

L'ESSENTIEL

> Le GHB est un dérivé du GABA, un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central qui « éteint » les neurones.

> Il a été synthétisé dans les années 1960 et rapidement utilisé en anesthésie, car il facilite le sommeil. Mais ensuite, il est devenu une drogue récréative, dont

certaines personnes malintentionnées abusent.

> Aujourd'hui, on sait que le GHB agit via deux types de récepteurs cérébraux et a des effets bénéfiques pour diverses pathologies : narcolepsie, syndrome de sevrage alcoolique, fibromyalgie – entre autres.

L'AUTEUR



BERNARD CALVINO
professeur d'université
honoraire en
neurophysiologie et ancien
membre du conseil
scientifique de l'institut
UPSA de la douleur

GHB

Et pourtant, il soigne...

Le GHB, aujourd'hui connu comme la drogue du violeur, a d'abord été créé comme anesthésiant hypnotique. Cette molécule se montre aujourd'hui d'une aide précieuse dans le traitement de la narcolepsie, de l'addiction, de la fibromyalgie, voire de certaines maladies neurodégénératives...

Le GHB, ou acide gamma-hydroxybutyrique, est une molécule qui a récemment acquis une sinistre réputation en faisant la une des médias en tant que « drogue du violeur ». Dans les bars, boîtes de nuit ou *rave parties*, des individus malintentionnés l'utilisent pour « faciliter » un viol en le versant dans le verre de la future victime, à son insu : cette dernière perd alors le contrôle d'elle-même, comme anesthésiée, perdant toute capacité de résistance.

UN SOMBRE TRAFIC

Or il est difficile d'identifier *a posteriori* l'intoxication, car la victime ne garde en général aucun souvenir de ce qu'il lui est arrivé et, dans la mesure où cette molécule est rapidement métabolisée par le foie et éliminée par



Analogue au principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, le GHB offre de nombreux bénéfices thérapeutiques.

l'organisme, elle n'est pas détectable par les tests toxicologiques de routine. Résultat: seul le souvenir – éventuel – de l'événement permet d'établir – difficilement – un diagnostic...

De sorte qu'aujourd'hui, se développe sur internet un mouvement appelant à boycotter les bars où, hélas, se multiplient ces pratiques, tandis que les dépôts de plainte pour agression sexuelle ou viol, en particulier dans le milieu étudiant, ne cessent d'augmenter.

Il faut dire qu'également euphorisant et relaxant, le GHB favorise aussi la pratique récréative du *chemsex*, mot-valise anglais pour *chemical sex*, le fait d'avoir – *a priori* volontairement – un rapport sexuel sous substance: les individus recherchent alors l'euphorie, la connexion avec le partenaire et l'exacerbation du plaisir que ce produit procure. Mais cela augmente les risques de dérapages: sous l'emprise de la drogue, est-on vraiment consentant? A-t-on encore la lucidité de se protéger correctement?

Par ailleurs, le GHB est aussi répandu dans le milieu du... culturisme. Parce qu'en 1977, des Japonais ont rapporté que la molécule augmenterait les effets des stéroïdes et la libération de l'hormone de croissance. Bien que ces résultats n'aient toujours pas été validés scientifiquement, la molécule est largement utilisée par les adeptes du *bodybuilding* depuis les années 1980, en particulier aux États-Unis, pour augmenter la masse musculaire et éliminer les graisses tout en passant entre les mailles des contrôles antidopage...

UTILE EN ANESTHÉSIE

Pourtant, consommer du GHB, même en petite quantité, n'est pas anodin: il existe des risques d'intoxication aiguë et de comportements dangereux – conduite automobile à risque, agressivité... –, voire de troubles psychiatriques: insomnie, anxiété, hallucinations auditives et visuelles. Et lorsque la consommation devient quotidienne, elle comporte un

UN RÉGULATEUR DE L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE

Comment le GHB agit-il? Depuis les travaux d'Henri Laborit, de nombreux scientifiques se sont intéressés à cette molécule, afin de comprendre comment et pourquoi elle présente ses activités pharmacologiques. Le GHB est une substance endogène naturelle des organismes de nombreux mammifères. Dans le cerveau, il est synthétisé à partir du GABA, dont il est un métabolite, grâce à l'action de diverses enzymes qui remplacent le groupe chimique amine ($-NH_2$) par un hydroxy ($-OH$). Ensuite, le GHB est stocké dans des vésicules synaptiques neuronales, mais il est aussi présent dans les liquides extracellulaires.

L'activité du GHB résulte de sa liaison à deux types de récepteurs: il mime les effets du GABA en se fixant sur les récepteurs GABA-B du cerveau (mais pas sur les GABA-A) et agit aussi sur ses propres récepteurs, les récepteurs GHB, dits « à sept domaines transmembranaires couplés à une protéine G ». C'est seulement en 2003 que l'équipe de Michel Maitre, à l'Institut de chimie biologique de la faculté de médecine de Strasbourg, a pour la première fois identifié ces récepteurs chez les rats, puis chez l'homme en 2007. Ils se retrouvent principalement dans l'hippocampe, siège de la mémoire, le cortex, où se déroulent les fonctions cognitives supérieures comme la planification et le raisonnement, le striatum, entre autres responsable du contrôle des mouvements, le thalamus, carrefour de nombreuses

aptitudes cognitives et régulateur du sommeil, le cervelet, qui intervient notamment dans le contrôle moteur, et les bulbes olfactifs. Ces récepteurs ne ressemblent pas du tout aux récepteurs GABA-B et ne fixent que le GHB, qui, de fait, représente un véritable neurotransmetteur neuronal.

On pense que les neurones synthétisant et sécrétant du GHB colibèrent aussi du GABA, de sorte que le GHB participerait également à la régulation de l'activité de la synapse GABAergique: en se liant à un récepteur GHB situé sur la terminaison présynaptique afférente du neurone GABAergique, le GHB bloquerait l'entrée présynaptique de calcium et diminuerait ainsi l'activité de la synapse (en hyperpolarisant la membrane du neurone); d'où un ralentissement de la sécrétion de GABA (voir la figure ci-contre). Ou de tout autre neurotransmetteur, comme le glutamate et la dopamine, sécrétés par un neurone présentant également à sa membrane présynaptique des récepteurs GHB.

En réalité, l'effet pharmacologique du GHB, thérapeutique ou récréatif, nécessite la consommation d'une quantité assez élevée de la molécule – en moyenne de 2 à 3 grammes chez l'homme – afin que la concentration cérébrale de GHB augmente suffisamment. L'équipe de Michel Maitre a montré, dans les années 1990, que la conséquence de cette augmentation est en réalité une variation « biphasique » des concentrations extracellulaires

de GABA, mais aussi de dopamine et de glutamate: dans un premier temps, court (de dix à vingt minutes), la libération de ces neurotransmetteurs est diminuée du fait de l'action du GHB sur ses propres récepteurs; puis, dans un deuxième temps, long (de une à deux heures selon la dose administrée), l'effet s'inverse et la libération de ces neurotransmetteurs augmente considérablement (en particulier pour la dopamine, plus de deux fois), de sorte que leurs taux cérébraux se retrouvent à des valeurs très au-dessus des normales physiologiques... Ainsi, selon Michel Maitre, « après une période courte d'hypersollicitation des récepteurs GHB (qui installent une hyperpolarisation neuronale et une chute de la libération des neurotransmetteurs étudiés), succède une période de désensibilisation de ces mêmes récepteurs GHB avec dépolarisation neuronale et libération accrue de GABA, de dopamine et de glutamate. Ce phénomène se produit dans la plupart des régions cérébrales étudiées. Le rôle bénéfique du GHB en thérapie ou son utilisation comme substance récréative serait donc la conséquence d'une adaptation des circuits GHB endogènes contrôlant la libération de certains neurotransmetteurs, à la suite de l'augmentation importante des taux de GHB cérébral – consécutive à la consommation de la substance ».