

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

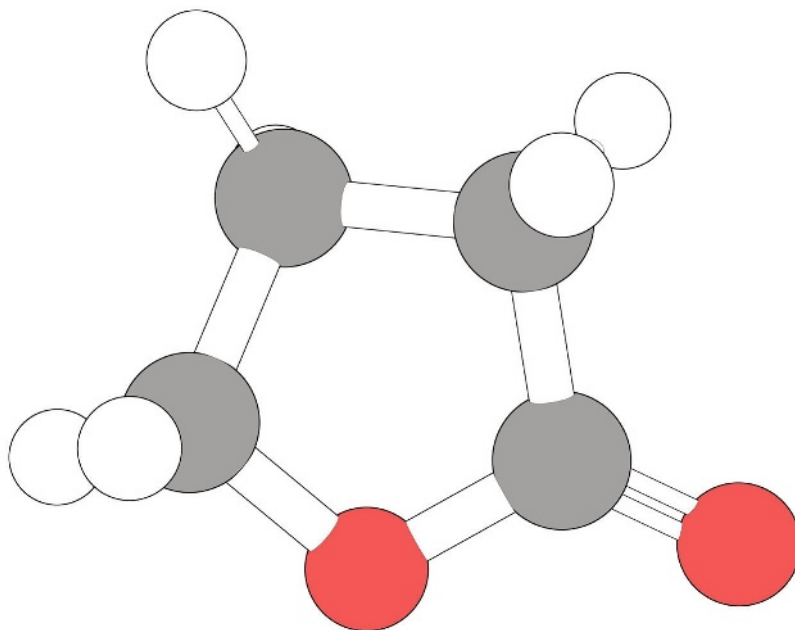
paradoxal; de plus, c'est la seule molécule autorisée aux États-Unis et en Europe pour le traitement des EDS et de la catalepsie.

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 exciteur 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.



Par ailleurs, l'apparition d'hallucinations résultant de l'abus d'alcool est attribuée à l'augmentation des concentrations en dopamine cérébrale, un neurotransmetteur très important dans le syndrome de dépendance alcoolique.

Or le GHB présente une activité semblable à celle de l'alcool: il diminue la libération de GABA par les neurones GABAergiques du fait de l'activation des récepteurs GHB présynaptiques, dont on a montré qu'ils sont spécifiques du GHB et font donc de ce dernier un véritable neurotransmetteur endogène (voir l'encadré page 80). De plus, le GHB stimule les récepteurs GABA-B dans le circuit reliant le cortex au système limbique, comprenant le thalamus et le striatum, ce qui provoque une augmentation de la libération de dopamine. Et comme le GHB est rapidement éliminé et n'engendre pas de tolérance (contrairement à l'alcool), ses actions permettent au système nerveux central de retrouver un certain équilibre, indispensable pour se remettre du syndrome d'abstinence alcoolique.

On a aussi étudié l'intérêt du GHB pour le sevrage aux opiacées, comme la morphine, la cocaïne ou l'héroïne. Des études cliniques italienne et américaine ont montré que le GHB remplace efficacement la méthadone comme traitement de substitution. Dans l'étude italienne, effectuée en double aveugle (ni les patients ni les expérimentateurs ne savaient qui recevait le GHB ou un placebo), le GHB était donné à raison de 25 milligrammes par kilogramme de poids du sujet. À cette posologie, il supprimait la quasi-totalité des symptômes de manque chez des héroïnomanes.

Dans l'étude américaine, également réalisée en double aveugle, le GHB, prescrit dosé à 1,75 gramme par jour, était associé à de la naltrexone, un autre traitement de substitution, à 50 milligrammes par jour. Résultat: les patients traités au GHB ont bien diminué leur consommation d'héroïne, ainsi que celle d'autres substances stupéfiantes non opioïdes, et ont mieux suivi leur traitement à la naltrexone. Toutefois, le trop petit nombre d'études réalisées sur ce sujet ne permet pas encore de valider complètement l'efficacité du GHB pour cette indication.

POUR SOULAGER LA FIBROMYALGIE

Le GHB serait également un traitement de choix contre la fibromyalgie. Cette pathologie chronique se caractérise par des douleurs diffuses, fort insupportables, et concerne 0,5% à 5% de la population adulte dans le monde. Son origine est méconnue mais on suppose qu'il s'agit d'un syndrome «nociplastique», c'est-à-dire une affection résultant d'une perturbation de la perception de la douleur dans le cerveau liée à sa neuroplasticité (le fait que



Des études cliniques semblent montrer que le GHB présente aussi un intérêt dans le sevrage aux opiacés

les neurones se réorganisent et créent de nouvelles connexions). Outre la douleur, les autres symptômes sont fatigue, troubles du sommeil et raideurs matinales.

Une étude récente a montré que l'oxybate de sodium, administré la nuit en plusieurs prises, serait efficace dans le traitement de la fibromyalgie: il diminue la douleur et la fatigue des patients et améliore leur quotidien. Pendant 14 semaines, 548 adultes atteints de fibromyalgie, répartis en 3 groupes, ont reçu soit 4,5 grammes de GHB par nuit, soit 6 grammes, soit un placebo. Ainsi, seuls ceux ayant consommé le GHB ont vu leurs symptômes s'améliorer, et ce d'autant plus que la quantité de GHB était élevée. Ces premiers résultats représentent une voie de recherche intéressante dans le cadre de cette pathologie mal connue, pour laquelle les alternatives thérapeutiques sont aujourd'hui peu nombreuses, voire inexistantes. Mais dans l'état actuel de la réglementation, l'oxybate de sodium n'est pas encore autorisé pour le traitement de la fibromyalgie sur le territoire européen. Des études complémentaires sont encore nécessaires.

Le GHB aurait aussi un rôle préventif dans la maladie d'Alzheimer. En effet, des études préliminaires réalisées chez l'animal ont montré qu'en agissant sur le système GABAergique, le GHB favorise l'expression de gènes qui diminuent la neuro-inflammation et protègent donc les neurones. Ces arguments ont plaidé en faveur de l'utilisation du GHB pour la prévention du développement de la maladie d'Alzheimer et des études cliniques sont en cours chez des patients à risque face à cette pathologie.

Malgré sa mauvaise réputation de «drogue du violateur» et le danger que son usage récréatif représente, il est fort probable que l'on découvre, dans les années à venir, d'autres applications médicales du GHB, qui n'est rien d'autre qu'un analogue du principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau! Il mériterait donc d'être mieux reconnu et davantage étudié pour ses bénéfices cliniques. ■

BIBLIOGRAPHIE

M. Maitre et al., **A proposed preventive role for gamma-hydroxybutyrate (Xyrem(R)) in Alzheimer's disease**, *Alzheimer's Res. Ther.*, 2016.

F. P. Busardò et al., **Clinical applications of sodium oxybate (GHB) : From narcolepsy to alcohol withdrawal syndrome**, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015.

D. Vignaud, **L'acide gamma-hydroxybutyrique, intérêts thérapeutiques et usages détournés**, Thèse de pharmacie, hal-017 39 086, 2011.

I. J. Russell et al., **Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome : A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter clinical trial**, *Arthritis Rheum.*, 2009.

L. Gallimberti et al., **Clinical efficacy of gamma-hydroxybutyric acid in treatment of opiate withdrawal**, *Neuropsychopharmacology*, 1993.

H. Laborit et al., **Généralités concernant l'étude expérimentale et l'emploi clinique du γ -hydroxybutyrate de Na⁺**, *Agressologie*, 1960.