

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.

