

GHB: substance naturelle, drogue et médicament

Robert Hämmig

Universitäre Psychiatrische Dienste, Bern

Quintessence

- Le GHB est une substance présente à l'état naturel dans des plantes et chez des animaux qui a des indications limitées en médecine et est considérée comme un stupéfiant.
- Le GHB s'est établi comme «party drogue» dans les scènes de ses adeptes.
- Le problème dans ces scènes est la consommation parallèle d'alcool et d'autres substances à effet sédatif, qui favorisent la tendance à la dépression et l'arrêt respiratoires en fonction des doses de GHB prises.
- Les surdosages provoquent un coma exigeant une surveillance clinique.
- Une addiction au GHB est rare mais les syndromes de sevrage peuvent être très graves et exiger un traitement clinique.

Introduction

L'acide gamma-hydroxy-butérique (GHB) a fait l'objet d'une certaine attention dans les médias comme «party drogue» ces dernières années. Il est souvent faussement appelé drogue de designer. Les drogues de designer sont des substances partant d'une structure chimique donnée et modifiées de manière à avoir un effet stupéfiant. Le GHB est cependant une substance qui se trouve à l'état naturel dans des plantes et chez des animaux. Le GHB endogène est métabolisé à partir du GABA (acide gamma-amino-butérique) mais peut aussi être un précurseur dans le métabolisme du GABA.

C'est en 1874 déjà qu'a été décrite la première synthèse du GHB mais ce n'est que vers 1960 qu'il a commencé à être utilisé en anesthésie. En raison de son absence d'analgésie et de ses effets indésirables, il a été remplacé par d'autres médicaments dans la plus grande partie des pays. Dans les années 1980, le GHB était apprécié par les body-builders comme complément nutritionnel car il fait sécréter davantage d'hormone de croissance et est donc supposé avoir un effet anabolisant. Dans certains clubs et certaines soirées, le GHB a été de plus en plus apprécié dans les années 1990 pour son effet aphrodisiaque et relaxant, comme celui de l'alcool. Avec sa consommation toujours plus répandue, de plus en plus de cas de surdosages, certains à issue fatale, ont été déclarés, de même que des syndromes de dépendance isolés, et des rapports sur le GHB comme drogue «date-rape» ont circulé, à savoir drogue rendant sa victime sans volonté contre une agression sexuelle. Ce qui a fait que le GHB a été enregistré comme stupéfiant au niveau international. En Suisse

aussi, le GHB figure comme acide 4-hydroxybutyrique dans le tableau a de l'annexe à l'ordonnance du DFI sur les stupéfiants, substances psychotropes, précurseurs et adjuvants chimiques (Ordonnance sur les tableaux des stupéfiants [OTStup-DFI]) et est ainsi une substance contrôlée. Ce tableau comporte en outre la remarque précisant que son ester gammabutyrolactone (GBL) est exclu du contrôle s'il est utilisé dans l'industrie. In vivo, le GBL est rapidement transformé en GHB par des lactonases dépendant du calcium et c'est donc un précurseur du GHB. Un autre précurseur est le 1,4-butanediol (1,4-BD), qui est transformé en GHB dans le foie par l'alcool-déshydrogénase et l'acétaldéhyde-déshydrogénase. Le GHB n'est pas utilisé dans l'industrie chimique mais le GBL et le 1,4-BD sont très demandés comme solvants et émoullients plastiques, par ex. dans la fabrication de polyuréthanes, colorants, dissolvants de vernis à ongles, etc. Une réglementation sur les stupéfiants tout aussi stricte que pour le GHB n'est donc pas possible sans pénaliser gravement l'industrie. Selon le Centre Suisse d'Information Toxicologique, le GBL ne s'est largement répandu qu'après que le GHB ait été soumis au contrôle des stupéfiants. Le 1,4-BD et les autres précurseurs potentiels que sont le gamma-valérolactone (GVL) et le gamma-hydroxybutyraldéhyde ne semblent pas être beaucoup utilisés comme drogues. Sous forme sèche, le GHB est une poudre blanc jaunâtre saponifiée ayant tendance à faire des grumeaux en raison de ses caractéristiques hygroscopiques. Il a un goût salé et est pratiquement inodore. Il circule en solution dans l'eau et le consommateur ne peut avoir aucun contrôle de sa dose. La solution est limpide ou légèrement opalescente.

Pharmacocinétique

Après sa prise orale, le GHB est rapidement résorbé et les pics de concentration plasmatique sont atteints entre 25 et 45 minutes. Sa distribution dans l'organisme est rapide, elle suit un modèle à deux compartiments et n'est pratiquement pas influencée par le sexe, la prise de nourriture ni la cirrhose hépatique. Le GBL est encore plus rapidement résorbé par l'intestin et la C_{max} du GHB est plus élevée. Ce que les consommateurs illégaux ressentent comme plus désagréable que le GHB, et le GBL est souvent transformé en GHB par hydrolyse simple avant l'administration. Le 1,4-BD est lui aussi rapidement résorbé et métabolisé mais avec une grande variabilité interindividuelle, probablement imputable à des variations génétiques de l'alcool-déshy-



Robert Hämmig


Les auteurs n'ont déclaré aucune obligation financière ni personnelle en rapport avec l'article soumis.

drogénase. La transformation est en outre inhibée compétitivement par l'alcool. Le GHB est rapidement éliminé et sa demi-vie plasmatique est de 20 à 60 minutes. Le GHB est métabolisé en succinate-semialdéhyde par la GHB-déshydrogénase qui, après oxydation en acide succinique, est incorporé dans le cycle de Krebs avant de devenir du CO₂. Moins de 2% du GHB non métabolisé est éliminé par les reins. Il est donc difficile de prouver une consommation de GHB. Il peut être dosé dans le sang pendant environ 5 à 8 heures et dans l'urine jusqu'à 12 heures après la prise. Le GHB naturel peut présenter quelques difficultés, il doit être séparé du GHB absorbé; de même que les variations in vitro de la concentration en GHB dans les tubes.

Pharmacodynamique

Des sites de liaison spécifiques du GHB ont été trouvés dans le cerveau humain. Nous pensons aujourd'hui qu'il y a une famille de récepteurs du GHB présynaptiques liés aux protéines G, sur lesquels le GHB en tant qu'agoniste a des effets déjà à ses concentrations endogènes. Ils semblent être liés à la régulation de la sécrétion de GABA et de glutamate. La fonction de ces récepteurs est encore largement inconnue. Il y a de bonnes preuves que le GHB à des doses pharmacologiques déploie ses effets par action agoniste sur les récepteurs GABA B. Ces récepteurs se trouvent dans le système nerveux à des sites pré- et postsynaptiques en tant qu'auto- et hétérorécepteurs et sont couplés aux protéines G. Ils sont ainsi polyvalents dans la régulation de plusieurs systèmes de neurotransmetteurs. Le GHB inhibe la sécrétion d'hypocrétine, d'histamine, de noradrénaline et d'acétylcholine. Celle de dopamine est inhibée à doses faibles mais augmentée à doses élevées et le turn-over de la sérotonine est en outre augmenté. Une partie de ses effets neuroprotecteurs contre les lésions ischémiques et hypoxiques, de même que contre le stress oxydatif, semble être le couplage des récepteurs GABA B au système second messenger et à l'activation du CREB (cyclic-AMP response element binding). En résumé, l'inhibition de neurotransmetteurs activateurs provoque une hyperpolarisation des cellules nerveuses et donc sédation, sommeil et dans le cas extrême coma et mort.

Effets du GHB

Les descriptions par ses consommateurs des effets voutus du GHB sont la plupart du temps très floues dans la littérature scientifique, seuls ses effets indésirables sont présentés en détail. En fonction des doses, il s'agit d'hypothermie, céphalée, nausée, vomissement, vertige, langue lourde et à hautes doses, bradycardie, myoclonies et convulsions, dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt et troubles de conscience allant jusqu'au coma profond. Les manifestations cliniques surviennent de manière abrupte et durent env. 1 à 4 heures avant de disparaître tout aussi abruptement. Pour les effets de cette drogue attendus par ses consommateurs, le lecteur peut consulter les innombrables rapports et descriptions sur Internet. Ils sont dose-dépendants et leur variabilité interindividuelle est très grande (tab. 1 )

Intoxication au GHB

Les graves intoxications au GHB peuvent aller jusqu'au coma et à l'arrêt respiratoire et imposent une surveillance clinique. Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement est donc symptomatique, avec oxygénation au premier plan. L'intubation n'est indiquée qu'en cas de vomissement et de bronchoaspiration. Les comateux se réveillent d'un moment à l'autre avant de se retrouver totalement orientés. Ils récupèrent généralement dans les 6 à 8 heures suivant la prise de GHB et peuvent ensuite sortir de l'hôpital. Une bonne intervention rapide, c.-à-d. avant l'arrivée de l'ambulance, permet d'éviter des décès.

Accoutumance au GHB, dépendance et sevrage

Une accoutumance apparaît avec la prise régulière d'env. 20 g par jour. Une dépendance peut s'installer avec des excès massifs. Le risque de dépendance ne semble pas être très grand et demande une consommation d'au moins 3 à 4 doses par jour pendant 2 à 3 mois. En cas d'arrêt brusque du GHB s'installe un syndrome de sevrage parfois très violent avec tremor, tachycardie intermittente, états anxieux, agitation, insomnie, hallucinations surtout auditives et visuelles, état confusionnel, délire, diaphorèse et hypertension. Ces symptômes apparaissent déjà 1 à 6 heures après la dernière prise, atteignent un pic au cours des 24 premières heures et peuvent persister jusqu'à 14 jours. Des symptômes de sevrage prolongés ont également été décrits, avec anxiété persistante, dépression, insomnie et déficits cognitifs, pouvant persister plusieurs mois. Le traitement logique de ce syndrome de sevrage consisterait à donner un agoniste GABA B à dose initiale substitutive puis dégressive. Dans la littérature, le baclofène n'est recommandé qu'en seconde intention si le tableau ne peut être maîtrisé par benzodiazépines à très hautes doses.

Tableau 1. Effets dose-dépendants du GHB.

Dose	Effet
0,5 à 1,5 grammes	Amélioration de l'humeur, relaxation et équilibre, léger état ébrioux, légère euphorie. Besoin de contact et libido augmentés.
1,5 à 2,5 grammes	Intensification de la vision colorée, évt hallucinations. Sensibilité tactile augmentée et libido encore plus, langue lourde, souvent légère incohérence idéatoire. Parfois nausée.
2,5 à 3,0 grammes	Euphorie marquée, mais souvent passage à la nausée, vomissement, vertige et somnolence. Evt myoclonies, bradycardie et hallucinations intenses.
3,0 à 4,0 grammes	La plupart du temps sommeil.
>4,0 grammes	Narcose.

GHB dans les soirées

Dans les soirées, le GHB circule sous le nom de «liquid ecstasy». Le problème est qu'il est rarement pris seul. Les substances sédatives prises en même temps que le GHB (l'alcool surtout) accentuent la dépression respiratoire et font du GHB une substance potentiellement dangereuse car les quantités ingérées sont souvent proches d'un surdosage même sans ces autres substances. Selon les enquêtes de Streetwork Zurich (2010) sur les substances prises au cours d'une party typique, le GHB vient loin derrière l'alcool, le cannabis, l'ecstasy, les amphétamines et la cocaïne. Le GBL y est moins apprécié que le GHB et il est souvent transformé en GHB avant d'être pris.

Le GHB est parfaitement indiqué pour rendre inoffensive la victime d'une agression sexuelle. Il peut sans autre être versé dans un verre abandonné sans modifier sensiblement le goût de son contenu. Une telle malversation est difficile à prouver et la fenêtre temporelle est brève. Les rares données internationales sur le «date-rape» montrent que pour cela les benzodiazépines ont la préférence et que le GHB ne joue qu'un rôle secondaire. Les accidents sous l'effet du GHB sont beaucoup plus importants, de même que le risque d'être victime d'autres malversations et agressions. De petites doses diminuent déjà massivement l'aptitude à conduire.

GHB en médecine

En Suisse, le GHB (= oxybat) est enregistré sous le nom de Xyrem® pour le traitement d'adultes souffrant de cataplexie dans le cadre d'une narcolepsie. Xyrem® améliore l'architecture du sommeil en augmentant le sommeil lent (ondes delta) et par d'autres mécanismes, ce qui diminue la somnolence diurne et les cataplexies. Dans cette indication, Xyrem® doit se prendre avant le coucher et une fois pendant la nuit, à commencer par une dose de 2 × 2,25 g pouvant aller jusqu'à 2 × 4,5 g. Si cette dose maximale et la fréquence de prise sont respectées aucun syndrome de sevrage ne s'observe après une interruption abrupte. Du fait qu'il figure sur la liste des stupéfiants, Xyrem® doit être prescrit sur des ordon-

nances de stupéfiants. Ce qui rend plus difficile son utilisation off-label.

En Italie, le GHB s'utilise également pour le syndrome de sevrage et l'abstinence d'alcool. La raison en est que l'alcool agit également par les récepteurs GABA et que le GHB substitue en partie l'effet de l'alcool, ce qui atténue les symptômes de sevrage et le craving. Un syndrome de dépendance au GHB en cas d'utilisation selon cette indication a été observé surtout chez des polytoxicomanes.

En Allemagne, une solution injectable de GHB est enregistrée sous le nom de Somsanit® comme anesthésique. Somsanit® est considéré comme particulièrement indiqué pour une sédation prolongée.

Des études sur l'emploi du GHB dans la fibromyalgie ont donné des résultats encourageants.

Correspondance:

Dr Robert Hämmig
Leitender Arzt, Schwerpunkt Sucht
Universitäre Psychiatrische Dienste Bern
Zieglerstrasse 7, Postfach 52
CH-3010 Bern
haemmig@spk.unibe.ch

Références recommandées

- Andresen H, Aydin BE, Mueller A, Iwersen-Bergmann S. An overview of gamma-hydroxybutyric acid: pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxic effects, addiction, analytical methods, and interpretation of results. *Drug Test Anal.* 2011;doi 10.1002/dta.254.
- Krul J, Girbes AR. Gamma-hydroxybutyrate: experience of 9 years of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-related incidents during rave parties in The Netherlands. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(4):311-5.
- Liechti ME, Kupferschmidt H. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL): analysis of overdose cases reported to the Swiss Toxicological Information Centre. *Swiss Med Wkly.* 2004; 134(35-36):534-7.
- Mamelak M. Narcolepsy and depression and the neurobiology of gamma-hydroxybutyrate. *Prog Neurobiol.* 2009;89(2):193-219.
- Munir VL, Hutton JE, Harney JP, Buyckx P, Weiland TJ, Dent AW. Gamma-hydroxybutyrate: a 30 month emergency department review. *Emerg Med Australas.* 2008;20(6):521-30.
- Oliveto A, Gentry WB, Pruzinsky R, Gonsai K, Kosten TR, Martell B, et al. Behavioral effects of gamma-hydroxybutyrate in humans. *Behav Pharmacol.* 2010;21(4):332-42.
- Wood DM, Brailsford AD, Dargan PI. Acute toxicity and withdrawal syndromes related to gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its analogues gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD). *Drug Test Anal.* 2011;doi 10.1002/dta.292.
- <http://www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb.shtml>
- <http://www.drogenkult.net/?file=GHB&view=pdf>

CME www.smf-cme.ch

1. Laquelle des affirmations ci-dessous sur le GHB est fautive?

- A L'effet du GHB provient de sa liaison aux récepteurs GABA B.
- B Les précurseurs chimiques GBL et 1,4-BD sont très utilisés dans l'industrie chimique.
- C Le GHB est rapidement métabolisé et sa durée d'action est brève.
- D Le GHB est une drogue de designer.
- E Si le GHB et ses précurseurs sont pris comme drogues les doses sont généralement proches d'un surdosage.

2. Laquelle des affirmations ci-dessous est correcte?

- A En cas de surdosage avec état comateux, il faut administrer un antidote.
- B L'effet du GHB peut aussi être obtenu avec les benzodiazépines.
- C Le potentiel de dépendance du GHB est très élevé.
- D La prise des précurseurs GBL et 1,4-BD est moins dangereuse que celle de GHB.
- E Chez les personnes dépendantes du GHB, les symptômes de sevrage apparaissent quelques heures déjà après la dernière prise.