patients (7 %) ont présenté des événements indésirables à type de diarrhée, malaise et vomissements, rapidement régressifs.

Moncini M, Masini E, Gambassi F, Mannaioni PF. Gamma-hydroxybutyric acid and alcohol-related syndromes. *Alcohol* 2000; 20: 285-291.

Di Bello MG, Gambassi F, Mugnai L et al. Gamma-hydroxybutyric acid induced suppression and prevention of alcohol withdrawal syndrome and relief of craving in alcohol dependent patients. *Alcologia* 1995; 7: 111-118.

### **GHB versus Clomethiazole**

Une étude contrôlée, en double aveugle, a évalué l'efficacité du GHB par rapport au clomethiazole. Parmi les 98 patients inclus, 33 ont bénéficié de 1g/j de clomethiazole, 33 de 50 mg/kg/j de GHB et 32 de 100 mg/kg/j pendant 5 jours. Cette dose a été diminuée par 2 le 6<sup>ème</sup> jour. Du placebo a été prescrit les jours 7 et 8. Du fait de la différence galénique entre les 2 produits, un double placebo a été utilisé. Aucune différence d'efficacité n'a été trouvée au 2<sup>ème</sup> jour de traitement. Les jours suivants, les signes de sevrage étaient peu nombreux et toujours mineurs. L'effet secondaire le plus fréquemment retrouvé étaient les vertiges, un peu plus fréquents dans le groupe GHB haute dose que dans les 2 autres (17 patients vs 9 dans le groupe GHB50 et 7 dans le groupe clomethiazole).

Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM. Double-blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol* 2002; 37: 67-73.

## **GHB versus Oxazépam**

Une étude comparative, a priori en double aveugle, bien que les conditions de contrôle ne soient pas clairement indiquées, n'a pas montré de différence statistiquement significative entre 50 mg/kg de GHB et des doses de 80 à 120 mg/j d'oxazépam chez 42 patients traités pendant 10 jours (critère = échelle Ciwa-Ar).

Ceccanti M, Attilia ML, Ceccanti B et al. Efficacia di vari protocolli terapeutici nel trattamento della sindrome di astinenza alcolica (SAA). *Alcolologia* 1996 ; 8 suppl 2 : 72.

**Deux méta-analyses** de la collaboration Cochrane sont disponibles sur ce sujet. Elles ne portent que sur certaines des études rapportées précédemment concernant le GHB.

La 1<sup>ère</sup> (2010) conclut que le GHB à la dose de 50 mg/kg est supérieur au placebo dans le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool, mais qu'il n'y a pas assez de données portant sur des comparaisons avec les benzodiazépines et le clométhiazole.

Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapse. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (2): CD006266.

La 2<sup>ème</sup> méta-analyse conclut qu'il n'y a pas assez de preuves d'efficacité et de bonne tolérance concernant le GHB qui n'a pas mis en évidence de différences fortes par rapport au placebo, aux benzodiazépines et aux anticonvulsivants.

Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6): CD008537.

## **2. Traitement du syndrome de sevrage**

De rares études ont évalué l'efficacité du GHB chez des patients alcoolodépendant présentant un syndrome de sevrage de l'alcool.

## **GHB versus clomethiazole**

Le travail d'Elsing n'est pas en double aveugle mais il est contrôlé et a été conduit dans une unité de soins intensifs. 26 patients présentant un syndrome de sevrage sévère et diverses pathologies intercurrentes ont été traités soit par clomethiazole, forme orale liquide, à la dose de 250 mg toutes les 4 heures (12 patients) ou par GHB IV à la posologie initiale de 30 mg/kg suivie d'une dose de 15 mg/kg (14 patients). Le GHB s'est révélé significativement plus efficace dans le traitement des symptômes de sevrage que le clomethiazole.

Elsing C, Stremmel W, Grenda U, Herrmann T. Gamma-hydroxybutyric acid versus clomethiazole for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in a medical intensive care unit: an open, single-center randomized study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009; 35: 189-192.

Celle publiée par Moncini (2000), n'est pas contrôlée. 22 patients (âge moyen = 43 ans) ont été traités par GHB à des doses comprises entre 50 et 150 mg/kg (dose moyenne = 126 mg/kg).

Les signes de sevrage ont rapidement régressé, et ce dès la 1<sup>ère</sup> administration du produit. Il a été possible d'interrompre le traitement chez presque tous les patients au 6<sup>ème</sup> jour. Seuls 2 patients qui présentaient une rémission incomplète, ont été traités pendant 10 j.

Les auteurs précisent que l'utilisation du GHB dans leur unité a réduit, par rapport au traitement de référence (benzodiazépines), la mortalité du syndrome de sevrage d'alcool et diminué la durée de séjour en soins intensifs.

Moncini M, Masini E, Gambassi F, Mannaioni PF. Gamma-hydroxybutyric acid and alcohol-related syndromes. *Alcohol* 2000; 20: 285-291.

**Au total**, on ne dispose que de 3 études contrôlée en double aveugle portant sur l'efficacité du GHB dans la prévention du sevrage chez les patients alcoolo-dépendant : une GHB vs placebo portant sur 23 patient seulement, une GHB vs clomethiazole portant sur 98 patients et une GHB vs oxazépan portant sur 42 patients. Trois études randomisées sont également disponibles

comparant le GHB au diazépam. Enfin, une étude comprenant plus de patients (282) mais ouverte et non comparative est disponible.

Dans ces conditions, et conformément aux conclusions des méta-analyses, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité et la tolérance du GHB dans la prévention du syndrome de sevrage alcoolique. Il est encore plus difficile de conclure quant à la place du GHB dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique lorsqu'il est enclenché.

D'autres études sont nécessaires, le comparant notamment au produit de référence, le diazépam de manière à en situer le rapport bénéfice / risque.

### **3. GHB et prévention de la rechute**

#### ***Etudes expérimentales***

Chez le rat, plusieurs études ont montré que le GHB est capable de diminuer la motivation à consommer de l'alcool des rats alcool-préférants étudiés dans le cadre d'un protocole d'auto-administration.

Biggio G, Cibir M, Diana M et al. Suppression of voluntary ethanol intake in rats and alcoholics by gamma-hydroxybutyric acid : a non-GABAergic mechanism. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1992; 47: 281-288.

Agabio R, Colombo G, Loche A et al. Gamma-hydroxybutyric acid reducing effect on ethanol intake : evidence in favour of a substitution mechanism. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 465-474.

Maccioni P, Pes D, Fantini N et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) suppresses alcohol's motivational properties in alcohol-preferring rats. *Alcohol* 2008; 42: 107-113.

#### ***Etudes chez l'homme***

##### **GHB versus placebo.**

##### **Deux études contrôlées en double aveugle sont disponibles.**

La première étude contrôlée en double aveugle, publiée par Gallimberti en 1992 a porté sur 82 patients (71 ayant terminé l'étude : 36 dans le groupe GHB, 35 sous placebo), traités par GHB à la dose de 50 mg/kg/j pendant 3 mois.

A la fin de l'étude, 11 patients sous GHB étaient abstinents, 15 avaient une consommation contrôlée, contre respectivement 2 et 6 sous placebo.



Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD et al. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence : a double-blind study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 673-676.

L'étude de Moncini comprend seulement 17 patients, mais elle est contrôlée, en double aveugle, GHB (dose moyenne = 50 mg/kg/j) vs placebo. Le traitement a été de 6 mois.

Le GHB a diminué significativement le craving pour l'alcool par rapport au placebo. 6 patients étaient abstinents à 6 mois sous GHB (9 patients inclus, 2 sorties d'essai), 4 sous placebo (8 patients inclus, 2 sorties d'essai). Le taux de rétention dans l'étude a été plus élevé sous GHB.

Moncini M, Masini E, Gambassi F, Mannaioni PF. Gamma-hydroxybutyric acid and alcohol-related syndromes. *Alcohol* 2000; 20: 285-291.

La méta-analyse de Leone (2 études utilisées : Gallimberti, 1992 - Di Bello, 1995) montre que sous GHB :

- le taux d'abstinence à 3 mois est statistiquement supérieur au placebo (RR = 5,35 ; 1,28-22,4). A 6 mois, la différence n'est plus significative (RR = 1,33 ; 0,58-3,07)
- une consommation contrôlée est plus fréquente à 3 mois (RR = 2,13 ; 1,07-5,54)
- La reprise d'alcool conduit moins souvent à une consommation excessive à 3 mois (RR = 0,36 ; 0,21-0,63), cette différence n'étant plus significative à 6 mois.
- le nombre moyen de verres par jour est significativement plus bas (MD = -4,60 ; -6,18 : -3,02)
- Le score de craving, évalué dans une étude, était plus bas à toutes les évaluations (MD à 3 mois = -4,50 ; -5,81 : -3,19).

Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapse. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (2): CD006266.

## **Comparaison à d'autres produits**

### **GHB versus Disulfirame**

Ferri, dès 1991, a comparé en double aveugle l'association GHB + disulfirame vs placebo + disulfirame chez 40 patients (20 dans chaque groupe) traités pendant 3 mois.

Seul le taux des sorties d'essai a été évalué, favorable à l'association GHB + disulfirame, bien que la différence n'atteigne pas la significativité.

Ferri M. Association between GHB and disulfiram for the treatment of alcohol dependence. Primo Congresso Nazionale SITD, Roma 25-27 ottobre 1991.

En 2006, Nava a publié une étude ouverte, randomisée. 86 patients alcoolo-dépendants ont été randomisés en 3 groupes :

- GHB (28 patients - 50 mg/kg/j)
- Naltrexone (27 patients - 50 mg/j)
- Ou disulfirame (31 patients - 200 mg/j)

Le traitement a duré 12 mois.

Tous les traitements ont permis de diminuer la consommation d'alcool et d'améliorer l'abstinence, sans différence significative entre les 3 groupes sur la réduction de la consommation, ni sur le maintien de l'abstinence, même si un effet plus important a été observé dans le groupe GHB. Le craving a également été réduit dans les 3 groupes et les anomalies biologiques améliorées.

Nava F, Premi S, Manzato E, Lucchini A. Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions. J Psychoactive Drugs 2006; 38: 211-217.

## **GHB versus Naltrexone**

### **Trois études ouvertes, randomisées.**

Dans la 1<sup>ère</sup> étude de Caputo, 35 patients alcoolo-dépendants ont été randomisés en 2 groupes : GHB à la dose de 50 mg/kg (18 patients) et naltrexone, 50 mg/j (17 patients). Durée du traitement : 3 mois.

Au terme de l'étude, un nombre significativement plus important de patients a été abstinent sous GHB par rapport à la naltrexone. Parmi les non abstinents, aucun n'a présenté de consommation excessive sous naltrexone. Sous GHB, les reprises d'alcool ont toujours conduit à une consommation excessive.

Caputo F, Addolorato G, Lorenzini F et al. Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence : an open randomized comparative study. Drug Alcohol Depend 2003; 70: 85-91.

La 2<sup>ème</sup> étude de Caputo est également ouverte, randomisée. 55 patients alcoolo-dépendants ont été randomisés en 3 groupes : GHB seul (20 patients), naltrexone seule (17 patients) et association GHB + naltrexone (18 patients).

La durée du traitement a été de 3 mois.

Résultats sur l'abstinence à 3 mois :

Groupe GHB + naltrexone : 13 patients (72,2 %)

Groupe GHB seul : 8 patients (40 %)

Groupe naltrexone seule : 1 patient (5,9 %)

L'association GHB + naltrexone s'est avérée plus efficace, sur ces petits groupes de patients, que chacun des 2 médicaments pris isolément.

Les reprises d'alcool ont plus fréquemment conduit à une consommation excessive, bien que de façon non significative, dans le groupe GHB.

Caputo F, Addolorato G, Stoppo M et al. Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study. Eur Psychopharmacol 2007; 17: 781-789.

**Dans l'étude de Nava (2006)**, il n'a pas été montré de différence, après 12 mois de traitement, entre les groupes GHB et naltrexone sur la réduction de la consommation, ni sur le maintien de l'abstinence, même si un effet plus important a été observé dans le groupe GHB. Le craving a également été réduit dans les 3 groupes et les anomalies biologiques améliorées.

Nava F, Premi S, Manzato E, Lucchini A. Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions. J Psychoactive Drugs 2006; 38: 211-217.

**Dans la méta-analyse de Leone**, le taux d'abstinence à 3 mois était significativement en faveur du GHB (RR = 2,59 ; 1,35-4,98). La différence n'était plus significative à 1 an (1 seule étude).

Sur les rechutes, l'effet était plus contrasté, plutôt en faveur de la naltrexone à 3 mois et en faveur du GHB à 1 an, bien que non significatif dans les 2 cas. Aucune différence significative n'a été trouvée concernant le nombre de verres par jour de consommation et la consommation contrôlée.

Le score de craving était en faveur du GHB à 1 an (MD = -1,90 ; -2,45 : -1,35).

### **Naltrexone/Escitalopram**

L'étude de Stella est ouverte, randomisée. 47 patients ont été répartis en 4 groupes :

- 11 patients sous escitalopram seul
- 12 patients sous naltrexone seule (50 mg/j)
- 12 patients traités par l'association GHB (75 mg/kg) + naltrexone (50 mg/j)
- 12 patients traités par la triple association GHB + naltrexone + escitalopram

Le traitement associait aussi un soutien psychologique.

Résultats :

Groupes	Abstinentes	Rechutes
Escitalopram	2	9
Naltrexone	4	8
GHB + escitalopram	6	6
GHB + naltrexone + escitalopram	10	2

La triple association GHB, naltrexone et escitalopram s'est révélée significativement supérieure aux autres modalités de traitement sur la réduction de la consommation d'alcool.

Stella L, Addolorato G, Rinaldi B et al. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. *Pharmacol Res* 2008; 57: 312-317.

**Au total**, l'évaluation du GHB dans la prévention de la rechute chez les patients alcoolo-dépendants reste faible. On dispose essentiellement de 3 études randomisées, en double aveugle, portant sur de petits effectifs : 2 études vs placebo ayant inclus respectivement 82 et 17 patients et une ayant comparé l'association GHB + disulfirame au placebo associé au disulfirame (40 patients). Plusieurs études randomisées, non en double insu, ont encore comparé le GHB à des produits de référence, notamment la naltrexone.

Si le GHB semble plus efficace que le placebo, ces études ne permettent pas de conclure et d'autres études, plus importantes et méthodologiquement robustes sont indispensables, aussi bien contre placebo que contre produits de référence.

### **GHB et patients non répondeurs au traitement**

En 1998, Addolorato a publié une étude ouverte qui montre que le fractionnement de la dose en 6 prises pourrait améliorer le taux de succès chez des patient initialement non répondeurs à la posologie de 50 mg/kg en 3 prises par jour pendant 8 semaines.

Addolorato G, Cibin M, Caputo F et al. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism : dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend* 1998; 53: 7-10.

Maremmani a publié 2 études utilisant le GHB chez des patients non répondeur au traitement de leur alcoolo-dépendance.

La 1<sup>ère</sup>, ouverte, a concerné 35 patients considérés comme résistant au traitement qui leur était proposé. Ils ont été placés sous GHB à une posologie variant de 25 à 100 mg/kg/j pendant 1 an. 60 % des patients ont terminé l'étude. 11,4 % présentaient une abstinence continue, 14,3 % avaient réduit fortement leur consommation, 34,3 % étaient encore sous traitement à un an. 40 % étaient non-répondeurs.

Maremmani I, Lamanna F, Tagliamonte A. Long-term therapy using GHB (sodium gamma-hydroxybutyrate) for treatment-resistant chronic alcoholics. *J Psychoactive Drugs* 2001; 33: 135-142.

La 2ème étude a utilisé l'association disulfirame – GHB chez des patients alcoolo-dépendants ne répondant pas au GHB seul.

Chez 52 patients déjà traités par GHB, sans succès, du disulfirame (400 mg/j) a été rajouté pendant 6 mois.

34 patients (65,4 %) ont terminé l'étude et ont été considérés comme répondeurs.

18 patients (34,6 %) sont sortis d'essai et ont été considérés comme non-répondeurs.

Le taux de rétention dans l'étude a été significativement supérieur pendant les 6 mois sous disulfirame, par rapport à une période antérieure de même durée où ils étaient sous GHB seul.

Le pourcentage de jours d'abstinence a également été plus élevé lors de la période associant GHB et disulfirame.

Les 2 seuls critères de bon pronostic retrouvés ont été le nombre de prises de GHB (> 3) et la plus faible sévérité de la maladie.

Maremmani AG, Pani PP, Rovai L et al. Long-term  $\gamma$ -hydroxybutyric acid (GHB) and disulfiram combination therapy in GHB treatment-resistant chronic alcoholics. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 2816-2827.

#### **4. Toxicité, effets indésirables**

Beaucoup d'effets secondaires, rapportés au moins en partie au GHB et parfois graves, ont été publiés dans la littérature : vertiges, nausées, vomissements, asthénie, convulsions, confusion, agitation, hallucinations, insuffisance respiratoire, perte de conscience... Ils sont souvent associés à un usage inadapté de ce produit.

Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:675-86.

Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2:CD006266.

Beghe F, Carpanini MT. Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol* 2000; 20: 223-225.

Gallimberti L, Spella MR, Soncini CA, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. *Alcohol* 2000; 20: 257-262.

Cependant, sa marge de sécurité paraît assez faible, des doses de 20 à 30 mg/kg étant déjà susceptibles de provoquer euphorie ou au contraire pertes de mémoire et somnolence.

Le problème est compliqué par le fait que le GHB est aussi connu comme une drogue de rue, avec un potentiel addictogène démontré et une utilisation détournée.

L'évaluation de sa tolérance dans de bonnes conditions est donc un enjeu majeur.

Globalement, la méta-analyse de Leone donne les résultats suivants :

A la dose de 50 mg/kg/j, les effets indésirables les plus fréquents du GHB sont les vertiges, survenus chez 19,6 % des patients. Ont également été déclarés : diarrhée, céphalées, rhinites et nausées avec une fréquence de 0,6 à 2,5 %. Quelques cas de vertiges, céphalées et sensation d'ébriété ont nécessité l'arrêt du traitement chez 0,4 à 3,2 % des patients.

A la dose de 100 mg/kg, les effets indésirables les plus fréquemment ressentis ont été :

- Vertiges : 53 % des patients
- Diarrhée ou rhinite : 9,4 %
- Nausées : 6,2 %

Crise convulsive : 3,1 % (1 cas).

Aucun patient n'a arrêté le traitement du fait de ces événements.

Trois études ont mentionné la possibilité pour les patients de développer un craving pour le GHB (Nimmerrichter, 2002 – Caputo, 2007 et Stella, 2008). Nimmerrichter et Stella n'ont pas observé d'effet indésirable de cet ordre. Caputo rapporte 2 cas (10 % des patients du groupe).

Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapse. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (2): CD006266.

Gallimberti a publié en 2000 l'étude rétrospective de 195 patients ayant les critères du DSM III-R pour la dépendance à une substance psychoactive et intégrés à un programme de prise en charge. 138 étaient alcoolo-dépendants, 23 étaient dépendants des opiacés et 34 étaient polydépendants. Le GHB était prescrit à forte dose, jusqu'à 300 mg/kg/j, en 3 à 8 prises, depuis quelques semaines à 10 ans.

81,5 % des patients ont présenté un effet indésirable léger (vertiges, vomissements, nausées). 15,4 % ont présenté un événement de gravité modérée (anesthésie générale avec bradypnée, réactions psychotiques, convulsions, et surtout diarrhée. Aucun événement grave n'a été observé.

Parmi eux, 29 (14,9 %) ont présenté un mésusage de GHB :

- 7 patients augmentaient leur posologie quotidienne de GHB, considérant la dose prescrite comme insuffisante,
- 12 patients présentaient des épisodes d'intoxication aiguë,
- 10 patients étaient dépendants du GHB

Gallimberti L, Spella MR, Soncini CA, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. *Alcohol* 2000; 20: 257-262.

La même année, Beghe a publié une synthèse sur la tolérance du GHB à partir de différentes études de phases 3 et 4 publiées entre 1989 et 1998.

- 368 patients hospitalisés pour sevrage de l'alcool ont été analysés. Ils ont bénéficié d'un traitement par GHB à des posologies comprises entre 50 et 150 mg/kg/j pendant 7,1 jours en moyenne. Des vertiges légers et transitoires ont été déclarés dans 16 % des cas. Ont été observés plus rarement : diarrhée, nausées, céphalées, rhinite, bouche sèche, convulsions.

- Par ailleurs, 732 patients suivis en ambulatoire pour le traitement de leur alcoolo-dépendance ont également été analysés. Ils étaient traités par GHB à la dose de 50 à 100 mg/kg/j pendant en moyenne 132 jours. Effets indésirables observés : vertiges (21,7 %), céphalées, myalgies, insomnie.



2,6 à 10,1 % des patients, selon les études, ont rapporté le développement d'un craving pour le GHB et une augmentation de sa posologie.

Beghe F, Carpanini MT. Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol* 2000; 20: 223-225.

Dans l'étude d'Addolorato, 11 patients (10,1 %) parmi les 109 patients ayant terminé l'étude (sur 179 inclus) ont présenté un mésusage de GHB. Ils ont augmenté les doses de celui-ci jusqu'à 6 à 7 fois la dose prescrite.

Addolorato G, Castelli E, Stefanini F et al. An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcoholic dependent subjects. *Alcohol* 1996; 31: 341-345.

### **Interaction GHB – Alcool**

Une étude, réalisée chez 16 volontaires sains, a testé l'interaction entre une dose unique de GHB (50 mg/kg) et l'ingestion d'alcool (0,6 g/kg en 2 doses), seul et associé au GHB selon une méthodologie rigoureuse en double aveugle, contrôlée contre placebo et cross-over. Une augmentation des effets secondaires de l'alcool a été observée lors de l'association au GHB (hypotension artérielle, vomissements, diminution de la saturation en oxygène). Les taux plasmatiques maximum de GHB ont été augmentés de 16 % et la  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination allongée de 29 % (non significatif).

Cet effet n'est pas retrouvé dans les études cliniques chez les alcoolodépendants traités par GHB et continuant à consommer de l'alcool. L'hypothèse avancée est que le fractionnement des doses limite le risque d'apparition de ces effets.

Thai D, Dyer JE, Benowitz NL, Haller CA. Gamma-hydroxybutyrate and ethanol effects and interactions in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 524-529.

### **Utilisation hors prescription du GHB – Mésusage et syndrome de sevrage**

Miotto a conduit une étude d'opinion chez 42 usagers de GHB. La plupart l'utilisent pour ressentir euphorie, relaxation et augmentation de leur sexualité. Les effets secondaires sont plus fréquents chez les usagers quotidiens et les polyconsommateurs.

Une perte de conscience a été rapporté par 66 % des personnes, une overdose par 28 %, une amnésie par 13 % pendant l'usage et 45 % après l'usage.

L'usage régulier induit tolérance et dépendance. Les usagers dépendants utilisent des doses multiples au cours de la journée et sont les plus à risque de développer un syndrome de sevrage plus ou moins sévère. Trois des personnes interrogées en ont présenté un avec anxiété, agitation, tremblements et delirium. Les participants rapportent que l'intoxication au GHB présente des similarités avec celle des sédatifs/hypnotiques et de l'alcool.

Miotto K, Darakjian J, Basch J. Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict* 2001; 10: 232-241.

Des résultats tout à fait similaires concernant la dépendance et le syndrome de sevrage ont été rapportés récemment par une équipe hollandaise.

Van Noorden MS, Kamal R, De Jong CA et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) dependence and the GHB withdrawal syndrome : diagnosis and treatment. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1286.

Le syndrome de sevrage s'apparente cliniquement à celui de l'alcool et des médicaments sédatifs / hypnotiques. Les troubles végétatifs seraient relativement faibles et transitoires, les symptômes psychotiques plus durables.

Tarabar AF, Nelson LS. The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicol Rev* 2004 ; 23 : 45-49.

McDonough a analysé 38 cas de sevrage du GHB ou de précurseurs du GHB publiés dans la littérature. Les patients fortement dépendants présentaient rapidement une évolution vers un delirium (53 %). Les symptômes étaient par ailleurs proches de ceux du sevrage de l'alcool, apparaissant plus rapidement au cours du mésusage. Le delirium était associé aux dépendances les plus sévères, elles-mêmes associées à un plus grand nombre de prises par jour. Il existe une grande variabilité inter et même intra-individuelle de la présentation clinique de ce syndrome. Le traitement repose sur le recours aux benzodiazépines à fortes doses. Aucune crise convulsive n'a été observée, mais un décès a été signalé.

McDonough M, Kennedy N, Glasper A, Bearn J. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75: 3-9.

**Surdosage de GHB.** Il induit rapidement un coma profond avec myoclonies, dépression respiratoire, hypoventilation et bradycardie. Cette symptomatologie régresse très vite du fait de l'élimination rapide du produit, ce qui peut donner une fausse sensation de sécurité chez les usagers.

Snead III OC, Gibson M.  $\gamma$ -Hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005; 352: 2721-2732.

Enfin, des études ont cherché à préciser s'il existe des profils de patients plus à risque de développer un mésusage de GHB.

Ainsi, Caputo F a étudié l'incidence du craving pour le GHB et son mésusage chez 47 patients répartis en 4 groupes :

- groupe A = alcoolo-dépendants
- groupe B = alcoolo-dépendants en rémission d'une dépendance à la cocaïne
- groupe C = alcoolo-dépendants en rémission d'une dépendance à l'héroïne
- groupe D = alcoolo-dépendants substitués par méthadone

Tous les patients ont été traités par 50 mg/kg/j de GHB pendant 3 mois. **Le craving** pour le GHB s'est révélé significativement plus important dans le groupe B que dans les groupes A, C et D et dans le groupe C par rapport au groupe D.

**Le mésusage** de GHB a été plus élevé dans le groupe B que dans les groupes A et D, et dans le groupe C que dans les groupes A et D.

Les auteurs concluent que l'administration de GHB chez des patients alcoolo-dépendants en rémission d'une dépendance à l'héroïne et à la cocaïne n'est pas souhaitable, mais peut l'être chez les patients présentant seulement une alcoolo-dépendance.

Caputo F, Francini S, Stoppo M et al. Incidence of craving for and abuse of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in different populations of treated alcoholics : an open comparative study. *J Psychopharmacol* 2009 ; 23 : 83-890.

**Au total**, si l'on considère les événements indésirables publiés chez les patients sous GHB, hormis le mésusage, ce produit semble assez bien toléré. Ces événements sont fréquents mais habituellement banals et bénins.

La question du risque de mésusage et de la survenue d'une dépendance est plus délicate. Le mécanisme d'action du GHB le prédispose à l'évidence à ce type de problème, comme le confirme son utilisation en tant que drogue de rue.

Un mésusage est survenu chez 2,6 à 14,9 % des patients traités, qui sont aussi, par définition, des patients vulnérables vis-à-vis de ce type de conduite. Il s'agit là d'un enjeu majeur pour l'évaluation future de ce médicament.

## **Conclusion**

**Soulignons d'abord que la prescription d'un traitement médicamenteux, dans les conduites addictives, doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale et qu'un traitement médicamenteux ne peut à lui seul résumer l'intervention addictologique.**

Le mécanisme d'action du GHB en fait une molécule potentiellement active dans le traitement des conduites addictives, notamment de l'alcoolodépendance, pathologies pour lesquelles on ne dispose encore que de trop peu de moyens trop peu efficaces.

Qu'il s'agisse de la prévention du sevrage, de son traitement ou de la prévention de la rechute, on ne dispose, parmi le grand nombre de publications qui lui sont consacrées, que de peu d'études de qualité méthodologique suffisante.

Les données actuellement publiées dans la littérature internationale ne permettent donc pas de conclure quant au rapport bénéfice / risques du GHB dans le traitement de l'alcoolodépendance, ni de le situer parmi les autres thérapeutiques actuellement validées.

D'autres études réalisées selon les critères admis d'évaluation des médicaments dans le champ des addictions, comprenant un nombre suffisant de patient doivent être menées.

Une attention particulière devra aussi être portée au potentiel addictogène de ce médicament chez des patients par essence vulnérable au mésusage de substances psycho-actives.