

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 ».

risque d'addiction, de tolérance (le besoin d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets), ou de syndrome d'abstinence en cas d'arrêt de la consommation (même si, le plus souvent, le sevrage du GHB ne nécessite pas d'hospitalisation).

Pour toutes ces raisons, la Food and drug administration (FDA) a classé le GHB comme drogue en 1989 et l'a retiré de la vente aux États-Unis; la France l'a quant à elle répertorié comme stupéfiant en 1999, et l'a également interdit à la vente publique. Son usage «récréatif», comme euphorisant, dopant – et évidemment comme facilitateur d'abus – est donc strictement illégal.

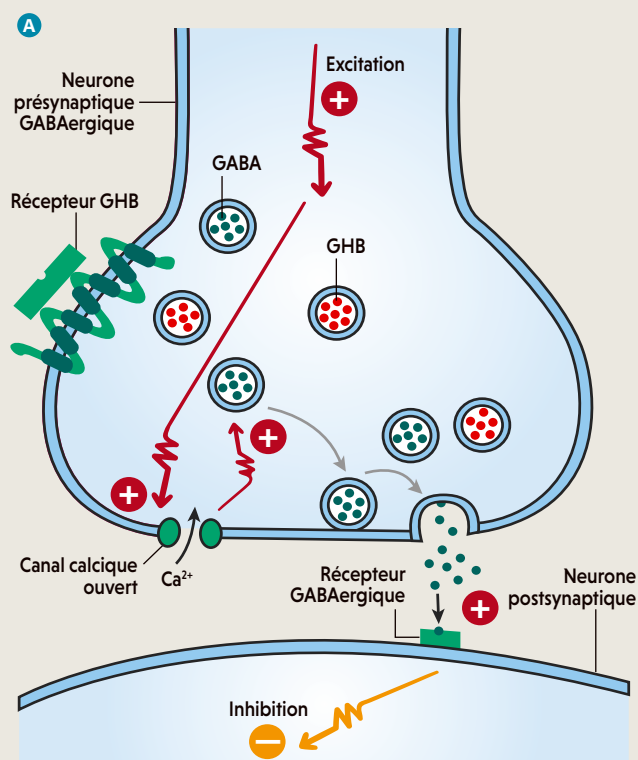
Reste son usage médical. Car le GHB tant décrié de nos jours est avant tout une molécule thérapeutique, ne serait-ce que pour induire une anesthésie lors d'opérations chirurgicales, fonction pour laquelle il a d'ailleurs été utilisé la première fois quand on l'a synthétisé. Et aujourd'hui, la substance est aussi un traitement contre la narcolepsie, le syndrome de

sevrage alcoolique, la fibromyalgie... Alors comment faire la part des choses?

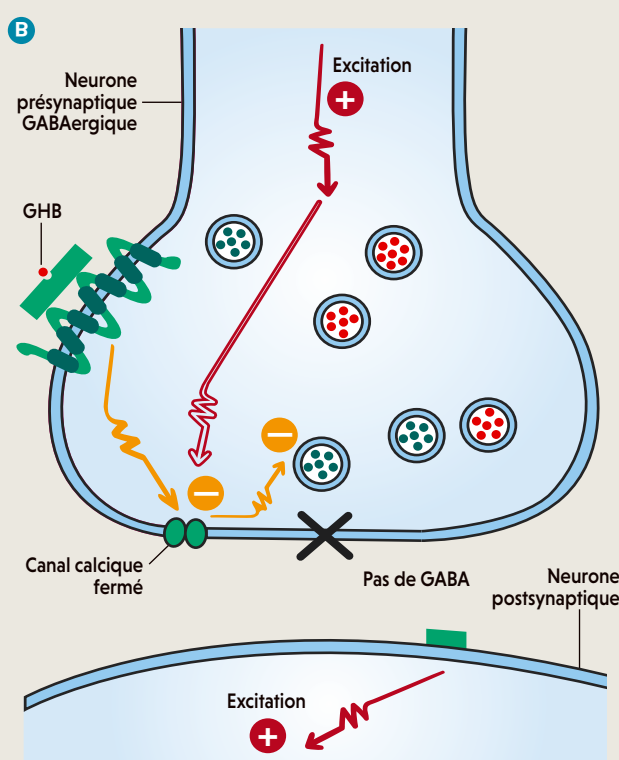
En 2011, dans sa thèse de sciences pharmaceutiques intitulée *L'acide gamma-hydroxybutyrique, intérêts thérapeutiques et usages détournés*, Damien Vignaud a fait le point sur le sujet, en détaillant les effets thérapeutiques bénéfiques du GHB tout en montrant que sa consommation récréative présente toujours une toxicité, à la fois aiguë (à court terme) et chronique (à long terme), en fonction de la dose, de la durée d'utilisation et de son association avec d'autres substances.

UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE...

En effet, la dangerosité du GHB provient très souvent du fait qu'il est consommé avec d'autres substances toxiques, en particulier l'alcool, qui potentialise ses effets. Les principaux signes d'une absorption de GHB varient d'un individu à l'autre, mais en général, à partir



Les récepteurs du GHB sont présents sur différents types de neurones dans le cerveau : ceux sécrétant le neurotransmetteur GABA, qui a une action inhibitrice (voir A), et ceux libérant soit du glutamate, soit de la dopamine, qui ont un effet excitateur. Quoi qu'il en soit, le GHB agit de la même façon. D'abord, il se fixe sur son récepteur GHB dit «à sept domaines transmembranaires», ce qui provoque une fermeture des canaux calciques de la membrane du neurone présynaptique. De sorte que l'activité de ce neurone diminue et les vésicules de neurotransmetteurs (voir B,



ici contenant du GABA) n'atteignent plus la synapse. Il en résulte une excitation du neurone postsynaptique par manque de GABA. Pour des neurones présynaptiques libérant du glutamate ou de la dopamine, on obtient également une diminution de la sécrétion de ces neurotransmetteurs, donc une inhibition de l'activité du neurone postsynaptique (le glutamate et la dopamine étant des neurotransmetteurs excitateurs).