

Trouble lié à l'usage de GHB

Pr Laurent Karila



université
PARIS-SACLAY

Conflits d'intérêts

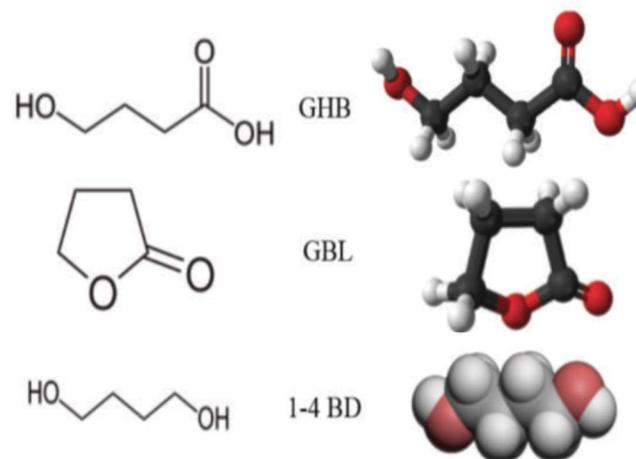
- Honoraires pour de la formation médicale continue (addiction à la cocaïne, aux nouveaux produits de synthèse, aux opioïdes, alcoolisme au féminin, ateliers d'addictologie) de la part du laboratoire Ethypharm
- Honoraires ponctuels pour de la formation médicale continue (topo sur les addictions) de la part du laboratoire Zentiva

Neurobiologie

- Synthétisé pour la première fois en 1874 par Zaytseff
- Premières recherches humaines en 1960 par Laborit (Laborit et al, 1960)
- Dérive du neurotransmetteur inhibiteur endogène GABA
- Modification de l'activité GABAergique cérébrale
- Fixation sur les récepteurs
 - au GHB (hippocampe, cortex, thalamus, amygdale)
 - sur les récepteurs GABA-B et à un moindre niveau aux récepteurs GABA-A (Schep et al, 2012)
- Augmentation des taux de dopamine et de sérotonine (Marinelli et al, 2020)
- Augmentation des taux de prolactine et de GH chez l'homme (Karila, 2010)

Histoire

- GHB et analogues chimiques : gamma-butyrolactone (GBL) et 1,4-butanediol (1,4-BD)
- Etiquetés, dans les années 1980, comme des compléments alimentaires censés
 - améliorer la croissance musculaire,
 - favoriser le sommeil
 - améliorer les performances sexuelles
- Mésusage dans les années 1980 dans le milieu de la musculation et dans les années 1990 comme drogue récréative dans les clubs, les fêtes avec musique électronique, les concerts
- Classé comme stupéfiant en 1999
- Agent de soumission chimique



GBL (gamma butyrolactone)

- Précurseur du GHB (métabolisé en GHB par l'organisme)
- Mêmes effets que GHB MAIS plus rapides (15 à 20 mn) et un peu moins longtemps (1 à 2 h environ)
- À partir de 2006, l'usage détourné du GBL remplace progressivement celui du GHB (Cadet-Tairou et al., 2008)
- Aucun classement juridique
- Utilisation courante dans l'industrie (solvant à peinture ou pour le nettoyage des jantes de voiture, par exemple)
- Vente via Internet
- Substitution du GHB par GBL : faible coût, facilité d'accès, malgré l'interdiction par l'État de sa cession et de sa vente au grand public en 2011, à la suite de cas d'hospitalisations occasionnés par des ingestions de GBL (Fournier et al., 2010)

Table 1. Market terms for GHB, GBL and 1,4BD		
GHB	GBL	1,4BD
G		
Liquid Ecstasy	Blue Nitro	Review Trunt
Liquid X	Midnight Blue	Somatopro
Liquid E	Alloy cleaner	Serenity
Easy Lay	Wheel cleaner	Enliven
Scoop	Cleaner	
Fantasy	Magic stripper	
Cherry meth		
Growth hormone booster		
Woman viagra		
Natural sleep 500		
Organic Quaalude		
Biberones (Spain)		
Salt Water		
Soap		

Karila et Reynaud, 2010

GHB (Acide gamma hydro butyrique)

- Appelé ecstasy liquide pour ses propriétés euphorisantes, désinhibitrices et sociales
- Poudre cristalline blanche, ou sous forme liquide
 - inodore, incolore, goût amer
 - Mélangée à du sirop, des jus de fruit
- Voie d'administration orale essentiellement
- Demie vie : 20-30 min
- Voie intranasale et intraveineuse rares
- 1 ml de GHB = 2 ml de GBL = 1 g de GHB
- Pour doser correctement le produit : seringue non sertie (sans aiguille) ou un doseur à GHB.
- Classé comme stupéfiant en France en 1999

Karila et Reynaud, 2010
Gerome et Chevallier, 2018

Pharmacologie clinique

- Agit comme l'alcool et les benzodiazépines
- Effets débutent 15 à 30 min après l'usage
- Durée des effets : 3 – 4 h
- Effets dose-dépendant
 - 0.5g : sensation de chaleur, relaxation, desinhibition
 - Entre 1 et 2 g : ivresse, bien être, facilité de la communication, augmentation de la capacité érectile, augmentation de la durée et de la qualité des orgasmes, amnésie, photophobie, ataxie et vertiges
 - Entre 2 et 4 g : coma léger.
 - A plus de 4 g : coma +++, risque d'overdose (G-Hole)

Karila et Reynaud, 2010
Gerome et Chevallier, 2018

Pharmacologie clinique

- Tolérance : survenue de 1 semaine à 6 mois
- Durée médiane pour expérimenter un syndrome de sevrage chez les usagers chroniques de GHB : 18 mois (plus court qu'avec l'alcool)
- A des doses >60 mg/kg : possible coma et dépression respiratoire

Effets positifs

- Euphorie
- Désinhibition
- Aphrodisiaque (envie, désir sexuel, intensifie l'acte sexuel, qualité de l'orgasme)
- Altération du niveau de conscience
- Perte de contrôle
- Relaxation, sommeil
- Amélioration des effets négatifs des autres drogues psychostimulantes
- Absence de phénomène de «descente» si consommé isolément

Karila et Reynaud, 2010
Gerome et Chevallier, 2018

Effets négatifs

- Irritation cutanée avec GBL si contact avec la peau
- Inflammation des muqueuses buccales ou gastriques si fortement dosé
- Signes neurologiques : céphalées, troubles de la conscience, vertiges, diminution des réflexes, troubles du langage, perte de coordination, nystagmus vertical, mouvements anormaux (myoclonies)
- Diplopie, mydriase ou myosis
- Coma

Karila, Reynaud et al, 2016
Gerome et Chevallier, 2018

Effets négatifs

- Signes digestifs : accélération du transit, nausées, vomissements
- Signes pulmonaires : bradypnée, dyspnée de Cheynes-Stokes, apnée
- Signes cardiovasculaires : hypertension artérielle transitoire, bradycardie
- Aggravation des effets sédatifs en cas de co-consommation

Prise de risque

- Soumission chimique (agression sexuelle, vols)
- Infections sexuellement transmissibles
- Interaction antirétroviraux inhibiteurs des protéases / métabolisme du GBL
 - augmentation significative de sa concentration sanguine, augmentation du risque de surdosage
- Moindre observance des traitements antirétroviraux dans le VIH

Karila, Reynaud et al, 2016
Gerome et Chevallier, 2018

Dépistage

- Demi-vie rapide du GHB
 - Inférieure à la durée de ses effets
- Ce qui rend le GHB et ses métabolites difficilement décelables
 - **dans le sang après 6 heures**
 - **dans les urines après 12 heures**
- Difficile de distinguer le GHB exogène de l'endogène

Batel, 2016

Reynaud, Karila et al, 2018

Complications psychiatriques et addictologiques

- Attaques de panique
- Passage à l'acte hétéro ou auto-agressif
- Trouble psychotique bref
- Paranoïa
- Trouble dépressif caractérisé
- Troubles cognitifs (attention, amnésie +++, Korsakoff like) (Van Amsterdam et al, 2022)
- Dépendance physiologique si consommation régulière
- Addiction

Karila et Reynaud, 2010
Gerome et Chevallier, 2018

Syndrome de sevrage GHB/GBL

- **Facteurs prédictifs de sevrage**

- quantité et fréquence de la consommation quotidienne (plus de 4 ml par jour, plus de 6 fois par jour)
- lorsque le GHB est utilisé plus de quatre fois par jour pendant 2 à 4 semaines à des doses supérieures à 18 g/j (Brunt et al., 2014).
- sevrage(s) antérieur(s)
- polyconsommation (Bell et Collins, 2011)
- consommation élevée > 30 ml/j associée à un risque de sevrage sévère (McDonough, 2013)

- 1 à 6 heures après la dernière prise

- **Pic au cours des 24 premières heures**

- **Durée** de 3-5 à 14-21 jours (Moyenne : 9 jours)

- **Usage toutes les 1 à 4 heures** par les usagers réguliers pour éviter le syndrome de sevrage (Galloway et al, 1997)

Karila et Reynaud, 2010 ; Gerome et Chevallier, 2018 ; Batel, 2016

Syndrome de sevrage GHB/GBL

- Premiers symptômes du sevrage du GHB/GBL :
 - Insomnie
 - Tremblements
 - Confusion
 - Nausées
 - vomissements
- Au cours des 12 à 48 heures suivantes :
 - Tachycardie
 - Hypertension
 - Agitation
 - convulsions et/ou secousses myocloniques
 - hallucinations

Delirium GHB/GBL

- Forme sévère comme avec l'alcool
- Prevalence : 12% (plus élevé qu'avec l'alcool (environ 5%))
- Facteurs de risque peu évalués en dehors d'une ingestion de GHB toutes les 8 heures ou moins (Wu et al, 2006)
- Symptomatologie :
 - Tremblements généralisés
 - Augmentation de la fréquence respiratoire
 - Tachycardie
 - Sueurs
 - Anxiété
 - Agitation
 - Hallucinations visuelles
 - Idées paranoïdes
 - Confusion

Karila et Reynaud, 2010
Gerome et Chevallier, 2018
Batel, 2016

Overdose (G-Hole)

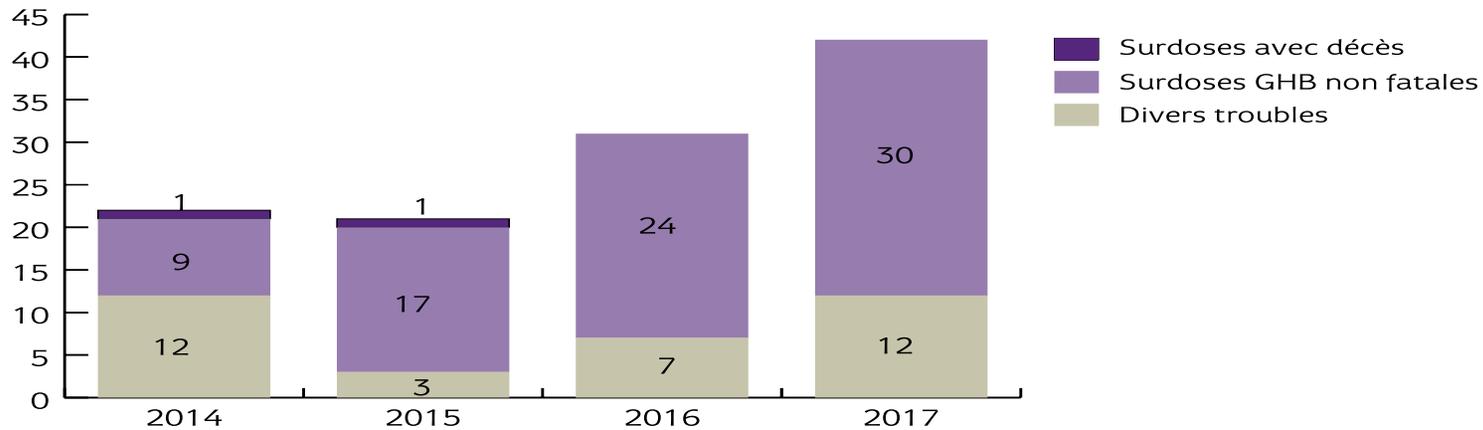
- Extrêmement fréquente
- Différence généralement faible entre dose « efficace » et dose « toxique »
- Altération du tonus musculaire et de la conscience
- Coma profond non réactif associé à bradycardie, hypothermie, vomissements, détresse respiratoire et manifestations neurologiques (nystagmus, abolition des ROT, myosis ou mydriase, myoclonies)
- Toujours rechercher une intoxication associée +++
- cas de décès décrits surtout lors de polyintoxication (alcool, benzodiazépines)

Batel, 2016

Gerome et Chevallier, 2018

Overdoses et décès

Figure 1 - Évolution des cas de problèmes sanitaires (notifications spontanées) et de décès enregistrés par le CEIP-A de Paris, où le GHB/GBL est incriminé, de 2014 à 2017



Note : le schéma différencie les intoxications (dans le cas du GHB/GBL, toutes correspondent à des surdoses et à des comas, ces termes décomptant ici la même chose) et les notifications relevant d'autres causes (sevrages et troubles de l'usage, tentative de suicide).

Sources : NOTS, CEIP-A Paris, DRAMES

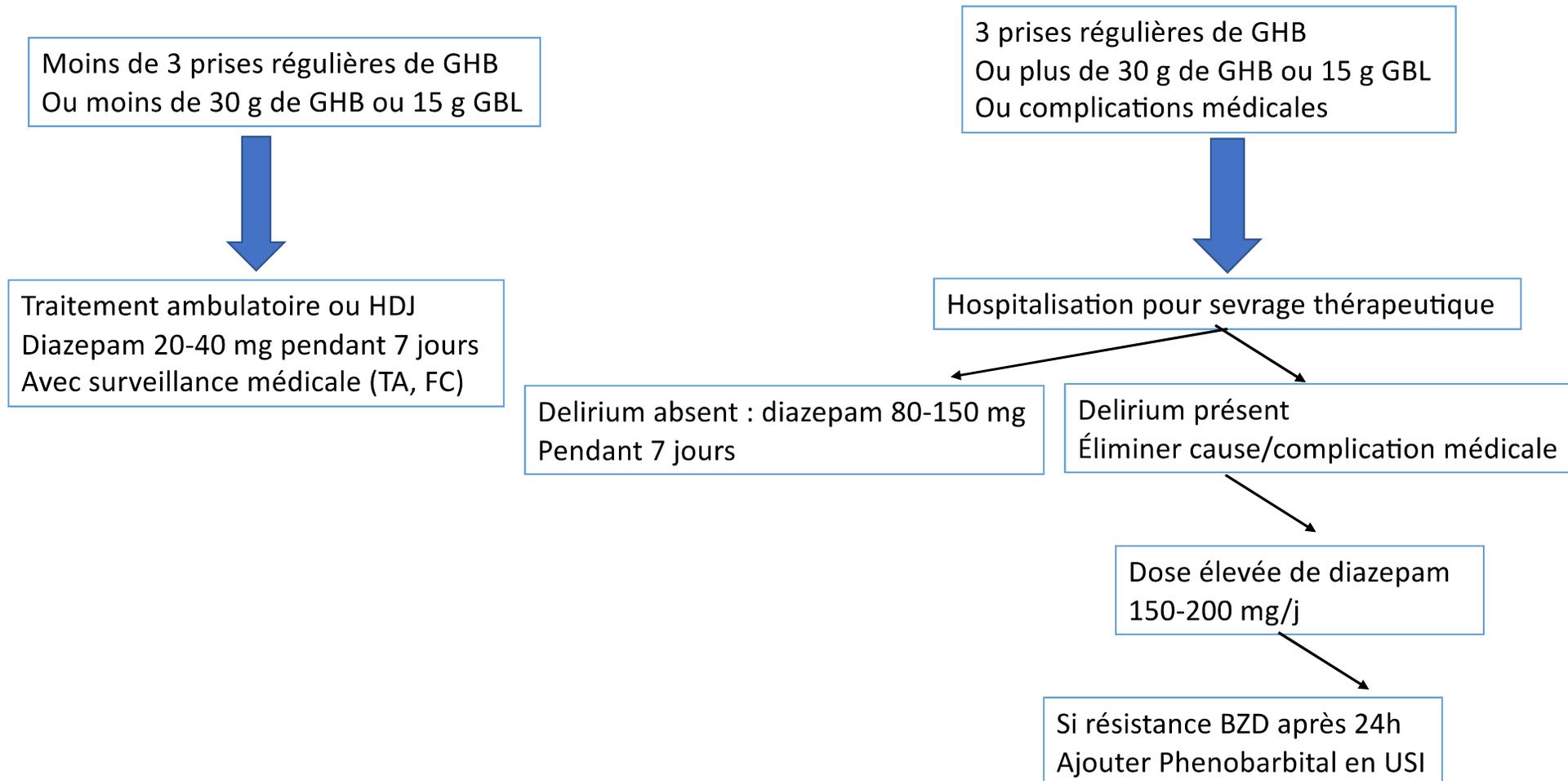
Approche thérapeutique

- Pas de protocole formel de sevrage thérapeutique en GHB et analogues
 - utilisation d'une **benzodiazépine à dose élevée** comme traitement de première ligne (Schep et al, 2012)
 - Malgré les données limitées soutenant le baclofène, les directives britanniques ont inclus une recommandation pour initier la gestion du sevrage du GHB avec du **baclofène** et du diazépam (Abdulrahim et al 2015)
 - **Si résistance**, utiliser barbituriques comme le **phenobarbital** (Sivilotti et al, 2001), **propofol** (Dyer et al, 2001), **baclofène** (LeTourneau et al., 2008), **antipsychotiques si symptômes délirants** (quetiapine, olanzapine, haloperidol) (Dijkstra et al 2017) (Kamal et al, 2017)
- Utilisation du **GHB pharmaceutique** à libération immédiate (non possible dans tous les pays)

Mesure des symptômes de sevrage

- Aucune échelle validée
- CIWA-r (Sullivan et al, 1989) (Liao et al, 2018)
 - Syndrome de sevrage proche de celui de l'alcool
 - Utilisation des benzodiazépines comme dans la gestion sevrage alcool
- Subjective and Objective Withdrawal Scale (SWS/OWS) dérivée de la version opioïdes (Handelsman et al, 1987)
 - Echelle de Likert en 5 points (0-4) avec un score maximum de 132 complétée par les patients
 - 33 items liés au sevrage (ex. « je me sens anxieux », « je vois des choses qui ne sont pas là », « je tremble », « je suis fatigué »)
 - OWS remplie par le personnel paramédical, basé sur des observations cliniques (33 items notés de manière dichotomique (oui ou non))

Symptômes de sevrage en GHB/GBL présents



McDonough et al, 2004 ; Marinelli et al, 2020

Clinical management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal delirium with CIWA-Ar protocol



Po-Chiao Liao ^a, Hu-Ming Chang ^b, Lian-Yu Chen ^{b,c,*}

Table 1 CIWA-Ar score and lorazepam dosing of GHB withdrawal treatment.

	CIWA-Ar score Max	Fixed dose of lorazepam	Symptom-triggered dose of lorazepam	Injection for agitation and delirium
Day 1	10	12 mg per day	6 mg per day	
Day 2	32	16 mg per day	2 mg per day	Olanzapine 10 mg IM
Day 3	30	12 mg per day		
Day 4	26	12 mg per day		Olanzapine 10 mg IM
Day 5	20	12 mg per day		
Day 6	14	12 mg per day		
Day 7	10	12 mg per day		
Day 8	2	8 mg per day		
Day 9	2	8 mg per day		

Po-Chiao et al, 2018

Approche thérapeutique

- Syndrome de sevrage d'intensité plus légère avec un traitement pharmacologique par GHB en comparaison avec benzodiazépines chez les patients présentant un trouble lié à l'utilisation du GHB
- Delirium : 1/5 de le développer lors de sevrage avec BZD versus 1/40 avec GHB pharmaceutique
- Moins d'effets secondaires avec GHB pharmaceutique
- Aucune différence dans les niveaux de craving en GHB pendant le sevrage avec diminution progressive du GHB pharmaceutique versus benzodiazépines

Approche thérapeutique

Diazepam (ou lorazepam si atteinte hépatique grave) pendant 7 jours

Paramètres vitaux mesurés toutes les 30 min
Si TA > 140/90 mmHg et/ou FC > 100 bpm

Diazepam 10 mg ou lorazepam 2,5 mg

Si augmentation de pression (sanguine systolique ou diastolique) > 20 mmHg et/ou augmentation de FC de 20 bpm
Augmenter diazepam de 20 mg (ou lorazepam de 5 mg).

Ajuster dose de BZD toutes les 30 min pour
TA < 140/90 mmHg et FC < 100 bpm

Durée du sevrage thérapeutique : 7 jours
Surveillance des paramètres vitaux toutes les 30 minutes au cours des 48 h PUIS toutes les 3-4 heures jusqu'à la fin du sevrage

Beurmanjer et al, 2020

Protocole DeTiTap

- Etude ouverte sur 23 patients ayant TUG (de Jong et al., 2012)
 - procédure faisable, efficace et secure
- Plus grande étude naturalistique chez des patients en demande de traitement pour leur dépendance au GHB (de Jong et al., 2013)
- Etude multicentrique observationnelle ouverte hollandaise chez 274 patients avec protocole GHB pharmaceutique (Dijkstra et al, 2016)

Protocole standardisé

Après l'admission : dose initiale de GHB dans les 2,5 h suivant la dernière dose auto-administrée
Afin d'éviter le risque d'intoxication, première dose inférieure à 70 % de l'équivalent de l'auto-dose illicite de GHB administrée à la fois (sur la base d'une moyenne concentration « dans la rue » de 650 mg/ml)
Dose calculée de 70% réduite de 0,75 à 2,25 g, à établir par le clinicien.

Seconde dose administrée après un intervalle de 2 à 3 heures (selon l'intervalle d'utilisation du GHB) : 70 % de la dernière dose signalée
Si dépendance alcoolique concomitante : 0,75–1,5 g supplémentaire de GHB
Faibles doses de benzodiazépines (principalement du diazépam, max. 20 mg/jour) pourraient être prescrites en cas de dépendance aux benzodiazépines, cocaïne, cannabis, ou amphétamines

Phase de titration : ajustement des doses de GHB pharmaceutique toutes les 2 à 3h en fonction des symptômes du patient, de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque

Protocole standardisé

Réduction progressive du GHB selon un horaire quotidien fixe composé de deux à trois intervalles de doses d'une heure.

Dose réduite de 0,3 g par GHB chaque jour

Phase de récupération lorsque arrêt du GHB pharmaceutique

Durée de cette phase variable en fonction de la quantité de GHB utilisée avant l'admission et au cours du sevrage

Durée : 6 jours en moyenne.

Table 1
Example^a of a tapering schedule of pharmaceutical GHB (in gram) with a 3 h interval.

Time schedule	T	Detoxification days														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
08:00 am	4.5	4.5	4.2	3.9	3.6	3.3	3.0	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5	1.2	0.9	0.6	0.3
11:00 am	4.8	4.5	4.2	3.9	3.6	3.3	3.0	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5	1.2	0.9	0.6	0.3
14:00 pm	4.8	4.5	4.2	3.9	3.6	3.3	3.0	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5	1.2	0.9	0.6	0.3
17:00 pm	4.8	4.5	4.2	3.9	3.6	3.3	3.0	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5	1.2	0.9	0.6	0.3
20:00 pm	4.8	4.5	4.2	3.9	3.6	3.3	3.0	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5	1.2	0.9	0.6	0.3
23:00 pm	4.8	4.5	4.2	3.9	3.6	3.3	3.0	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5	1.2	0.9	0.6	0.3
02:00 am	4.8	4.5	4.2	3.9	3.6	3.3	3.0	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5	1.2	0.9	0.6	0.3
05:00 am	4.8	4.5	4.2	3.9	3.6	3.3	3.0	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5	1.2	0.9	0.6	0.3
Total (g GHB):	38.1	36	33.6	31.2	29	26.4	24	21.6	19.2	16.8	14.4	12	9.6	7.2	4.8	2.4

^aExample is based on a male patient, 23 years old, history of social anxiety disorder, uses home-brewn GHB since 4 years daily, uses 12 ml GHB every 60–90 min, 2 GHB doses during the night. Calculation detoxification schedule patient: 12 ml street GHB * 0.65 g/ml * 70% = 5.46 g pharmaceutical GHB minus 1 g = 4.5 g starting dose pharmaceutical GHB. Dosing every 3 h including 2 nightly doses.

Protocole DeTiTap

- 85% des patients achèvent le protocole avec réduction des symptômes de sevrage, du craving, de l'anxiété et de la tristesse
- Durée en moyenne : 12,5 jours
- Principales complications : anxiété, HTA
- Taux de rechutes : 69% à 3 mois

Baclofène et GHB

- Potentiel traitement de substitution
 - haute affinité pour le recepteur GABA-B (Cruz et al, 2004)
 - Demi-vie : 2-6 h
- Etude animale : réduction de l'auto-administration de GHB (Fattore et al 2001)
- Etude 11 cas avec baclofène (30-60 mg/j) : 3 mois d'abstinence dans 9 cas (Kamal et al, 2015)
- Testé comme agent prévention rechute dans essai ouvert multicentrique

Baclofène et GHB

- Baclofène : 15 mg en 3 prises jusqu'à 45 mg/j en 10 jours
- En l'absence de peu d'effets sur anxiété ou craving et d'effets indésirables après 2 semaines : augmentation à 60 mg/j
- Posologie maintenue pendant 10 semaines
- Comparateur : TCC
- Taux de rechute réduits par rapport aux patients recevant la TCC,
- Principaux effets indésirables : légère fatigue, somnolence, symptômes dépressifs
- Possibilité de l'envisager dans le sevrage thérapeutique ?
- Hautes doses à évaluer ?

Réduction des risques

- Ne pas consommer seul, consommer avec son, ses partenaires
- Ne jamais laisser son verre seul
- Doser correctement le produit avec une seringue non sertie (sans aiguille) ou un doseur à GHB
- Délai de 2 heures entre les prises
- Ne pas mélanger à l'alcool ou à d'autres drogues
- Consentement avant un rapport sexuel
- Prévention sexuelle

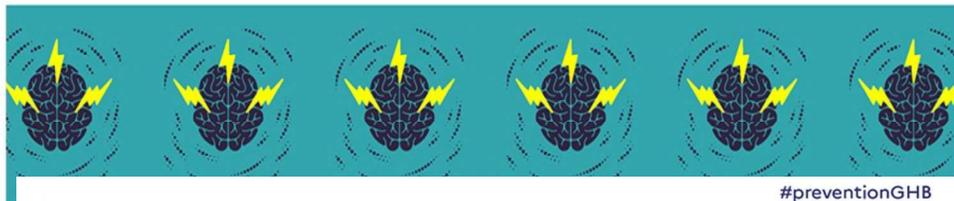
#preventionGHB

COMMENT RÉDUIRE LES RISQUES #1

Mieux vaut ne pas consommer de GHB/GBL pour éviter tout risque mais dans le cas contraire :

- ▶ Ne pas consommer d'alcool avant de prendre du GHB/GBL et pendant, car le risque de coma est important.
- ▶ S'entourer de personnes de confiance pour consommer, en particulier quand on n'en a pas l'habitude.
- ▶ Eviter les mélanges avec d'autres produits psychoactifs y compris les médicaments.
- ▶ Garder à l'œil son produit pour éviter les prises accidentelles par d'autres.

En cas d'urgence faire le 112 ou le 15 et ne pas laisser la personne seule.

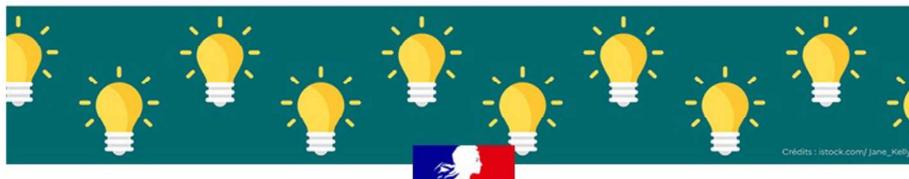


COMMENT RÉDUIRE LES RISQUES #2

Mieux vaut ne pas consommer de GHB/GBL pour éviter tout risque mais dans le cas contraire :

- ▶ Réaliser le dosage du GHB/GBL avec des outils gradués précisément (0,1 ml au moins).
- ▶ Noter l'heure d'ingestion et laisser au minimum 2 heures entre chaque prise, voire plus en fonction de la dose.
- ▶ Eviter la conduite de tout véhicule, l'usage du GHB/GBL affecte la coordination des mouvements et rend somnolent.
- ▶ Penser aux préservatifs en contexte sexuel !

En cas d'urgence faire le 112 ou le 15 et ne pas laisser la personne seule.



#preventionGHB

PROFESSIONNEL DE LA NUIT OU ORGANISATEUR DE SOIRÉE, QUE FAIRE FACE AU GHB/GBL ?

Je sensibilise le personnel et la clientèle/les participants à :

- ▶ Ne pas laisser les verres sans surveillance.
- ▶ Etre vigilant sur les attitudes évoquant l'ivresse ou un état de sommeil.
- ▶ Signaler immédiatement tout comportement suspect.
- ▶ Signaler la circulation/manipulation de fioles, seringues, poudre, cuillères.
- ▶ Etre vigilants sur ce qui se passe dans les endroits plus isolés (toilettes, extérieur, etc.).

Si possible, je communique sur les risques (sets de table, verres, sous-verres, protection de verres, etc.)



#preventionGHB

PROFESSIONNEL DE LA NUIT OU ORGANISATEUR DE SOIRÉE, QUE FAIRE EN CAS DE MALAISE ?

- ▶ J'accompagne la personne à l'écart et j'assure sa protection.
- ▶ Si elle est consciente, je l'interroge sur les raisons de son état.
- ▶ Je ne la laisse pas seule.
- ▶ Si elle est en état de rentrer, je la fais raccompagner par un proche.

Si la personne déclare s'être faite agresser :

- ▶ Je l'accompagne à l'écart et je ne la laisse pas seule.
- ▶ Je conserve la boisson consommée ou les verres vides.
- ▶ J'appelle la police ou la gendarmerie.

Si la personne a des maux de tête, des vertiges, des nausées/vomissements ou est inconsciente, elle fait peut-être une surdose. J'appelle les secours sans tarder (112 ou 15) et je ne la laisse pas seule.



Merci pour votre attention

Instagram : Laurent_karila

Twitter : @laurentKarila

Email : laurent.karila@aphp.fr

