

## GAMMA-HYDROXYBUTYRATE (GHB)-DEFICIENCY IN ALCOHOL-DEPENDENCE?

OLIVIER AMEISEN

23 rue du Départ—BP 37—7 5014 Paris, France

*(Received 10 January 2007; first review notified 17 January 2007; in revised form 3 March 2007; accepted 28 March 2007; advance access publication 1 August 2007)*

Je voudrais proposer une hypothèse qui pourrait expliquer certains des effets du baclofène dans la dépendance alcoolique qui sont décrits dans l'étude de cas du Dr Bucknam de (Bucknam, 2007) et dans mon rapport d'auto-cas (Ameisen, 2005). L'alcool, le baclofène et le GHB ont tous des effets sédatifs / hypnotiques chez les humains. Les essais cliniques ont montré que le baclofène réduisait l'anxiété des personnes alcooliques (Krupitsky et al, 1993. Addolorato et al, 2002) et non alcooliques (Breslow et al, 1989;.. Drake et al, 2003).

Et que la somnolence est un effet secondaire extrêmement répandue du baclofène. Pourtant, contrairement à d'autres sédatifs / hypnotiques (benzodiazépines, méprobamate, barbituriques), le baclofène et le GHB ont été spécialement montrés comme capables de réduire le craving chez des patients alcooliques (Addolorato et al, 2002; Caputo et al, 2003; Nava et al, 2006).

Chez les animaux, les effets du baclofène sur l'anxiété sont plus hétérogènes. Bien que certaines études démontrent que le baclofène a une activité sédatrice (Carai et al., 2004), le manque d'activité anxiolytique (Dalvi et Rodgers, 1996) et même des actions anxiogènes (voitures et Wisniewska, 2006) ont également été signalés.

Aussi, tandis que des rapports montrent que le baclofène augmente la gravité des syndromes de sevrage à l'alcool chez les animaux (Humeniuk et al., 1994), l'efficacité du baclofène dans le traitement du syndrome de sevrage aigu a été montré être comparable à celui du diazépam dans les essais cliniques (Addolorato et al., 2006).

Chez la souris, Carai et al a établi que l'effet sédatif / hypnotique du GHB est, comme celle du baclofène, provoqué par la stimulation des récepteurs du GABA (B) (Carai et al., 2001) qui ajoute l'hypothèse que le récepteur GABA (B) constitue un site central d'action du GHB. Fonctionnellement, les deux substances le baclofène et le GHB augmentent un courant potassique et diminuent le H-courant dans des neurones hippocampiques via le récepteur GABA (B) (Schweitzer et al., 2004).

Concernant l'alcool, le GHB et le baclofène, un seul est une molécule naturelle : le GHB. Cela me conduit à poser l'hypothèse selon laquelle un dysfonctionnement primaire de GHB, comme un déficit quantitatif ou fonctionnel, pourrait être en partie responsable du syndrome dysphorique (anxiété, insomnie, tension musculaire...) qui précède et plus tard coexiste avec dépendance à l'alcool. Le baclofène pourrait compenser une partie du déficit en GHB et de supprimer la dysphorie et la dépendance. La plupart des sédatifs ou hypnotiques peuvent entraîner une dépendance.

En pratique clinique, de ces deux agents qui stimulent les récepteurs du GABA (B), le GHB provoque la dépendance, tandis que la dépendance n'a pas été rapportée avec le baclofène. Cela pourrait être lié à de nombreux sites d'action du GHB en dehors des récepteurs du GABA (B). Des études chez l'animal doivent être effectuées pour vérifier cette hypothèse.

Traduction par Sylvie – Association BACLOFÈNE

## REFERENCES

- Addolorato, G., Caputo, F., Capristo, E. *et al.* (2002) Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary doubleblind randomized controlled study. *Alcohol and Alcoholism* **37**, 504–508.
- Addolorato, G., Leggio, L., Abenavoli, L. *et al.* (2006) Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *American Journal of Medicine* **119**, 276.e13–8.
- Ameisen, O. (2005) Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using highdose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol and Alcoholism* **40**, 147–150.
- Andriamampandry, C., Taleb, O., Kemmel, V. *et al.* (2007) Cloning and functional characterization of a gamma-hydroxybutyrate receptor identified in the human brain. *FASEB J.* **3**, 885–895.
- Breslow, M. F., Fankhauser, M. P., Potter, R. L. *et al.* (1989) Role of gamma-aminobutyric acid in antipanic drug efficacy. *American Journal of Psychiatry* **146**, 353–356.
- Bucknam, W. (2007) Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol and Alcoholism* **42**, 158–160.
- Caputo, F., Addolorato, G. and Lorenzini, F. (2003) Gammahydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. *Drug and Alcohol Dependence* **70**, 85–91.
- Car, H. and Wisniewska, R. J. (2006) Effects of baclofen and L-AP4 in passive avoidance test in rats after hypoxia-induced amnesia. *Pharmacological Reports* **58**, 91–100.
- Carai, M. A., Colombo, G., Brunetti, G. *et al.* (2001) Role of GABA(B) receptors in the sedative/hypnotic effect of gammahydroxybutyric acid. *European Journal of Pharmacology* **428**, 315–321.
- Carai, M. A., Vacca, G., Serra, S. *et al.* (2004) Suppression of GABA(B) receptor function in vivo by disulfide reducing agent, DL-dithiothreitol (DTT). *Psychopharmacology* **174**, 283–290.
- Dalvi, A. and Rodgers, R. J. (1996) GABAergic influences on plusmaze behaviour in mice. *Psychopharmacology* **128**, 380–397.
- Drake, R. G., Davis, L. L., Cates, M. E. *et al.* (2003) Baclofen treatment for chronic posttraumatic stress disorder. *Annals of Pharmacotherapy* **37**, 1177–1181.
- Humeniuk, R. E., White, J. M. and Ong, J. (1994) The effects of GABAB ligands on alcohol withdrawal in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **49**, 561–566.
- Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Ivanov, V. B. *et al.* (1993) Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug and Alcohol Dependence* **33**, 157–163.
- Nava, F., Premi, S., Manzato, E. and Lucchini, A. (2006) Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumption. *Journal of Psychoactive Drugs* **38**, 211–217.
- Schweitzer, P., Roberto, M. and Madamba, S. G. (2004) Gammahydroxybutyrate increases a potassium current and decreases the H-current in hippocampal neurons via GABAB receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **311**, 172–179.