

de l'ingestion de 1 à 2 grammes, on observe une désinhibition, des comportements agressifs, des hallucinations et des troubles moteurs dont une ataxie (un trouble de l'équilibre et de la coordination des mouvements). À partir de trois grammes, se développent même une amnésie, une hypotonie (une baisse de tonus musculaire) et une somnolence. Et, à partir de quatre à cinq grammes, une perte de conscience, qui dure entre deux et quatre heures et qui ressemble beaucoup à un coma éthylique, et risque, comme lui, de mener à la mort...

Ainsi, en grande quantité, et surtout mélangé à d'autres substances, le GHB provoque souvent des malaises importants; en France, aux États-Unis, en Grande-Bretagne, en Australie, etc., on recense chez les jeunes de plus en plus de comas associés à des crises épileptiques du fait de l'usage illicite du GHB. Bien que la délivrance de cette molécule soit la même que celle des autres stupéfiants, à savoir par prescription sur ordonnances sécurisées et nominatives, il reste relativement facile de s'en procurer par les circuits parallèles et sur Internet. Résultat: sa mauvaise utilisation et sa consommation à des fins récréatives sont de plus en plus fréquentes et en font un véritable problème de santé publique, à l'origine d'un nombre croissant d'admissions aux urgences.

AUX ORIGINES DU GHB

D'où vient le GHB? Comment agit-il? C'est en 1960 que le chirurgien et neurobiologiste français Henri Laborit synthétise le GHB. Initialement, il cherchait une molécule capable de reproduire les effets inhibiteurs du GABA, un important neuromédiateur du cerveau, et qui puisse être administrée par voie sanguine. En effet, il existe dans le cerveau deux types de neurotransmetteurs ou molécules de communication entre neurones. Les premiers comprennent les agents excitateurs, comme la dopamine et le glutamate, qui excitent les neurones où ils se fixent en dépolarisant leur membrane; les seconds regroupent les neurotransmetteurs inhibiteurs, le principal étant le GABA, qui repolarisent (ou hyperpolarisent) la membrane des neurones et diminuent leur activité électrique ainsi que la sécrétion de neurotransmetteurs à la synapse (l'espace de communication entre neurones).

Ainsi, Laborit part du constat que le GABA a un rôle inhibiteur dans le système nerveux central – il «éteint» les neurones en réduisant leur activité électrique –, mais qu'il est incapable de traverser le bouclier protecteur du cerveau. D'où son idée de synthétiser le GHB: en remplaçant le groupe chimique amine ($-NH_2$) à l'extrémité de la molécule de GABA par un groupe hydroxy ($-OH$), il obtient le GHB, alors en mesure de traverser la



Le GHB est efficace contre tous les symptômes de la narcolepsie: il réduit le temps de sommeil diurne, les hallucinations, les épisodes de sommeil et de perte de tonus musculaire survenant brutalement

barrière hématoencéphalique. Le neuroscientifique montre ensuite que ce composé pénètre facilement et rapidement dans le cerveau et engendre un sommeil de bonne qualité, avec un éveil très satisfaisant.

LA MOLÉCULE DU SOMMEIL

Grâce à diverses expériences, Laborit révèle alors que le GHB présente une activité hypnogène – il endort – chez le rat et le chien, puis chez l'homme. Le chercheur note que «l'action hypnogène du produit, après un temps d'action variable suivant la dose et la durée de perfusion, disparaît brusquement, et que le sujet redevenu conscient en quelques secondes se lève et marche comme au réveil d'un sommeil normal». De plus, cette activité hypnogène du GHB est accompagnée d'un accroissement du sommeil paradoxal désynchronisé, où se déroulent les rêves, l'une des phases du sommeil qui survient périodiquement après la période de sommeil à ondes lentes.

Dès sa première publication sur le GHB, le neuroscientifique préconise donc l'utilisation de

la substance en anesthésie et réanimation: à partir de 1964, le GHB est régulièrement prescrit comme agent inducteur intraveineux de l'anesthésie, notamment chez les enfants. D'autant que, selon Laborit, le GHB potentialise les effets anesthésiques d'autres molécules utilisées lors des opérations chirurgicales. D'ailleurs, le GHB sera longtemps la substance de référence lors des accouchements nécessitant une anesthésie, notamment par césarienne, mais ne l'est plus aujourd'hui depuis l'arrivée de la péridurale. Enfin, du fait de son mécanisme d'action neuronale consistant en une repolarisation de la membrane et une diminution de l'activité électrique des neurones, Laborit propose d'utiliser le GHB pour traiter certains troubles neurologiques avec contractures et des formes d'épilepsie, ainsi que des maladies psychiatriques, comme les grands syndromes d'agitation (mais avec une efficacité modérée). Toutefois, à l'époque, la molécule n'est pas totalement acceptée du fait de ses rares effets secondaires, en particulier des formes d'absences liées à des crises épileptiques temporaires.

Mais, depuis, le GHB a réveillé l'intérêt des chercheurs et des médecins. Notamment parce que des études ultérieures détaillant le mode de fonctionnement du GHB dans le cerveau (*voir l'encadré page 80*) ont montré que c'est en agissant sur ses propres récepteurs ou sur les récepteurs GABA-B, au niveau du thalamus notamment, que le GHB facilite le sommeil et est utile en anesthésie... Et aussi pour d'autres pathologies.

SOIGNER LES NARCOLEPTIQUES

En premier lieu, pour le traitement de la narcolepsie. Il s'agit d'une pathologie neurologique résultant de la perte, sans doute d'origine auto-immune, des neurones synthétisant les deux hypocretines A et B (ou orexines 1 et 2), des neuropeptides qui stimulent l'appétit et l'état d'éveil et qui sont synthétisés par des noyaux de l'hypothalamus. Les patients souffrent d'un temps de sommeil diurne excessif (EDS, pour *Excessive daytime sleepiness*), d'hallucinations, d'épisodes de sommeil et de catalepsie intervenant brutalement, d'un sommeil nocturne perturbé et d'une paralysie au cours du sommeil. La catalepsie est une perte brutale du tonus musculaire, généralement déclenchée par une émotion forte, la surprise ou le rire, mais n'intervient pas toujours au cours d'un épisode de narcolepsie.

Le traitement habituel de cette maladie repose sur des stimulants psychomoteurs et des antidépresseurs, qui apportent un soulagement aux patients, mais qui présentent des effets secondaires importants et peuvent provoquer une tolérance (et une dépendance). D'où l'intérêt du GHB avec ses effets bien connus sur l'augmentation de la phase de sommeil à ondes lentes et sur la facilitation du sommeil

paradoxal; de plus, c'est la seule molécule autorisée aux États-Unis et en Europe pour le traitement des EDS et de la catalepsie.

Le GHB est efficace contre tous les symptômes de la narcolepsie, mais on peut aussi y associer le modafinil, qui n'est actif que sur les EDS. Comme le GHB est rapidement absorbé et éliminé, le patient se doit d'en prendre deux fois par nuit; on utilise généralement des doses de 4,5 grammes d'oxybate de sodium, la forme commerciale du sel de sodium du GHB. Les effets secondaires du GHB sont modérés et il est très bien toléré quand il est pris conformément aux recommandations. Cela fait maintenant trente ans que l'on traite les narcoleptiques de cette façon, avec de très bons résultats.

ET LES ALCOOLIQUES...

Le GHB est aussi efficace contre le syndrome d'abstinence alcoolique, qui résulte des conséquences, sur les récepteurs cérébraux, d'une consommation d'alcool à long terme. En effet, l'alcool est un bloquant des récepteurs NMDA du glutamate, ce qui provoque une augmentation des effets inhibiteurs du GABA sur les neurones et donc une diminution du tonus excitateur du système nerveux central. Mais quand on ne boit plus d'alcool, ces systèmes glutamatergiques sont hyperactivés, et on observe aussi une diminution des niveaux d'activité à la fois du GABA et de la sensibilité des récepteurs GABA. Conséquence: les récepteurs GABA étant moins réceptifs, des concentrations cérébrales d'alcool plus élevées deviennent nécessaires pour obtenir le même degré d'inhibition cérébrale. C'est de ce processus que résulte la tolérance – puis la dépendance – à l'alcool...

Le GHB, ou acide gamma-hydroxybutyrique, est un analogue du principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, le GABA. Cette substance, euphorisante et sédative, est utilisée en anesthésie, mais aussi pour le traitement de diverses pathologies.

