



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

**L'acide gamma-hydroxybutyrique
intérêts thérapeutiques et usages détournés.**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 juin 2011

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Damien VIGNAUD**
né le 01 octobre 1982 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : Pr LABRUDE Pierre,	Professeur des Universités - Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges : Dr FERRARI Luc,	Maître de Conférences - Faculté de Pharmacie de Nancy
Dr GIBAJA Valérie,	Pharmacien - Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance- Nancy
Dr VILMUS Serge,	Pharmacien d'officine – Epinal.

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Gilles AULAGNER	86	Pharmacie clinique
Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	87	Biologie cellulaire
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

**Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre LABRUDE
Professeur des Universités en Physiologie et orthopédie.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos enseignements tout au cours de notre cursus en Pharmacie. Votre pédagogie et votre aisance demeureront pour nous une référence.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance et sincère considération.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur Luc Ferrari
Maître de conférences à faculté de pharmacie de Nancy
Pharmacien au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance.

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir diriger et participer à ce travail.

Nous admirons la passion dont vous êtes animé pour la toxicologie, et que vous nous avez communiquée.

Nous vous remercions de nous avoir accompagnés tout au long de nos études par votre pédagogie et votre disponibilité.

Par ce travail, nous vous témoignons notre respect et de notre profonde admiration.

A NOTRE JUGE

**Madame le Docteur Valérie GIBAJA,
Pharmacien au centre d'évaluation et d'information sur la
pharmacodépendance.**

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail et d'avoir consacré du temps à sa lecture.

Soyez assurée de toute notre gratitude.

A NOTRE JUGE

**Monsieur le Docteur Serge Vilmus,
Pharmacien d'officine.**

Vous nous honorez par votre présence dans ce jury.

Vous avez été notre tuteur et notre mentor pendant ces deux dernières années.

Nous ne vous remercierons jamais assez de la confiance et de l'attention que vous nous avez témoigné au cours de ces années.

Puisse notre collaboration perdurer.

Vous trouverez ici toute l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A MA FAMILLE.

A mes parents.

Merci pour tout l'amour que vous m'avez apporté pendant toutes ces années.

Merci pour votre soutien et vos encouragements, vous avez été mon moteur.

Si je suis là aujourd'hui c'est grâce à vous.

Je vous porte haut dans mon cœur.

A mon frère.

Merci pour tous nos moments de complicité et tous ce que tu m'as apporté...

Pas besoin de mots pour décrire mon affection et mon admiration à ton égard.

A ma sœur.

Je te remercie de m'avoir toujours rappelé aux véritables valeurs de la vie.

Nous ne nous voyons pas assez mais nous sommes dans nos cœurs respectifs.

A Carole.

Ma chérie, ma complice, merci pour ton amour et ton soutien sans faille grâce auxquels j'ai pu aboutir ce premier projet que je m'étais fixé, je te dois beaucoup.

Tu as su gagner mon cœur au cours de notre vie commune.

Pour tous nos bons moments passé ensemble et ceux à venir...

A mes grands-parents maternels.

Merci pour votre amour, votre tendresse et votre générosité.

A mon oncle et ma tante.

Pour leur gentillesse, leur soutien et leur intérêt permanent.

A mon grand oncle et ma grande tante, Rachelle et Christian Charon.

Vous avez toujours été présent pour notre famille, merci pour votre gentillesse et votre amour, je ne saurais assez vous remercier pour tous ce que vous avez faits pour nous.

Aux Familles Benavente, Burguet et Pellegrini

A mes frères de cœur : Jean-Baptiste, Jérémie, Maxime et Vincent

Que dire... vous avez toujours été là pour moi et je sais que vous le serez toujours.

Merci pour votre grande et sincère amitié depuis toutes ces années, je vous ais toujours considéré comme des frères plutôt que des amis. Si je suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à vous.

A TOUS MES AMIS

Arnaud pour ta gentillesse, ton grand cœur et ta générosité.

Bertrand, Matt, Marc MVP junior, Lolotte, Zab, Ben G pour cette belle amitié et tous ces bons moments passés ensemble...

Un grand merci à Anne claire, Camille L et Christophe pour votre gentillesse et de si bien veiller sur que j'aime ...

Claire, Emilie, FX, Sophie et Vinc G pour m'avoir soutenu lors de notre concours et pour tous nos fous rires et tous ces souvenirs mémorables...

Coco et Ben D rencontré en cours de parcours et qui ont brillamment réussi...

Adrien, Anne R, Anne W, Dimitri, Joséphine, Laure, Laetitia, Lucile, Marco, Nico, Mathieu, Mike, Simon, Sophie, Sulina, Thomas M et tant d'autres....nos années d'études s'éloignent, nous ne nous voyons pas toujours autant, mais toujours avec autant de plaisir. Que cela continue ainsi...

Camille leo, Claire R, Coline, Emilie C, Florent L, Hugo, Irène, Julien, Leïla, Sandra, Stéphane, Thib pour tous ces bons moments que nous partageons.

Hans Wilsdorf pour ses fabuleuses inventions.

A tous ceux que je n'ai pas cités...

A TOUTE L'EQUIPE DE LA PHARMACIE DES 4 NATIONS

Un grand merci à

Anne-Marie de m'avoir apporté ta culture et ta passion de l'histoire de la pharmacie.

Aurélien pour ton humour et ton enthousiasme permanent, et bien sûr pour toute les fois ou tu m'as raccompagné à Nancy...

Carole pour ton énergie et ta malice.

Catherine pour ta bienveillance et ta joie de vivre.

Céline pour ta complicité et ta bonne humeur.

Daniel pour ta complicité et de ton soutien inflexible dans cet univers féminin, pour nos petites virées à Mortagne.

Élisabeth de m'avoir toujours rappelé la rigueur nécessaire à notre métier.

Flore pour ta vitalité et tes rires.

Isabelle pour ta sympathie, et de m'avoir apporté tes compétences, ta grande disponibilité dans l'apprentissage du métier de pharmacien.

Jocelyne pour ton dynamisme.

Marie-Christine pour ton amabilité et ton sourire.

Nadine pour ta constante bonne humeur et ta gentillesse.

Nathalie pour ton amabilité.

Renée pour ton sourire matinale.

Sabine pour ta gentillesse, ta curiosité et de ton intérêt de tout.

Véronique d'entretenir la bonne humeur quotidienne à la pharmacie et pour tous tes précieux conseils en cosmétique.

Merci à tous de m'avoir fait profiter de vos connaissances et de vos expériences, qui m'ont permis de devenir le pharmacien que je suis.

A TOUTE L'EQUIPE DE LA PHARMACIE GAMBETTA

Un grand merci à Hélène pour tous nos Lundi passé dans la joie et la bonne humeur, ils me manqueront...

Merci à Gérard pour ta complicité et ton humour, en souvenir de nos petits cafés au comptoir ... de la pharmacie.

Merci à Agnès pour ta gentillesse et de m'avoir fait confiance en me laissant la responsabilité de ton officine.

A Mélanie VILMUS

Que j'ai rencontré dans sa pharmacie de la rue Gambetta et qui m'a fait venir à Epinal.

Vous êtes pour moi un exemple de gentillesse et de générosité.

Votre sollicitude et la confiance que vous m'avez témoigné au cours de ces années m'a énormément touché et je ne saurais assez vous remercier.

Je ne serais pas ici si vous n'aviez pas été là.

A TOUTE LES PERSONNES QUE J'AI EU LA CHANCE DE TRAVAILLER AU COURS DE MA VIE PROFESSIONNELLE.

Mr Calmes pharmacien à Jarville qui m'a communiqué sa passion pour la pharmacie et m'a donné l'envie de devenir pharmacien d'officine.

Mr et Mme Chardaire pharmaciens à Paris.

Mme Bidot pharmacien à Vandoeuvre

Toute l'équipe de la pharmacie de l'hôpital central :

Notamment Mlle Commens Pharmacien pour sa grande disponibilité et ses compétences et qui m'a aidé dans cette thèse pour toute la partie de la dispensation du Xyrem en milieux hospitalier.

Mme Labrude pharmacien chef de la pharmacie du CHU de Nancy, pour m'avoir accueilli et permis de travailler à mes débuts dans votre service.

Et tous particulièrement à Mr Beaudeau qui m'a fait découvrir la diversité et les coulisses du monde officinal.

CETTE THESE EST DEDIEE A :

Mes grands parents Jeanne et Maurice VIGNAUD qui nous ont malheureusement quittés mais qui seront toujours présent dans mon cœur.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	I
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	V
1- INTRODUCTION.....	1
2- DEFINITION	2
2.1-L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB)	2
2.1.1- Le GHB endogène.....	2
2.1.2- Le GHB produit de synthèse	2
2.2- Découverte de la molécule	4
2.2.1- Des hommes-grenouilles au GHB.....	4
2.2.2- Découverte de la molécule endogène.....	5
3- Caractéristiques physico-chimiques.....	6
3.1- Propriétés physiques	6
3.2- Propriétés chimiques.....	6
4- Synthèse.....	8
4.1- Synthèse endogène	8
4.2- Synthèse exogène	9
4.2.1- Synthèse à partir de la GBL	9
4.2.2- Transformation du 1,4-BD en GHB.....	10
5- Pharmacocinétique du GHB et de ses précurseurs.....	12
5.1- Absorption	12
5.1.1- Absorption du GHB	12
5.1.2- Absorption de la GBL	12
5.1.3- Absorption du 1,4-BD	13
5.2- Distribution.....	14
5.2.1- Distribution du GHB	14
5.2.2- Distribution du GBL et du 1,4-BD.....	14
5.3- Métabolisme	14
6-Mécanismes d'action du GHB	16
6.1- Action pharmacologique.....	16
6.1.1- Le GABA	16
6.1.2- Le GHB : un rôle de neurotransmetteur	16
6.1.3- Le récepteur spécifique du GHB (GHBR)	16

6.1.4- Les récepteurs GABA	17
6.1.4.1- Les récepteurs GABA-A.....	17
6.1.4.2- Le récepteur GABA-B	18
6.1.4.3- Action du GHB sur le récepteur GABA-B	19
6.2- Effets du GHB	20
6.2.1- Rôle naturel du GHB.....	20
6.2.2- Rôle de protection des tissus	21
6.2.2.1- Protecteur cérébral	21
6.2.2.2- Protecteur des tissus périphériques	22
6.2.3- Effets sur le SNC.....	22
6.2.4 - Effets sur le système cardiovasculaire	23
6.2.5- Effets anabolisants.....	24
6.2.6- Effets sur l'activité sexuelle	24
6.2.7- Effets sur le métabolisme	24
7- Intérêt thérapeutique.....	24
7.1- Domaines d'applications thérapeutiques	24
7.1.1- En anesthésie	24
7.1.2- En réanimation neurochirurgicale	25
7.1.3- Obstétrique aide à l'accouchement	26
7.1.4- En tant qu'hypnotique	26
7.1.5- Traitement de la narcolepsie	26
7.1.6- Traitement du sevrage alcoolique	28
7.1.7- Traitement du sevrage aux opiacés	28
7.1.8- Traitement de la fibromyalgie.....	29
7.2- Formes Pharmaceutiques	30
7.2.1- Forme buvable : Le Xyrem®	30
7.2.1.1- Monographie	30
7.2.1.2- Délivrance du Xyrem ® au CHU de Nancy à la pharmacie de l'Hôpital Central.	34
.....	34
7.2.2- Forme injectable : Le Gamma-OH®.....	36
7.2.2.1- Monographie	36
7.2.2.1- Utilisation et délivrance du Gamma-OH® au CHU de Nancy à la pharmacie de l'hôpital de Brabois.	38
8- Toxicité du GHB lié a son usage	39
8.1- Toxicité liée à un usage aigue.....	39
8.1.1- Dose toxique du GHB et de ses dérivés	39

8.1.1.1- Dose toxique du GHB	39
8.1.1.2- Dose toxique du GBL	39
8.1.1.3- Dose toxique du 1-4 BD	39
8.1.2- Syndrome de l'intoxication	39
8.1.2.1- Effets sur le SNC	40
8.1.2.2- Effets sur le système cardiovasculaire	40
8.1.2.3- Effets sur le système respiratoire	40
8.1.2.4- Effets sur le système gastro-intestinal	40
8.1.2.5- Effets divers	41
8.1.2.6- Effets sur les constantes biologiques	41
8.1.3- Overdose au GHB : « le G-Hole »	41
8.1.4- Traitement de l'intoxication aiguë	42
8.2- Toxicité liée à son usage chronique	43
8.2.1-Dangers liés à un usage chronique	43
8.2.1.1- Dépendance au GHB	43
8.2.1.2- Syndrome de sevrage	43
8.2.1.3- Complications psychiatriques	44
8.3- Décès	44
9-Analyse toxicologique du GHB et de ses dérivés.....	45
9.1-Valeurs de référence	45
9.1.1- Ante-mortem	45
9.1.2- Post-mortem	45
9.2- Les prélèvements	45
9.3- Analyse du sang, de l'urine et de l'humeur vitrée	46
9.4- Analyse du GHB dans la sueur	47
9.6-Analyse des cheveux et des poils	49
10-Usages détournés	50
10.1- Usage récréatif du GHB.....	50
10.2- Usage pour l'activité sexuelle.....	51
10.3- Usage en tant qu'anabolisant	53
10.4- Usage criminel : la soumission chimique	54
10.4.1- Définition	54
10.4.2- Le GHB : agent de soumission chimique.....	55
10.4.3- Prévention contre la soumission chimique.....	55

11- Epidémiologie	56
11.1- Prévalence.....	57
11.2- Profil du consommateur.....	57
11.3- Contexte de consommation	57
11.4- Les polyconsommations	58
12- Molécules voisines	59
12.1- La GBL.....	59
12.1.1-Présentation	59
12.1.2-Usage détourné du GBL.....	61
12.2- Le 1,4-BD	63
13- Trafic et Production.....	64
13.1- Production.....	64
13.1.1- Production industrielle (GBL).....	64
13.1.2- Production clandestine (GHB)	64
13.1.3- Production pharmaceutique.....	64
13.2- Trafic	65
13.2.1- Source d’approvisionnement.....	65
13.2.1.1- Commandes par internet (GBL).....	65
13.2.1.2- Marché parallèle.....	66
13.2.2- Saisies.....	66
14- Législation	67
14.1- En France.....	67
14.1.1- Le GHB	67
14.1.2- La GBL.....	67
14.2- A l’étranger.....	68
14.2.1- Le GHB	68
14.2.2- La GBL et 1,4-BD.....	68
15- Prévention	69
15.1- Prévention de l’usage du GHB et de ses dérivés	69
15.2- Prévention pour réduire les risques liés à la consommation.....	69
15.3- Prévention de la consommation et de la commercialisation du GBL.....	70
16- Conclusion.....	71
BIBLIOGRAPHIE	73
ANNEXES	86

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Formule développée de l'acide gamma-hydroxybutyrique	2
Figure 2 : Photos de fioles de GHB	3
Figure 3 : Portrait de Henri Laborit	4
Figure 4 : Le GHB sous forme de sel de sodium	6
Figure 5 : Formule du GHB	6
Figure 6 : Formule développée du sel de sodium du GHB	7
Figure 7 : Formule développée du sel de potassium du GHB	7
Figure 8 : Organisation d'une synapse GABA/GHB	8
Figure 9 : Formule développée de la Gamma-butyrolactone	9
Figure 10 : Kit de préparation du GHB à partir du GBL	10
Figure 11 : Formule développée du 1-4 butanediol	10
Figure 12 : Bouteille de 1-4 butanediol	11
Figure 13 : Concentrations plasmatiques du GHB au cours du temps après administration de A : GHB, B : GBL, C : 1-4BD	13
Figure 14 : Métabolisme du GHB, GBL et 1-4BD	15
Figure 15 : Structure du récepteur GABA-B	18
Figure 16 : Synapse GABA/GHB	20
Figure 17 : La boîte de Xyrem® avec sa seringue et ses deux flacons sécurisés	31
Figure 18 : Fixation de la seringue sur le flacon de Xyrem®	32
Figure 19 : Prélèvement du Xyrem® à l'aide de la seringue	32
Figure 20 : Préparation du Xyrem® dans les godets doseurs	32
Figure 21 : Fermeture sécurisée des godets doseurs	33
Figure 22 : Exemple de résultats de dosage du GHB dans le sang par chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse	47
Figure 23 : Mécanisme de la réaction colorimétrique	48
Figure 24 : Tests colorimétriques du GHB dans les urines	49
Figure 25 : Publicité pour le GHB paru en novembre 1998 dans le magazine High Times	52
Figure 26 : Dissolvant pour vernis à ongle contenant 15% de GBL	60
Figure 27 : Nettoyant pour jantes contenant 99% de GBL	60
Figure 28 : Solvant pour effacer les graffitis	60
Figure 29 : Complément alimentaire utilisé par les culturistes	60
Figure 30 : Exemple de complément alimentaire contenant du 1,4 BD	63
Figure 31 : Jeu pour enfant incriminé dans les intoxications au 1,4-BD	64

TABLEAUX

Tableau 1 : Relations entre la dose de GHB ingérée, les effets observés et la concentration sérique	23
---	----

1- INTRODUCTION

Depuis quelques années l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) défraye la chronique pour son utilisation détournée notamment à des fins criminelles, ce qui lui a attribué le surnom de « drogue du viol ».

Cependant, si en France le GHB n'est médiatisé que depuis quelques années c'est un produit qui fut créé en France il y a cinquante ans par le Dr Laborit. Il obtint sa première autorisation de mise sur le marché en 1961 pour la sédation en neurotraumatologie et comme adjuvant anesthésique en chirurgie et obstétrique. Dès les années 1980 le GHB est commercialisé comme complément alimentaire aux Etats Unis, utilisé pour ses propriétés hypnotiques, ainsi qu'anabolisantes par les culturistes. Son utilisation s'intensifie dans les années 1990 où il avait acquis la réputation d'accroître la libido et de rendre les femmes plus vulnérables, surtout en association à de l'alcool.

L'observation attentive par les usagers de certains de ses effets secondaires (euphorie, relaxation, ivresse, somnolence, inconscience, amnésie), a fait que depuis quelques années, le GHB est utilisé en Europe comme euphorisant dans les « rave party » et comme substance induisant une soumission chimique pour faciliter les viols (1).

Dans les années 2000, sa classification au tableau des stupéfiants en France (JO du 5 mai 1999) induit alors la consommation de nouveaux produits dérivés du GHB : le 1,4-butanediol (1,4-BD) et la gamma butyrolactone (GBL).

Au cours de cette thèse nous aborderons dans un premier temps les caractéristiques physico-chimiques du GHB, puis nous étudierons ses mécanismes d'action et ses effets sur l'organisme.

Nous passerons ensuite en revue ses différentes utilisations thérapeutiques ainsi que sa toxicité chronique et aigue.

Enfin nous étudierons les différents aspects de son utilisation détournée.

2- DEFINITION

2.1-L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB)

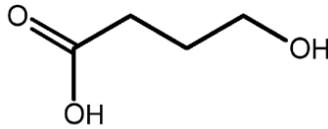


Figure 1 : Formule développée de l'acide gamma-hydroxybutyrique

2.1.1- Le GHB endogène

Le GHB est un acide gras à chaîne courte présent chez les mammifères dans le système nerveux central à des concentrations nanomolaires et dans les tissus périphériques à des concentrations plus élevées. Cependant ses récepteurs sont exprimés exclusivement au niveau du système nerveux central (2).

La majorité des études réalisées sur ce composé endogène tend à prouver que le GHB possède toutes les caractéristiques d'un neurotransmetteur.

2.1.2- Le GHB produit de synthèse

Le GHB, en tant que stupéfiant, est connu par le grand public sous différentes dénominations tels que G, gamma OH, ecstasy liquide, liquide X, easy lay, scoop, Fantasy, Viagra féminin, Natural sleep Et bien d'autres (3). Synthétisé sous forme de poudre il est absorbé par voie orale sous forme liquide ; sa consommation par voie nasale ou intraveineuse n'est pas connue.



Figure 2 : Photos de fioles de GHB

C'est une drogue récréative qui, à faible dose induit un état de désinhibition proche de l'ivresse, et à plus fortes doses induit un état hypnotique et des amnésies qui lui ont valu le surnom de « drogue du viol ».

Le GHB, la plupart du temps, est conditionné sous forme de petites fioles de 1 mL vendues au prix de 5 à 10 euros. Il est consommé d'un trait ou plus souvent dilué dans une bouteille de boisson sucrée et bu progressivement pour prévenir les risques de surdosage.

Le GHB agit sur différents systèmes neurobiologiques (dopaminergique, noradrénergique, sérotoninergique, opioïde...) participant au contrôle du système mésocorticolimbique impliqué dans le traitement de la récompense, de la motivation, des réponses émotionnelles et des fonctions cognitives de haut niveau. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques du circuit mésocorticolimbique se situent dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et projettent dans le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal. Dans des conditions normales, les neurones dopaminergiques de ce circuit sont sous contrôle inhibiteur des fibres noradrénergiques du locus coeruleus et des interneurons GABAergiques de l'ATV. Cependant, lors d'un mésusage de GHB, ce dernier a une action préférentielle au niveau des récepteurs GABA-B présynaptiques des neurones GABAergiques. Il diminue ainsi la libération de GABA, ce qui provoque une désinhibition des neurones dopaminergiques. Cette inhibition est accentuée par l'action inhibitrice directe du GHB sur les fibres noradrénergiques du locus coeruleus, ceci détermine une augmentation de la concentration GHB se traduisant par une augmentation de l'activité dopaminergique du circuit mésocorticolimbique susceptible d'entraîner un comportement addictif (6).

2.2- Découverte de la molécule

2.2.1- Des hommes-grenouilles au GHB

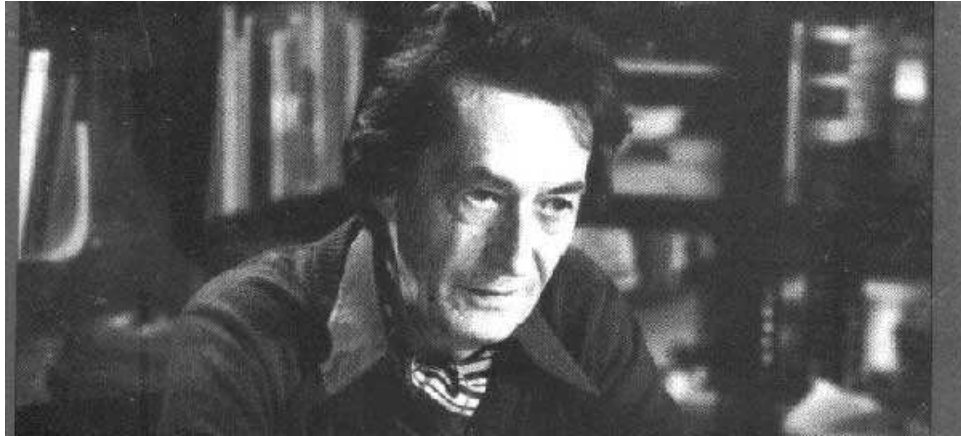


Figure 3 : *Portrait de Henri Laborit (4)*

L'acide gamma-hydroxybutyrique a été synthétisé pour la première fois sous forme de sel de sodium par l'équipe d'Henri Laborit (chirurgien et neurobiologiste français également inventeur du 1er neuroleptique en 1951 : la chlorpromazine) au début des années 1960 dans le cadre de recherches portant sur l'acide gamma-amino-butérique (GABA), neurotransmetteur découvert dans le cerveau des mammifères au cours des années 1950.

En 1958, sous le patronage de l'armée, H. Laborit développe des recherches sur l'utilisation de l'oxygène en pression par les nageurs de combat. Les "nageurs de combat" évoluent sous l'eau en respirant de l'oxygène pur, dans un appareil à circuit fermé, l'Oxygers, qui ne produit pas de bulles, ce qui évite le repérage du plongeur en immersion. Mais l'utilisation d'oxygène hyperbare présente l'inconvénient de provoquer des convulsions mortelles lors de plongées au-delà de dix mètres de profondeur. Laborit travaille pour en comprendre les mécanismes et identifier d'éventuelles molécules protectrices, anti convulsivantes.

Laborit et son équipe étudient chez l'animal, les moyens de protection contre les effets d'hyperoxie à l'aide d'antioxydants. A l'époque on vient de découvrir les principales voies énergétiques du métabolisme, notamment la voie des pentoses qui est indépendante de l'oxygène. Elle permet de fournir du NADPH utilisé comme protecteur contre le stress oxydatif dans les globules rouges. Il leur faut trouver une molécule permettant d'activer la

voie des pentoses. Laborit oriente ses recherches sur une substance qui existe à l'état naturel dans le cerveau: le GABA, dont la présence dans le système nerveux central et l'action repolarisante étaient connues dès cette époque. Son action répondait à celle désirée mais son utilisation se trouvait compromise par le fait que le GABA ne traverse pas la barrière hématoencéphalique qui protège le cerveau des toxiques que véhicule l'organisme. Le problème se posait de développer une molécule analogue du GABA capable de franchir cette barrière naturelle. Un jeune pharmacien de son équipe a l'idée de modifier la butyrolactone, par substitution d'un groupement amine (-NH₂) par un groupement hydroxyle (-OH), il obtient l'acide gamma-hydroxybutyrique. Les premières expériences sur l'animal montrent que cette substance présente un coefficient d'activité beaucoup plus élevé que le GABA et qu'elle interfère avec une voie métabolique où elle est utilisée comme précurseur d'un acide aminé à propriétés inhibitrices centrales (4). Le GHB est rapidement utilisé en thérapeutique dans différents domaines (première commercialisation en 1961) : anesthésie, traitement de l'insomnie, de la narcolepsie....

2.2.2- Découverte de la molécule endogène

Lorsque Laborit et son équipe décrivent la formule du GHB, rien ne leur permet de supposer l'existence de la molécule endogène. Or, trois ans plus tard, des chercheurs anglo-saxons (Bessman et Fishbein en 1963, puis Roth et Giarman) découvrent du GHB à l'état naturel dans le cerveau des mammifères (5).

3- Caractéristiques physico-chimiques

3.1- Propriétés physiques

Le GHB sous forme de sel de sodium est une poudre blanche fortement hygroscopique, soluble dans l'eau, microcristalline, de saveur salée légèrement savonneuse.

Son point de fusion est situé entre 146 et 149°C.

Son poids moléculaire est de 126,1 kD (10)

N° CAS: 591-81-1



Figure 4 : Le GHB sous forme de sel de sodium

3.2- Propriétés chimiques

La formule brute de l'acide gamma-hydroxybutyrique est : $C_4H_8O_3$

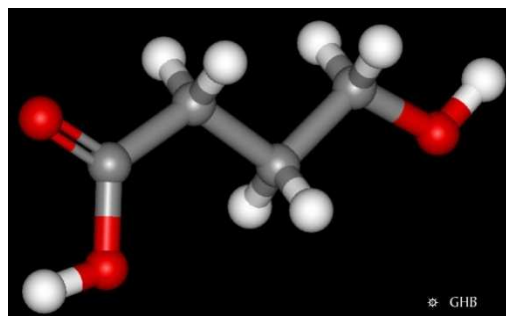


Figure 5 : Formule du GHB

Il existe sous forme d'un sel de sodium : $C_4H_7NaO_3$

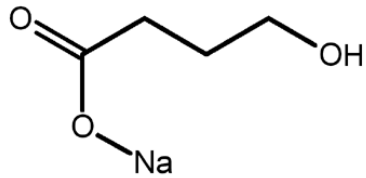


Figure 6 : Formule développée du sel de sodium du GHB

Ainsi que sous forme d'un sel de potassium $C_4H_7KO_3$

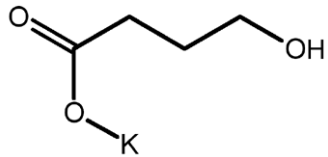


Figure 7 : Formule développée du sel de potassium du GHB

4- Synthèse

4.1- Synthèse endogène

Le GHB est présent au niveau du cerveau des mammifères, il provient du métabolisme du GABA dans l'organisme. Il est distribué de façon hétérogène au niveau du système nerveux central avec les concentrations les plus élevées dans l'hippocampe, l'hypothalamus et la substance noire.

Le glutamate est transformé par une glutamate décarboxylase (GAD) en GABA, puis le GABA est catabolisé par une GABA transaminase en semialdéhyde succinique (SSA). Le SSA va alors être métabolisé très majoritairement (98%) en succinate (SA), par la SSA décarboxylase (SSADH), et pour une faible proportion (2%) en GHB par des SSA réductases (SSR) spécifiques au niveau du cytosol (2). Le GHB est stocké au niveau de vésicules présynaptiques des neurones GABAergiques. Le GABA et le GHB sont stockés dans les vésicules synaptiques par le même transporteur (VIAAT, vesicular inhibitory aminoacids transporter). De ce fait il y a une co-libération des deux neurotransmetteurs (7,8).

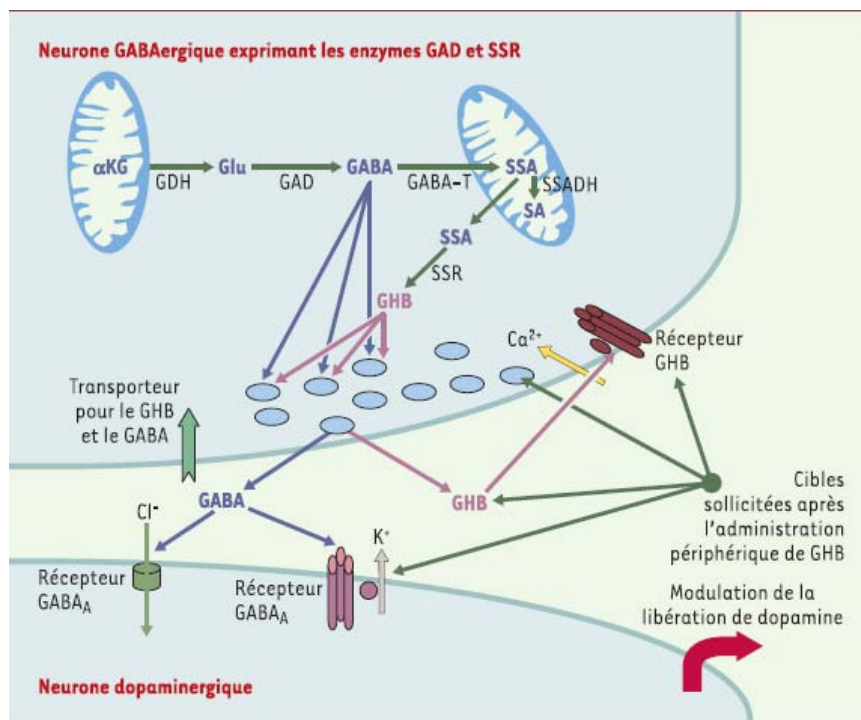


Figure 8 : Organisation d'une synapse GABA/GHB (8)

4.2- Synthèse exogène

La synthèse du GHB s'effectue facilement à partir de produits chimiques disponibles librement dans le commerce et non inscrits au registre des stupéfiants. Elle ne demande pas de compétences spécifiques ni d'équipements particuliers. De plus on trouve aisément la méthode de fabrication sur de nombreux sites internet.

La plupart du temps la synthèse est réalisée par hydrolyse alcaline de la gamma-butyrolactone (GBL), plus rarement à partir du 1,4-butanediol (1,4-BD).

4.2.1- Synthèse à partir de la GBL

Formule brute de la gamma-butyrolactone: $C_4H_6O_2$

N° CAS: 96-48-0

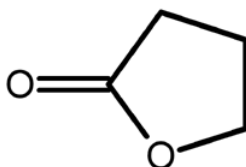


Figure 9 : Formule développée de la gamma-butyrolactone

La GBL est un liquide incolore avec une légère odeur. Il est miscible à l'eau et donne une réaction faiblement acide. Le GHB s'obtient sous certaines conditions après adjonction d'une solution alcaline d'hydroxyde de sodium au GBL. Cette opération est potentiellement dangereuse car la GBL est très inflammable et la réaction fortement exothermique. Il existe des kits de fabrication de GHB accessibles via Internet. Le kit proposé contient un flacon de GBL et un sachet de soude. Le GHB est obtenu en mélangeant la soude à la GBL. Le papier pH permet de contrôler la réaction et la qualité du produit fini. Si la quantité de soude est trop importante, le produit est caustique et peut être à l'origine de graves ulcérations des muqueuses s'il est ingéré.



Figure 10 : Kit de préparation du GHB à partir de la GBL

Nombre de consommateurs n'utilisent pas de la GBL chimiquement pure, mais divers produits de concentration variable en GBL, contaminés par des substances potentiellement toxiques et cancérogènes comme des métaux lourds ou des solvants organiques, représentant un danger important pour la santé des consommateurs.

In vivo la GBL est transformée en GHB dans le sérum par une lactonase

4.2.2- Transformation du 1,4-BD en GHB

Formule brute du 1,4-butanediol: $C_4H_{10}O_2$

N° CAS: 110-63-4



Figure 11 : Formule développée du 1-4 butanediol



Figure 12 : Bouteille de 1,4-butanediol

Le 1,4-BD est un liquide visqueux incolore utilisé dans la fabrication de résine de polyuréthane. Il est métabolisé *in vivo* par l'alcool déshydrogénase en gamma-hydroxybutyraldéhyde, ensuite transformé en GHB par l'intermédiaire de l'aldéhyde déshydrogénase. Ceci explique une toxicité prolongée lors d'une ingestion concomitante d'alcool car l'alcool déshydrogénase possède une affinité supérieure pour l'alcool que pour le 1,4-BD, conduisant à un métabolisme retardé (9).

5- Pharmacocinétique du GHB et de ses précurseurs

5.1- Absorption

5.1.1- Absorption du GHB

-Par voie orale :

L'absorption est rapide : les effets systémiques sont obtenus environ 15 minutes après l'ingestion per os. L'absorption est rapide mais non linéaire : chez l'homme après administration per os de 32 à 100 mg/kg, les pics plasmatiques obtenus après 30 minutes à deux heures sont compris entre 200 et 600 $\mu\text{mol/L}$.

La durée des effets est d'environ 3 heures (variation de 2 à 4 heures pour des doses comprises entre 32 et 100 mg/kg).

Pour une dose supérieure de GHB la biodisponibilité chez l'homme après administration orale varierait de 60 à 90 pour cent selon la dose (12).

-Par voie injectable :

La résorption est rapide : 5 à 10 minutes.

5.1.2- Absorption de la GBL

La GBL est plus rapidement absorbée que le GHB, avec pour conséquence de plus hautes concentrations plasmatiques (environ deux fois supérieures) et une plus longue durée d'action. Bien que la GBL soit rapidement hydrolysée dans le sang, celle-ci est plus liposoluble que le GHB, ce qui facilite son passage transmembranaire et son stockage transitoire dans le tissu adipeux. Ce tissu se comporte alors comme un véritable réservoir de GBL, allongeant de ce fait sa durée d'action (11).

5.1.3- Absorption du 1,4-BD

Le 1,4-BD est rapidement absorbé et transformé en GHB dans le cerveau.

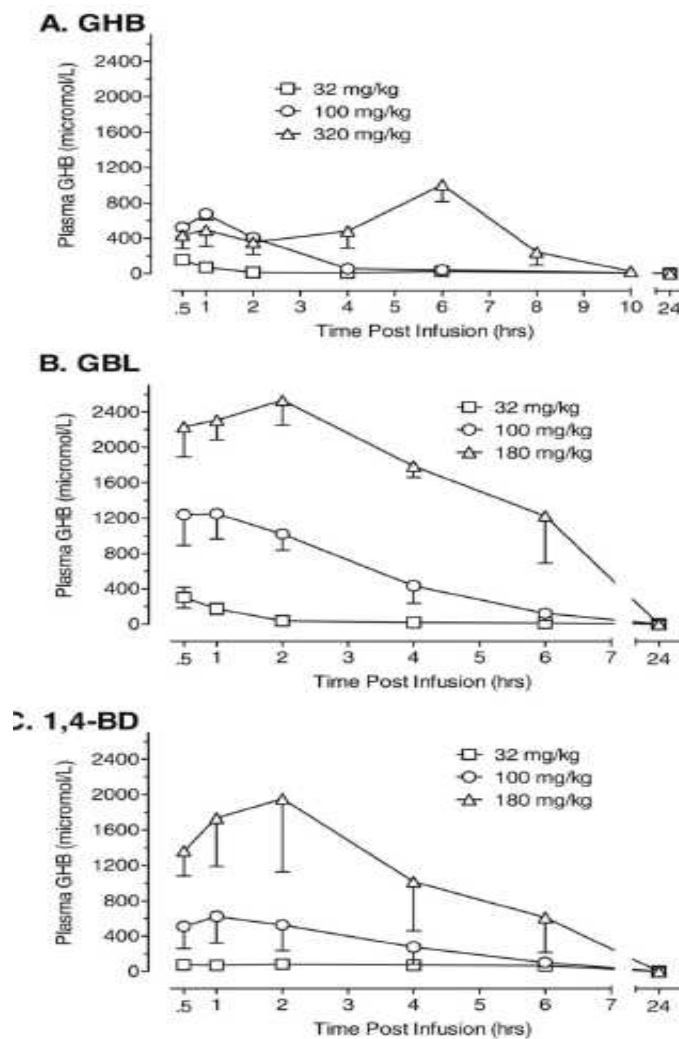


Figure 13 : Concentrations plasmatiques du GHB au cours du temps après administration de A : GHB, B : GBL, C : 1-4BD (11)

5.2- Distribution

5.2.1- Distribution du GHB

La distribution du GHB dans les tissus se fait selon un modèle à deux compartiments. Les taux sanguins initiaux déclinent rapidement durant la phase de distribution, suivie par une plus longue période de dégradation métabolique.

La fixation de la molécule sur les protéines plasmatiques est quasiment nulle.

Le GHB passe facilement à travers les barrières placentaire et hématoencéphalique (13).

5.2.2- Distribution de la GBL et du 1,4-BD

La GBL et le 1,4-BD sont des molécules ionisées qui franchissent la barrière hématoencéphalique avec plus de facilité que le GHB. Ces molécules ont donc une plus grande biodisponibilité que le GHB lorsqu'elles sont administrées par voie orale à des doses identiques.

5.3- Métabolisme

Les études chez l'animal montrent que le GHB est très majoritairement métabolisé à travers le cycle de l'acide tricarboxylique (Krebs). La voie principale fait intervenir une enzyme cytosolique liée au NADP⁺, la GHB-déshydrogénase catalysant la transformation de GHB en semi-aldéhyde succinique qui est métabolisé ensuite en acide succinique par la déshydrogénase semi-aldéhyde succinique. L'acide succinique entre dans le cycle de Krebs où il est métabolisé en gaz carbonique et en eau. Une seconde enzyme, l'oxydo-réductase mitochondriale, une transhydrogénase, catalyse également la transformation du GHB en semi-aldéhyde succinique en présence d' α -cétoglutarate.

Une voie alternative fait intervenir une β -oxydation et le 3,4-hydroxybutyrate pour conduire à la formation d'acétyl-CoA qui entre dans le cycle de l'acide citrique pour conduire à la formation de gaz carbonique et d'eau(14,15).

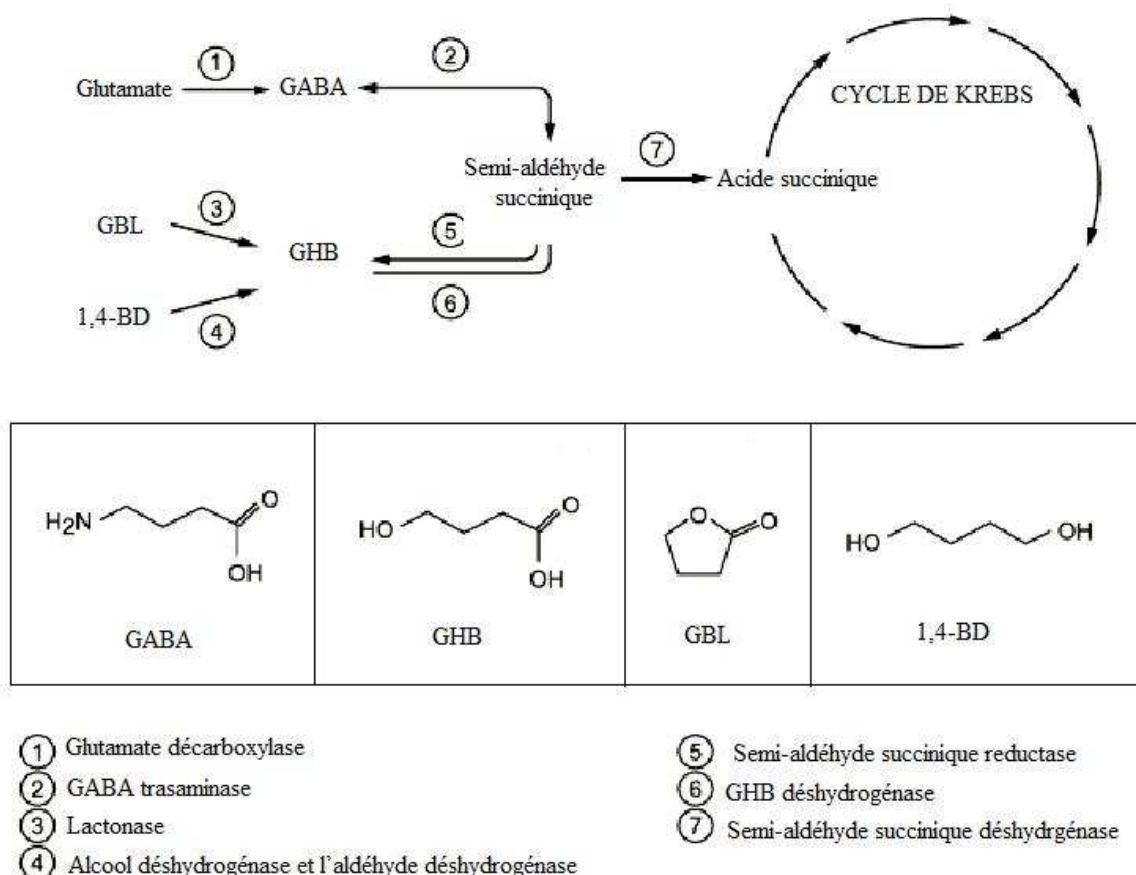


Figure 14 : Métabolisme du GHB, GBL et 1,4-BD

5.4- Elimination

L'élimination du GHB se fait presque entièrement par biotransformation en gaz carbonique, éliminé ensuite par expiration. En moyenne, moins de 5% est éliminé sous forme inchangée dans les urines 6 à 8 heures après administration. L'excrétion fécale est négligeable.

6- Mécanismes d'action du GHB

6.1- Action pharmacologique

6.1.1- Le GABA

L'acide γ -aminobutyrique (GABA), est le neurotransmetteur le plus répandu dans le SNC. On évalue à 30% la proportion des synapses du SNC dans lesquelles il intervient. Il véhicule plusieurs types d'inhibition. Il est présent à des concentrations très élevées dans certaines régions du cerveau, notamment dans les ganglions de la base (noyaux gris centraux).

6.1.2- Le GHB : un rôle de neurotransmetteur

Un neurotransmetteur est une molécule libérée par un neurone lors d'une stimulation qui se fixe, soit à un récepteur sur un autre neurone, déterminant la transmission de l'influx nerveux, soit à un récepteur sur une cellule cible, ce qui entraîne divers effets dans un organe.

Le GHB correspond à la définition d'un neurotransmetteur :

- il est libéré et synthétisé au niveau des neurones ;
- sa libération est induite par des dépolarisations membranaires dues à la variation des flux de potassium et de calcium ;
- il existe un système de rétrocontrôle de sa libération au niveau de la synapse ;
- les neurones possèdent des récepteurs spécifiques au GHB.

6.1.3- Le récepteur spécifique du GHB (GHBR)

Il a été démontré que le GHB pourrait agir sur un récepteur spécifique au niveau du cerveau appelé GHBR (16). En 1982 des sites de fixation spécifique du GHB ont été découverts chez le rat. En effet ni le baclofène (agoniste du GABA) ni le GABA n'ont été capables de déplacer le GHB marqué radioactivement de ces sites, suggérant que ces

récepteurs n'était ni des récepteurs GABA-A ni des GABA-B. Ces récepteurs seraient des récepteurs métabotropes car l'administration de GHB au niveau de l'hippocampe des rats stimule la production de GMPc et d'inositol phosphate (17). C'est un récepteur couplé à une protéine G possédant 7 domaines transmembranaires. Il existerait deux sous-types de récepteurs : l'un sensible à l'antagoniste NCS-380 (seul antagoniste connu capable de bloquer les effets pharmacologiques du GHB) et l'autre insensible au NCS-380 (8,18).

Ces récepteurs sont retrouvés uniquement au niveaux de l'hippocampe, du striatum et du cortex, dans des zones différentes des récepteurs GABA-B. Ils possèdent une affinité mille fois supérieure aux récepteurs GABA-B. Leur stimulation entraîne une inhibition de l'entrée de calcium par des canaux voltage-dépendants lorsque le neurone est dépolarisé, engendrant une diminution de la libération de GABA et de dopamine. Au contraire lorsque le neurone est au potentiel de repos il y a une entrée de calcium entraînant une libération de ces neurotransmetteurs. Cependant ces récepteurs n'ont été caractérisés que chez le rat, leurs homologues humains présumés n'ont toutefois pas encore été identifiés (8).

6.1.4- Les récepteurs GABA

Le GABA exerce ses effets par l'intermédiaire d'au moins trois types de récepteurs : le récepteur GABA-A, le plus connu, le récepteur GABA-B et le récepteur GABA-C. Les récepteurs GABA-A et C sont des récepteurs ionotropes alors que le récepteur GABA-B est un récepteur métabotrope, qui module l'ouverture des canaux potassiques grâce à des seconds messagers impliquant une protéine G.

6.1.4.1- Les récepteurs GABA-A

Le récepteur GABA-A, possède un canal ionique qui s'ouvre après fixation du GABA sur ses sites, et permet un flux entrant d'ions chlorure. L'augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlorure laisse entrer des ions chlorures à l'origine des effets inhibiteurs (anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, amnésiant et myorelaxant). La fermeture du canal chlore est à l'origine des effets opposés (anxiogène, stimulant, proconvulsivant et promnésiant). Le récepteur GABA-A possède une pharmacologie très riche. En effet, les

benzodiazépines, les barbituriques, les neurostéroïdes, l'alcool, des anesthésiques, peuvent se lier au récepteur GABA-A sur des sites particuliers et ainsi moduler son fonctionnement.

L'action du GHB n'a été démontrée qu'au niveau des récepteurs GABA-B.

6.1.4.2- Le récepteur GABA-B

Il existe deux types de récepteurs GABA-B, GABA-B R1 et GABA-B R2, présents sous forme de dimères et liés aux protéines G. Ce sont des protéines d'environ 80 kDa, qui comportent sept domaines transmembranaires. Ils sont présents aux niveaux présynaptique et postsynaptique (19). La stimulation des récepteurs GABA-B provoque une dépression synaptique et contribue à l'inhibition neuronale.

Ce récepteur est couplé à une protéine Gi/o et à divers systèmes d'effecteurs intracellulaires dont l'activation du canal potassique GIRK (G-protein activated inwardly rectifying K⁺), l'inhibition des canaux calciques dépendants du voltage de type L et N, la stimulation de la phospholipase A2, l'inhibition de l'adényl cyclase et l'activation de la phospholipase C.

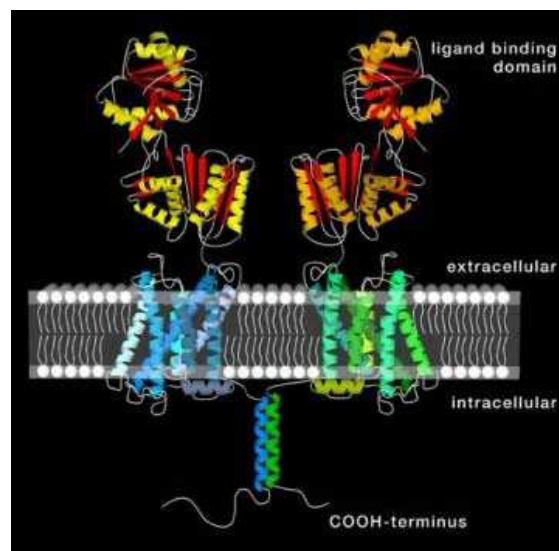


Figure 15 : Structure du récepteur GABA-B

Les récepteurs GABA-B sont présents aux niveaux de synapses excitatrices et inhibitrices. L'activation du récepteur GABA-B au niveau présynaptique inhibe la libération

de neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, glutamate, sérotonine), en inhibant l'influx de Ca^{2+} via des canaux calciques présynaptiques (20).

Au niveau post-synaptique, son activation module l'ouverture des canaux potassium, favorisant une sortie de potassium intracellulaire et donc une hyperpolarisation membranaire : à l'origine d'une relaxation des muscles squelettiques par inhibition de la transmission du reflexe synaptique au niveau de la moelle épinière.

6.1.4.3- Action du GHB sur le récepteur GABA-B

Différentes publications montrent qu'à fortes concentrations le GHB cérébral active les récepteurs GABA-B. In vitro des doses variables de GHB ($IC_{50} = 150 \mu M$ pour la plus faible valeur, jusqu'à $IC_{50} = 3$ à 5 mM pour les valeurs les plus fortes) déplacent le GABA ou le Baclofène de leurs sites de fixation au niveau du récepteur GABA-B (21). De même il a été démontré que les effets neuropharmacologiques du GHB sont exclusivement bloqués par les antagonistes des récepteurs GABA- B (22,23). Le GHB exerce un effet agoniste sur les récepteurs GABA-B. Mais l'affinité du GHB pour ce récepteur est très faible (mille fois inférieure à celle du GABA pour son récepteur). Ainsi les quantités de GHB endogène (en concentration d'ordre micromolaire) sont insuffisantes pour activer le récepteur GABA-B, et seul le GHB apporté de façon exogène va pouvoir exercer un effet.

Pour agir sur le récepteur GABA-B le GHB est reconverti en GABA par la GHB déshydrogénase.

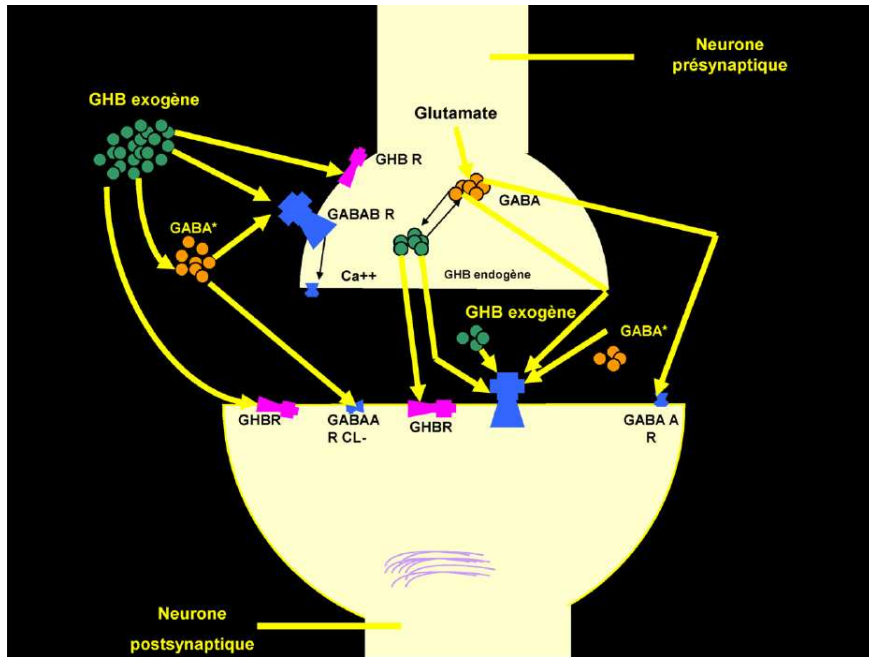


Figure 16 : Synapse GABA/GHB (3)

Une étude italienne a démontré que les effets sédatifs et hypnotiques du GHB étaient dus à l'activation du récepteur GABA-B (24).

6.2- Effets du GHB

6.2.1- Rôle naturel du GHB

Le rôle naturel du GHB chez l'animal serait de favoriser l'hibernation pendant laquelle un état de léthargie et une hypothermie seraient associés avec des taux sanguins élevés de GHB. Ainsi l'administration de faibles doses de GHB à des rongeurs bloque la sortie de l'état d'hibernation (43). Le GHB endogène agit en modulant le système opioïde endogène. Ainsi il a été démontré que la naloxone bloque les effets du GHB sur l'organisme (25).

Il a été suggéré que les variations diurnes de la concentration de GHB au niveau cérébral pourraient jouer un rôle dans le déclenchement du sommeil ; de plus, pendant le sommeil lent, l'utilisation du glucose cérébral diminue de trente pour cent comme c'est le cas lors de la consommation de GHB (44).

6.2.2- Rôle de protection des tissus

Comme précédemment signalé c'est en 1960 que l'équipe de H. Laborit travaillant sur le développement d'une molécule capable de diminuer et de prévenir les dommages cellulaires dus à l'hypoxie a synthétisé le GHB (2).

Plus tard de nombreuses études ont confirmé que le GHB entraînait une diminution des besoins en oxygène des tissus et donc protégeait les cellules durant les états d'hypoxie. Cela a été démontré notamment dans les états septiques, les chocs hémorragiques et les occlusions des coronaires (26). Les mécanismes sous-jacents ne sont cependant pas clairement identifiés.

6.2.2.1- Protecteur cérébral

Le concept de protection cérébrale post anoxique, défini initialement pour les barbituriques a été étendu au GHB devant une identité d'action. Le GHB a été décrit comme un protecteur cérébral chez des patients victimes de traumatisme crânien ou d'accident vasculaire cérébral hémorragique grave. En effet celui-ci diminue la pression intracrânienne et entraîne une augmentation de la saturation en oxygène du sang veineux jugulaire. De plus il agit au niveau du métabolisme énergétique cellulaire en limitant la production des lactates et des radicaux libres, qui ont un impact membranaire néfaste et favorise l'apparition des lésions cérébrales post anoxiques. Ainsi le pré-traitement par GHB, avant hypoxie aigue chez le rat, maintient un meilleur niveau de disponibilité énergétique avec diminution de l'accumulation de lactates et permet la survie de tous les animaux alors que 45% des animaux témoins meurent (45). Le GHB peut également réduire l'œdème cérébral. Dans un modèle d'ischémie cérébrale localisée chez le rat, le traitement préventif et curatif par GHB diminue l'œdème dans l'hémisphère embolisé. Le traitement préventif par GHB s'accompagne, au cours des deux premières heures de l'ischémie, d'une augmentation de la teneur en phosphocréatine et d'une diminution en lactate (46).

6.2.2.2- Protecteur des tissus périphériques

Le GHB est présent en forte concentration dans les tissus périphériques, notamment le cœur, le rein, le foie, le poumon, le tissu musculaire et la graisse brune (la concentration du GHB est en moyenne de 2,29 nmol /g au niveau du cerveau du rat, de 37,4 nmol /g dans la graisse brune et 28,4 nmol /g au niveau du rein). Cependant la présence des récepteurs du GHB dans ces différents organes n'a pu être démontrée. Le GHB pourrait être produit à partir du 1,4-butanediol et de l'acide 4-hydroxycrotonique (47).

Différentes publications ont montré que le GHB pouvait protéger les tissus des effets de l'anoxie et la défaillance énergétique. Il réduit les altérations cellulaires dans les zones de souffrance ischémique au contact des foyers de nécrose myocardique lors des infarctus (48). Il a également été utilisé dans les solutions de conservation/perfusion des greffons hépatiques et de rein pour augmenter le délai de viabilité des transplants (49). Le mécanisme d'action du GHB n'a pas encore été complètement élucidé, on pense qu'il agirait en bloquant la formation de radicaux libres ainsi que la peroxydation lipidique, responsables des lésions cellulaires apparaissant lors de la reperfusion et de la réoxygénation tissulaire. De plus il réduirait le catabolisme des nucléotides contenant des xanthines, ainsi que l'acidose lactique (26, 31,36).

Il a été démontré que la concentration tissulaire en GHB augmentait post-mortem, ce qui rend difficile l'interprétation des dosages plasmatiques sur les prélèvements sanguins des personnes décédées (37).

6.2.3- Effets sur le SNC

L'intensité des effets sur le SNC est fonction de la dose ingérée. Elle est amplifiée par l'alcool et les autres déprimeurs du SNC consommés simultanément (agonistes des opiacés, benzodiazépines, neuroleptiques). Les relations entre les doses, les effets et les concentrations sanguines sont données dans le tableau ci-dessous. La marge séparant les effets euphorisants des effets indésirables est étroite mais la dose mortelle a été estimée entre 5 à 15 fois la dose procurant une perte de conscience. Des crises tonico-cloniques sont inconstamment observées en cas de surdosage et on a décrit des utilisateurs extrêmement agités et comme " cherchant l'air désespérément" (27, 28, 29,30).

Tableau 1 : Relations entre la dose de GHB ingérée, les effets observés et la concentration sérique

Dose ingérée (g)	Effet	Concentration sérique (ug/ml)
0,7 à 1	Amnésie antérograde, hypotonie	
1,5 à 2,2	Difficultés d'idéation, vertiges, endormissement	24-90
2,0 à 3,0	Euphorie, ivresse, perte de conscience	50
Supérieure à 3,5	anesthésie	100-125
Supérieure à 4,2	Respiration de Cheyne-Stokes, convulsions, coma, décès	250-500

6.2.4 - Effets sur le système cardiovasculaire

Les effets cardiovasculaires sont une hypotension et une bradycardie (due à une vasodilatation périphérique) ; le GHB induit aussi une dilatation des vaisseaux cérébraux et une diminution du débit sanguin cérébral (31).

Des modifications non spécifiques de l'ECG ont été observées : bloc de branche droit, fibrillation auriculaire transitoire, inversion de l'onde P, aspect d'onde U.

De plus une étude canadienne a démontré des effets cardioprotecteurs du GHB vis à vis des effets négatifs des acides gras sur le cœur (32).

6.2.5- Effets anabolisants

Les effets recherchés lors d'un mésusage ou d'un abus sont surtout l'accroissement de la masse musculaire, mais la réalité de cet effet est très controversée. Une seule étude, conduite chez le rat, a montré que le GHB induisait une augmentation de la production d'hormone de croissance. Cette augmentation a lieu durant le sommeil lent, phase induite par le GHB (33).

6.2.6- Effets sur l'activité sexuelle

Les effets positifs sur la libido semblent également être plutôt subjectifs et liés à la désinhibition.

6.2.7- Effets sur le métabolisme

La consommation de GHB entraîne une alcalose métabolique, une acidose respiratoire, une hypokaliémie et une hypernatrémie (26).

7- Intérêt thérapeutique

7.1- Domaines d'applications thérapeutiques

Grace à ses propriétés hypnotiques, sédatives, anesthésiantes et protectrices des tissus, le GHB recèle de nombreuses applications thérapeutiques.

7.1.1- En anesthésie

Le GHB est utilisé depuis très longtemps en anesthésie. En effet sa première autorisation de mise sur le marché date de 1961 pour la sédation en neurotraumatologie et comme adjuvant anesthésique en chirurgie et obstétrique.

Cependant son indication en anesthésie est en déclin depuis une vingtaine d'années avec l'apparition de nombreuses molécules plus efficaces. Il n'est presque plus utilisé en anesthésie sans administration concomitante d'un autre anesthésiant car il ne produit pas

d'anesthésie complète nécessaire à la chirurgie. En effet le GHB entraîne une profonde hypnose et une anesthésie légère, le système nerveux restant actif. Le corps continue à répondre à la douleur, entraînant une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque et surtout le déclenchement de réflexes musculaires. Il nécessite donc une adjonction concomitante d'anesthésiants ou d'autres molécules (telles que des curares) permettant de supprimer ces réponses.

Malgré cela le GHB possède de nombreux avantages du fait qu'il comporte peu de contre-indications et d'effets secondaires : il assure une relaxation musculaire, une absence de dépression respiratoire (contrairement à la plupart des dérivés morphiniques), une réduction de la température et une protection des tissus en situation d'hypoxie.

L'administration de GHB par voie intraveineuse, entraîne un sommeil profond et une hypotonie permettant une intubation facilitée, ceci 5 à 7 minutes après l'injection et provoque un sommeil de 1,5 à 2 heures à la posologie de 60 mg/kg (38).

Le Gamma-OH® (hydroxybutyrate de sodium) est le seul médicament contenant du GHB utilisé en anesthésie avec comme indication « adjuvant anesthésique en chirurgie et obstétrique ».

7.1.2- En réanimation neurochirurgicale

Comme nous l'avons vu précédemment le GHB permet de diminuer la consommation de glucose et d'oxygène au niveau cérébral, entraînant une protection cérébrale après une ischémie ou un traumatisme crânien.

Aujourd'hui le GHB est utilisé principalement en neurotraumatologie notamment en cas de collapsus ou de traumatisme crânien. Dans cette dernière indication il permet de diminuer le débit sanguin cérébral de 10%, la consommation de glucose de 30% et la consommation d'oxygène de 25% (41).

Le GHB est associé le plus souvent à du mannitol et à une ventilation artificielle. Son utilisation doit être faite le plus tôt possible après l'ischémie pour avoir un effet optimal (35,26).

Cependant il est de moins en moins utilisé car supplanté par un hypnotique aux propriétés identiques et présentant encore moins d'effets secondaires et de contre indications l'etomidate (Hypnomidate®) (39).

Le Gamma-OH® est utilisé en réanimation neurochirurgicale avec comme indication « sédation en neurotraumatologie ».

7.1.3- Obstétrique, aide à l'accouchement

Pendant de nombreuses années le GHB a été utilisé comme anesthésique lors des accouchements notamment pour les césariennes. Le GHB, favorisant l'entrée de potassium dans les cellules musculaires, permettait d'améliorer les contractions utérines et d'apporter une sédation et une anesthésie légère. De plus le GHB ne possède pas de toxicité pour le fœtus (40).

Mais une fois de plus l'arrivée de nouvelles molécules entraînant moins d'effets indésirables l'a remplacé (notamment la ropivacaine : Naropeine®, la levobupivacaine : Chirocaine®).

7.1.4- En tant qu'hypnotique

Le GHB a été vendu pendant de nombreuses années comme complément alimentaire aux Etats Unis pour favoriser le sommeil. Chez l'homme normal, des doses orales ou IV supérieures à 50 mg/kg produisent un effet hypnotique et sont inducteurs de rêves réputés être caractéristiques de la phase paradoxale (50).

Cliniquement, à la posologie de 50 à 100 mg/kg, le GHB est un hypnotique efficace et sans danger.

7.1.5- Traitement de la narcolepsie

La narcolepsie se caractérise par des accès subits et répétés de sommeil, avec des épisodes de cataplexie (atonie musculaire brutale, sans altération de conscience, pouvant survenir à n'importe quel moment de la journée et le plus souvent provoquée par une émotion). Il s'agit d'une affection rare et de cause inconnue, touchant le plus souvent l'homme jeune.

Le patient narcoleptique est susceptible de chuter, du fait d'une incapacité transitoire de faire des mouvements volontaires, survenant le plus souvent après une émotion vive, ceci sans de perte de conscience. Il s'agit d'épisodes diurnes de sommeil involontaire, avec un

sommeil nocturne perturbé. Certains malades éprouvent également une paralysie musculaire et/ou des hallucinations à l'endormissement ou au réveil.

La gravité de ces troubles est variable. Les attaques de cataplexie peuvent survenir jusqu'à deux ou trois fois par jour, et pour certains patients juste quelques fois par an. L'intensité et la durée d'un épisode va de l'impossibilité d'articuler la mâchoire à une paralysie totale de toute la musculature pendant 20 à 30 minutes. Des recherches sont actuellement en cours pour démontrer les bases génétiques de cette maladie.

Les études pharmacologiques montrent que le GHB provoque chez l'animal une diminution importante du niveau d'éveil (51). Chez l'homme le système nerveux central est très sensible aux effets dépresseurs du GHB : 10 mg/kg abolissent les réflexes monosynaptiques produisant une hypotonie ; 20 à 30 mg/kg IV ou per os induisent un sommeil lent et paradoxal lorsqu'il est administré chez les sujets normaux au moment du coucher (52).

De plus la narcolepsie est associée à une déficience en dopamine, or le GHB est capable d'augmenter les taux de dopamine au niveau cérébral (53).

Les sujets atteints de narcolepsie sont particulièrement sensibles à de faibles doses de GHB, en particulier au niveau du sommeil paradoxal. Cette capacité à provoquer à la fois ces deux phases du sommeil, lent et paradoxal, est utilisée pour renforcer le sommeil nocturne des narcoleptiques et donc améliorer leur vigilance pendant la journée.

Des études, sur de longues périodes, ont montré des améliorations dans la longueur et la qualité du sommeil paradoxal, avec peu d'effets secondaires et sans développement de tolérance (54). Dans cette indication, le GHB permet d'obtenir un sommeil nocturne durable et une diminution des attaques de sommeil pendant la journée : il améliore sur le plan électroencéphalographique la qualité du sommeil ainsi que la fréquence des attaques de cataplexie (56). Pour cela le GHB doit être administré par voie orale au coucher puis de nouveau 2h30 à 4h plus tard, compte tenu de sa courte durée d'action.

Toutefois, la somnolence diurne ne disparaît pas totalement, mais elle peut être contrôlée par de faibles doses de méthylphénidate (Ritaline®) ou de modafinil (Modiodal®), l'emploi de ces stimulants est donc associé au GHB dans le traitement de la narcolepsie(55).

Depuis 2003 le GHB est commercialisé aux Etats-Unis et en France sous le nom de Xyrem® dans l'indication de la narcolepsie.

7.1.6- Traitement du sevrage alcoolique

Le GHB est utilisé dans certain pays, notamment l'Italie dans le traitement du syndrome de manque lors du sevrage chez les alcooliques (57). Les symptômes du sevrage alcoolique sont associés à une importante inhibition de la libération de dopamine, or comme nous l'avons vu précédemment le GHB est capable d'augmenter les taux de dopamine au niveau cérébral ; ce qui explique l'efficacité de ce produit dans cette indication (58).

Différentes études ont montré que le traitement par GHB des alcooliques chroniques en sevrage permettait de diminuer les symptômes de manque tels que l'anxiété, la dépression, les nausées et les tremblements. De plus sous GHB il y aurait une diminution significative du nombre de rechutes après sevrage (59,60).

Une étude italienne a montré que le traitement par GHB (50 mg/kg/j) pendant trois mois consécutifs avait permis de réduire la consommation d'alcool de 50%, de tripler le nombre de jours d'abstinence et de diminuer de 60% les symptômes de manque (61). De même une publication américaine (62) a rapporté un effet bénéfique d'une automédication par le GHB durant trois mois chez un patient alcoolique en sevrage.

Enfin une étude réalisée sur une soixantaine de sujet alcoolo-dépendants en sevrage, a comparé l'efficacité du GHB (50 mg/kg/j) par rapport aux benzodiazépines (0.50 mg/kg/j de diazépam). Les résultats de cette étude ont démontré que le GHB est aussi efficace que les benzodiazépines sur la diminution des symptômes du syndrome de manque, le GHB étant même plus rapide que les benzodiazépines pour réduire l'anxiété et la dépression (63).

Une seule spécialité contenant du GHB possède une AMM pour le traitement du sevrage alcoolique : Alcover®, qui n'est commercialisé qu'en Italie à la posologie de 50 mg/kg/j.

En France les principales molécules utilisées pour le sevrage alcoolique sont d'utilisation et de délivrance plus simple : des bêtabloquants, des benzodiazépines des antidépresseurs, et une molécule proche du GHB, un GABBA mimétique, l'acamprostate (Aotal®).

7.1.7- Traitement du sevrage aux opiacés

Le GHB a été aussi étudié pour ses effets sur le sevrage aux opiacées. Des études cliniques américaines (64) et italiennes (65) ont montré que le GHB pouvait remplacer le

traitement de substitution par Méthadone®. Dans l'étude italienne, effectuée en double aveugle, le GHB est donné à 25mg/kg versus un placebo. A cette posologie, le GHB supprime la quasi totalité des symptômes de manque chez les héroïnomanes. Une autre étude américaine, réalisée en double aveugle, GHB (1,75g/jour associé à de la naltrexone à 50mg/jour) versus placebo (placebo associé à de la naltrexone à dosage identique), évalue les effets du GHB sur le besoin de consommer de l'héroïne et sur le suivi du traitement par la naltrexone. Les patients traités par GHB montrent une diminution significative de la consommation d'héroïne ainsi que d'autres substances stupéfiantes non opioïdes et une meilleure observance de leur traitement à la naltrexone. Toutefois, le petit nombre d'études réalisées à ce sujet n'est pas suffisant pour démontrer l'efficacité de ce traitement dans la prise en charge du sevrage aux opiacés ; des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

7.1.8- Traitement de la fibromyalgie

La fibromyalgie, une entité clinique discutée, est une pathologie chronique caractérisée par des douleurs diffuses qui touche de 0,5% à 5% de la population adulte dans le monde. On pense qu'il s'agit d'une affection résultant de changements dans la perception que le cerveau a de la douleur et y réagit. Hormis la douleur, les principaux symptômes sont la fatigue, les troubles du sommeil et les raideurs matinales.

Une étude récente faite en double aveugle montre que le GHB serait une molécule très efficace dans le traitement de la fibromyalgie, il agirait sur la douleur et les autres symptômes de la maladie (41). Pour cela le GHB est administré la nuit en plusieurs prises. Jazz Pharmaceuticals et UCB (fabriquant du Xyrem®) viennent d'annoncer des résultats préliminaires positifs pour la première des deux études cliniques de Phase III du GHB dans le traitement de la fibromyalgie. L'étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, a atteint ses objectifs clés démontrant que le Xyrem® diminuait de façon significative la douleur et la fatigue et améliorait le quotidien des patients atteints de fibromyalgie. L'étude contre placebo a été menée pendant 14 semaines sur 548 patients adultes atteints de fibromyalgie, répartis de manière aléatoire dans trois sous-groupes: GHB 4,5 g/nuit, GHB 6 g/nuit ou placebo.

Ces résultats représentent une voie de recherche dans le cadre de cette maladie mal connue, pour laquelle les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

7.2- Formes Pharmaceutiques

Le GHB est commercialisé sous deux formes galéniques en solution buvable et en solution injectable.

7.2.1- Forme buvable : Le Xyrem®

Le Xyrem® est une solution buvable contenant comme principe actif l'acide gamma-hydroxybutyrique à la concentration de 500 mg/mL. Ce médicament est utilisé dans le traitement de la narcolepsie. Le nombre de patients narcoleptiques étant faible, on considère que la narcolepsie est une maladie dite « rare ». C'est pour cela que le Xyrem® a été désigné comme un « médicament orphelin ». L'autorisation de mise sur le marché date de 2005 sous le numéro EU/1/05/32/001 délivrée au laboratoire UCB Pharma Ltd. En raison d'une fenêtre thérapeutique étroite et des risques de détournement de ce médicament, le Xyrem® possède une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) renouvelable tous les 5 ans.

Ce médicament est prescrit exclusivement par un médecin spécialiste des troubles du sommeil en raison du risque de mésusage du GHB, et sa délivrance est exclusivement réservée à la pharmacie hospitalière à cause de son ATU.

7.2.1.1- Monographie

-Présentation et composition

Le Xyrem® est une solution buvable, conditionnée sous forme d'un flacon de plastique brun inviolable de 180 mL, avec une seringue de 10 mL graduée et deux godets doseurs avec des couvercles sécurité enfant de 90 mL. Le principe actif est l'acide gamma-hydroxybutyrique à la concentration de 500 mg/ml.



Figure 17 : La boîte de Xyrem® avec sa seringue et ses deux flacons sécurisés

-Indications thérapeutiques

Ce médicament a obtenu une ATU dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez l'adulte.

-Posologie et mode d'emploi du Xyrem®

- Posologie

Le Xyrem est administré à une dose quotidienne de 4,5 à 9 g, à fractionner en deux prises égales. La dose quotidienne maximale est de 9 g. En général, les patients débutent le traitement à raison de deux doses de 2,25 g (4,5 mL) par jour. La première dose de traitement est à prendre au coucher, au moins 2 ou 3 heures après le dernier repas, la deuxième dose sera prise entre 2,5 heures et 4 heures plus tard.

- Préparation

La boîte de Xyrem® contient 1 flacon de médicament, une seringue doseuse et 2 godets doseurs avec bouchons de sécurité enfant.

1. Avant la première utilisation, ôter la capsule d'inviolabilité du flacon. Enlever le bouchon du flacon en appuyant dessus, tout en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche). Ensuite, maintenir le flacon vertical sur une table et insérer

l'adaptateur sur le goulot. Cette opération n'est réalisée qu'une seule fois, lors de la première utilisation. L'adaptateur reste ensuite sur le flacon pour les utilisations suivantes.

2. Introduire la pointe de la seringue doseuse au centre de l'ouverture et appuyer fermement.

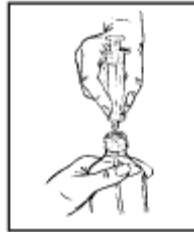


Figure 18 : Fixation de la seringue sur le flacon de Xyrem®

3. Tenir le flacon et la seringue d'une main et, de l'autre main, tirer sur le piston jusqu'à la graduation correspondant à la dose prescrite. La solution ne peut être prélevée que si le flacon est maintenu en position verticale.

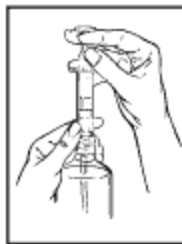


Figure 19 : Prélèvement du Xyrem® à l'aide de la seringue

4. Retirer la seringue du flacon. Vider le contenu de la seringue dans un des deux godets doseurs en appuyant sur le piston. Répéter cette étape pour le second godet doseur. Puis ajouter environ 60 ml d'eau (soit environ 4 cuillères à soupe) dans chaque godet doseur.

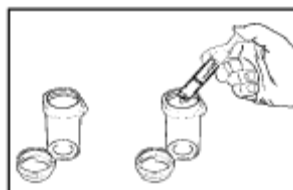


Figure 20 : Préparation du Xyrem® dans les godets doseurs

5. Fermer les deux godets doseurs à l'aide des bouchons de sécurité enfant fournis, en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre. Rincer la seringue avec de l'eau.



Figure 21 : Fermeture sécurisée des godets doseurs

-Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- déficit en semi-aldéhyde succinique déshydrogénase,
- traitement par un opiacé ou un barbiturique,
- allergie à l'oxybate de sodium ou à l'un des autres composants du Xyrem®.

-Mises en garde et précautions d'emploi

Chez les patients :

- insuffisants respiratoires,
- insuffisants cardiaques ou hypertendus,
- dépressifs,
- prenant d'autres déprimeurs du système nerveux central ou de l'alcool,
- ayant des antécédents d'abus de médicaments,
- épileptiques.

-Effets indésirables

Très fréquemment observés : nausées, vertiges, maux de tête.

Fréquemment observés : troubles du sommeil avec insomnie, rêves anormaux, paralysie du sommeil, sensation d'ébriété, anxiété, cauchemar, somnambulisme, incontinence nocturne, essoufflement, ronflement.

Peu fréquemment observés : psychose, paranoïa, hallucination, agitation, tentative de suicide, éruption cutanée, perte de poids, trouble de la mémoire.

-Grossesse et allaitement

Les effets du Xyrem® pendant la grossesse et l'allaitement ne sont pas connus, il est donc recommandé de ne pas l'utiliser.

-Conduite et utilisation des machines

L'utilisation de ce médicament est incompatible avec la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

-Surdosage

Les symptômes du surdosage peuvent comporter : agitation, confusion, troubles des mouvements, vision trouble, atteinte respiratoire, transpiration abondante, convulsions et coma.

7.2.1.2- Délivrance du Xyrem ® au CHU de Nancy à la Pharmacie de l'Hôpital Central.

La délivrance du Xyrem ® dans le département de Meurthe-et-Moselle a lieu exclusivement à la Pharmacie du CHU de Nancy, qui suit cinq patients et délivre environ cent cinquante flacons par an.

Protocole de dispensation du Xyrem® au CHU de Nancy à la Pharmacie de l'Hôpital Central.

Le Xyrem ® est un médicament stupéfiant à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Il doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée, écrite en toute lettre, et sans rature, pour une durée maximale de 28 jours, non renouvelable et présentée dans les 3 jours pour une délivrance totale (au delà de ce délai, la délivrance ne doit couvrir que la durée de prescription restant à couvrir).

Selon la posologie prescrite, la quantité nécessaire peut ne pas correspondre à un nombre exact de flacons. Dans ce cas, lors de la dispensation, il est important de tenir compte des quantités précédemment délivrées.

A chaque dispensation le patient doit fournir à la pharmacie :

- l'ordonnance sécurisée,
- la fiche d'initiation (pour la première délivrance) ou de renouvellement de traitement (pour les autres délivrances)
- les fiches de suivi de prises
- l'enveloppe fournie par le laboratoire pour l'envoi ultérieur des documents au centre coordinateur Xyrem®.

Voir tous ces documents en annexe 3.

- Protocole pour une première délivrance :

-Le patient doit fournir une ordonnance sécurisée et une fiche d'initiation annuelle de traitement correctement remplie (les parties orange et blanche doivent être remplies par le médecin).

- Sinon : contacter le prescripteur.
- Sortir les flacons stockés dans l'armoire des stupéfiants.
- Inscrire les mentions obligatoires sur l'ordonnance et l'ordonnancier.
- Compléter le cadre jaune réservé aux pharmaciens (nom du pharmacien, date, nombre de flacons remis et numéros de lots) de la fiche d'initiation de traitement.
- Remplir une fiche de reçu de stupéfiant en toute lettre et la faire signer par le patient.
- Donner le médicament avec un conseil pharmaceutique : administration au moins 2 à 3 heures après le dîner, ne pas utiliser avec de l'alcool, des hypnotiques sédatifs ou d'autres déprimeurs du SNC, ne pas se lever pendant la nuit, rappeler les effets secondaires...
- Expliquer au patient comment préparer son Xyrem® avec le flacon de démonstration fourni par le laboratoire (expliquer le mode d'ouverture des godets sécurisé, bien faire attention aux graduations de la seringue....).

- Protocole pour une deuxième délivrance :

- Le renouvellement de l'ordonnance est possible par le médecin traitant si la prescription initiale (établie par le spécialiste) date de moins d'un an (on peut le vérifier dans le dossier patient).

-Le patient doit remettre en plus de l'ordonnance sécurisée, une fiche de suivi des prises et une fiche de renouvellement de traitement correctement remplies.

-Sortir les flacons de l'armoire des stupéfiants.

-Tenir compte des quantités précédemment délivrées si la posologie ne correspond pas à un nombre exact de flacons (pour information un flacon de Xyrem contient 90g de principe actif, 500mg/mL pour 180mL)

- Compléter le cadre jaune réservé aux pharmaciens (nom du pharmacien, date, nombre de flacons remis et numéros de lots) de la fiche d'initiation de traitement.

- Remplir une fiche de reçu de stupéfiant en toute lettre et la faire signer par le patient.

- Donner le médicament avec un conseil pharmaceutique.

7.2.2- Forme injectable : Le Gamma-OH®

Cette spécialité, commercialisée en France depuis 1961, est une solution injectable réservée à l'usage hospitalier. Le titulaire de l'AMM est le laboratoire SERB, son code ACL est le 5607391.

Le Gamma-OH® était disponible en officine jusqu'en 1997, maintenant son utilisation en milieu hospitalier est de plus en plus réduite avec l'apparition de nouvelles molécules en anesthésie.

7.2.2.1- Monographie

-Présentation et composition

Le Gamma-OH® est une solution injectable intraveineuse conditionnée sous forme d'ampoule de 10 mL (boîte de 6) à 20% d'acide gamma-hydroxybutyrique.

-Indication

-Adjuvant anesthésique en chirurgie et obstétrique.

-Sédation en neurotraumatologie.

-Posologie

-En anesthésie :

Chez l'adulte 60 mg /kg et chez l'enfant 100 mg/kg

L'entretien de la narcose se fera par une deuxième injection égale à la moitié de la dose initiale. La plupart du temps le Gamma-OH® est associé à un autre hypnotique d'action rapide (Etomidate) et à un myorelaxant dont il permet de réduire les doses.

-En neurotraumatologie :

20 à 50mg /kg soit habituellement une ampoule de 10mL toute les 60 à 120 minutes pendant plusieurs jours.

-Contre-indications

-Absence de matériel de réanimation

- Contre-indications relatives :

Hypokaliémie

Épilepsie non traitée

HTA sévère, éclampsie

Éthylisme aigu

-Effets indésirables

-Myoclonies à l'induction diminuées par l'administration préalable de benzodiazépines

- Bradycardie sinusale

- Surcharge sodée et hypokaliémie en administration prolongée

-Interactions médicamenteuses

- Potentialisé par neuroleptiques, halogénés, barbituriques

- Potentialise les curares

-Grossesse et allaitement

Les effets du Gamma-OH® pendant la grossesse ne sont pas connus, il est donc recommandé de ne pas l'utiliser.

L'allaitement peut être poursuivi au décours d'une anesthésie générale par Gamma-OH®.

-Conduite et utilisation des machines

L'utilisation de ce médicament est incompatible avec la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

-Surdosage

Hypnose profonde et prolongée pouvant nécessiter une surveillance respiratoire.

7.2.2.1- Utilisation et délivrance du Gamma-OH® au CHU de Nancy à la Pharmacie de l'Hôpital de Brabois.

Le Gamma-OH® n'est quasiment plus utilisé au CHU de Nancy, environ quatre boîtes par an sont dispensées. Il n'est prescrit au CHU de Nancy que par le service de pédiatrie, comme anesthésiant.

Sa délivrance est identique à celle des stupéfiants, sa prescription n'a lieu que sur des ordonnances sécurisées nominatives, avec délivrance à un médecin ou à un infirmier référant du service en matière de stupéfiants.

8- Toxicité du GHB liée à son usage

Les intoxications liées au GHB ou à ses précurseurs sont assez importantes malgré la faible prévalence de leur usage, et ne font qu'augmenter depuis une dizaine d'années. Ainsi les intoxications au GHB engendrent aujourd'hui plus d'admissions aux urgences que l'ecstasy, les méthamphétamines, le LSD et les champignons hallucinogènes.

8.1- Toxicité liée à un usage aigu

8.1.1- Dose toxique du GHB et de ses dérivés

8.1.1.1- Dose toxique du GHB

La toxicité du GHB survient 15 minutes après l'ingestion. La DL₅₀ (dose à laquelle 50% des individus décèdent) du GHB est de 1500 mg /kg per os chez le rat (66).

La dose mortelle chez l'homme n'est pas connue. Tous les décès rapportés concernaient des patients ayant absorbé d'autres toxiques en association avec le GHB (67).

8.1.1.2- Dose toxique du GBL

La DL₅₀ chez le rat est d'environ 1600 mg/kg et chez la souris de 1260 mg/kg. Chez le cobaye la DL₅₀ est située entre 500 et 1700 mg/kg (68).

8.1.1.3- Dose toxique du 1,4-BD

La DL₅₀ est d'environ 1600mg/kg per os chez le rat, mais la toxicité du 1,4-BD est double : à la fois liée à sa dégradation en GHB et liée à sa structure de polyols (9,69).

8.1.2- Syndrome de l'intoxication

Les effets toxiques sont les mêmes pour le GHB et ses dérivés. Les effets apparaissent habituellement 15 minutes après l'ingestion et s'estompent 2 à 72 heures après (70). Les effets pharmacologiques sont variables d'un individu à l'autre et sont souvent potentialisés par d'autres substances toxiques associées : alcool (71), ecstasy...

8.1.2.1- Effets sur le SNC

La toxicité du GHB est dose-dépendante (72) et provoque chez l'homme, au fur et à mesure que les doses de GHB augmentent :

- une euphorie, une désinhibition à doses faibles (0,5 g)
- des troubles psychomoteurs pour des doses faibles (0,5 à 1 g)
- des comportements agressifs, délires et hallucinations (1 à 2 g)
- une ataxie
- une amnésie (2 à 3 g)
- une hypotonie
- un état de somnolence
- un coma (à partir de 4 à 5 g), pouvant déboucher sur la mort.

8.1.2.2- Effets sur le système cardiovasculaire

- une hypertension artérielle transitoire : après ingestion on observe une phase d'hypotension suite à un effet vasodilatateur, puis un retour à la normale suivi d'une hypertension (74)

- une bradycardie est observée dans 30% des cas.

8.1.2.3- Effets sur le système respiratoire

- une dépression respiratoire caractérisée par une bradypnée
-une dyspnée de Cheyne-Stokes (respiration périodique avec alternance régulière d'apnée et d'hyperpnée, liée à une atteinte du centre respiratoire médullaire).

8.1.2.4- Effets sur le système gastro-intestinal

- accélération du transit intestinal
- nausées et vomissements à l'origine de pneumopathies d'inhalations et de décès par asphyxie
- salivation excessive.

8.1.2.5- Effets divers

- hypothermie : 30% des patients hospitalisés avaient à leur arrivée une température de 35°C ou moins
- incontinence
- hypersudation.

8.1.2.6- Effets sur les constantes biologiques

Sur le plan biologique, on peut observer une hypokaliémie, une hyperleucocytose, une augmentation des créatine-phosphokinases (CPK) et une acidose.

8.1.3- Overdose au GHB : « le G-Hole »

Les overdoses au GHB, appelées communément « G-Hole » par les utilisateurs, sont de plus en plus fréquentes. Elles surviennent quand la dose dépasse la tolérance individuelle, variable selon les consommateurs, et le plus souvent favorisées par la prise concomitante d'autres drogues (cocaïne, ecstasy, héroïne, benzodiazépines) et surtout l'alcool qui potentialise les effets toxiques du GHB. De plus la « montée » relativement lente des effets du GHB constitue un risque supplémentaire pour les usagers non expérimentés. Ceux-ci ne sentant pas venir les effets ont tendance à surconsommer, c'est pour cela que les comas sont le fait le plus souvent de néophytes.

Les personnes atteintes du SIDA et traitées par antiprotéases présentent un risque plus important de surdosage. En effet les antiprotéases sont des inhibiteurs du cytochrome P450, et limitent donc l'élimination du GHB. Ainsi la consommation de doses faibles peut induire des overdoses.

L'overdose au GHB se caractérise par un coma similaire au coma éthylique. Il survient après une prise d'environ 60 mg/kg, ne dure qu'environ 2 à 4 heures se terminant par un réveil brutal du fait du métabolisme rapide de la molécule.

On observe différents types de comas en fonction des taux plasmatiques de GHB (72,75):

- pour un taux compris entre 50 à 150 mg/L on observe une ouverture des yeux et des mouvements spontanés,
- pour un taux compris entre 150 et 250 mg/L on constate des réveils spontanés et une réponse à la pression tactile,
- un taux supérieur à 250 mg/L induit un coma aréactif aux stimuli douloureux et une perte des reflexes pharyngés et laryngés.

Ce coma peut déboucher sur un décès : la DL 50 a été estimée à 10 à 30 fois la dose induisant le coma.

Depuis 2006 à Paris, ces comas ont pris un caractère banal tant pour les services d'urgence que pour les consommateurs (qui le compare à une simple « cuite » à l'alcool). Ce phénomène a pris une telle ampleur que l'on retrouve dans certaines boites de nuit des lieux isolés mis en place par celles-ci, pour installer les « dormeurs » en attendant leur réveil. Début 2008 la multiplication des comas liés au GHB a conduit à l'annulation d'un certain nombre de soirées. La communauté festive gay s'est notamment mobilisée autour de l'idée que le « GHB tue la fête ».

8.1.4- Traitement de l'intoxication aigue

Comme nous l'avons vu précédemment les symptômes de l'intoxication disparaissent rapidement : entre 2 et 4 heures. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'intoxication au GHB. Le flumazénil (Anexate®), antagoniste compétitif d'un récepteur du GABA, antidote des intoxications aux benzodiazépines, pourrait par sa similitude agir sur les récepteurs du GHB mais il n'a aucun effet sur les intoxications au GHB (le GHB n'agissant pas au niveau des récepteurs GABA-A qui est le récepteur des benzodiazépines). Le traitement reste donc symptomatique, avec intubation et ventilation pour les patients souffrant de problèmes respiratoires, de l'atropine en cas de bradycardie et des benzodiazépines en cas de crises convulsives (70).

Un interrogatoire de l'entourage de la personne intoxiquée est important pour savoir s'il y a bien eu prise de GHB, et s'il y a eu prise concomitante d'autres toxiques ou d'alcool (71).

8.2- Toxicité liée à son usage chronique

Il apparaît que le GHB est de plus en plus utilisé de manière chronique, entraînant au fil des mois voire des années une dépendance à la fois physique et psychologique au produit.

8.2.1-Dangers liés à un usage chronique

Une consommation fréquente de GHB expose le consommateur à des risques plus importants d'intoxication aiguë (chute, coma, problème cardiaque...) pour lui-même, mais aussi pour les autres (conduite automobile à risque sous l'influence de GHB, agressivité envers les autres...), et des problèmes professionnels (absentéisme...).

8.2.1.1- Dépendance au GHB

De nombreuses publications montrent qu'une consommation quotidienne de GHB induit des signes de sevrage, d'irritabilité, d'agressivité et de troubles de la mémoire chez l'homme, suggérant une dépendance (76,79). La plupart du temps cette dépendance est liée à une consommation importante de GHB, avec développement d'une tolérance et d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation (77). Il a été établi une corrélation entre la consommation de doses élevées et le risque addictif (78).

L'usage en automédication du GHB (comme anabolisant ou hypnotique) favorise cette dépendance. Cependant des cas de dépendance ont aussi été rapportés dans le cadre d'une utilisation thérapeutique (63).

8.2.1.2- Syndrome de sevrage

Le syndrome de manque apparaît généralement 4 à 7 heures après la dernière prise de GHB, et jusqu'à 72 heures pour le GBL qui reste séquestré au niveau musculaire avec une diffusion plus lente (80,81). Les symptômes de sevrage sont équivalents à ceux du sevrage alcoolique ou des benzodiazépines, avec dans un premier temps lorsque les effets du GHB s'estompent, des tremblements, une tachycardie, une insomnie, de l'anxiété (82). Puis peuvent survenir un état d'agitation, des crises convulsives, des poussées de paranoïas, des hallucinations, et plus rarement des nausées et des vomissements. L'intensité des symptômes de sevrage varie selon les individus, et ceux-ci dure une quinzaine de jours en moyenne (83).

Il est fréquent que le consommateur de GHB en manque utilise d'autres toxiques tels que l'alcool, le cannabis, les benzodiazépines, pour calmer ces symptômes (84).

Généralement le syndrome de sevrage au GHB ne nécessite pas d'hospitalisation, le traitement médicamenteux de choix est essentiellement composé d'une benzodiazépine à demi-vie longue tel que le diazépam (Valium®) et d'un neuroleptiques comme l'halopéridol (Haldol®). Un traitement par phénobarbital a été utilisé en unité de soins intensifs dans certains cas (86). La posologie est adaptée en fonction des symptômes (82,85). Dans certains cas une hospitalisation peut être nécessaire en soins intensifs, en addictologie ou en psychiatrie. Les patients dépendant du GHB ont un risque important de rechute et il est nécessaire d'effectuer un suivi ambulatoire en addictologie (86).

8.2.1.3- Complications psychiatriques

Une consommation chronique de GHB expose les consommateurs à des troubles psychiatriques. Ces complications se manifestent par des insomnies, des troubles du comportement, une anxiété, une fluctuation de l'humeur et des hallucinations auditives et visuelles (87). La littérature rapporte aussi des états d'agitation avec des comportements hétéro ou auto-agressifs. Il a notamment été décrit un cas d'automutilation chez une femme de 28 ans avec une consommation très importante de GHB (1 à 5 g de GHB toute les 2 à 4 heures depuis de nombreux mois) : elle se serait arraché 18 dents à l'aide d'une tenaille (88).

Des schizophrénies, de la paranoïa et des troubles dépressifs ont aussi été décrits (89,90).

8.3- Décès

Les décès liés au GHB sont difficiles à chiffrer car ils s'inscrivent le plus souvent dans un contexte de polyconsommation avec notamment l'alcool ou d'autres drogues. Généralement les décès font suite à des pneumopathies d'inhalation, des arrêts cardiovasculaires ou lors de blessures traumatiques consécutives à des chutes.

9- Analyse toxicologique du GHB et de ses dérivés

9.1-Valeurs de référence

Les valeurs de référence du GHB sont difficiles à déterminer, il faut trouver un « cut-off », une valeur seuil de concentration pour déterminer si l'on est en présence de GHB endogène ou de GHB exogène en lien avec à une consommation de GHB. Cependant, le GHB exogène étant très rapidement métabolisé, il existe un risque de sous estimation en cas de prélèvements biologiques tardifs, source de problèmes médico-légaux (91, 92, 93,94).

9.1.1- Ante-mortem

Au laboratoire, le « cut-off » est de (1) :

- de 20 mg/L dans l'urine,
- de 5 mg/L dans le sang,
- de 2 mg/L dans la sueur,
- de 2 ng/mg dans les cheveux et les poils pubiens.

9.1.2- Post-mortem

En post-mortem du fait de l'effondrement de l'activité du cycle de Krebs qui assure le catabolisme du GHB, on retrouve des concentrations sanguines élevées de GHB endogène qui peuvent être difficiles à distinguer d'une prise de GHB. La concentration sanguine s'avérant très difficile à interpréter, un dosage urinaire est donc requis. Dans certains cas un prélèvement et une analyse de l'humeur vitrée est fait car il n'y a pas de formation de GHB endogène post mortem dans ce milieu (95).

9.2- Les prélèvements

Lors d'une suspicion d'intoxication ou de soumission chimique au GHB trois types de prélèvements doivent être réalisés de façon systématique (96) :

- du sang, prélevé exclusivement sur EDTA (pour éviter la formation in vitro de GHB), 3 tubes de 10 mL (2 pour l'analyse, 1 pour la contre-expertise éventuelle)

- des urines, sur tube sec (type ECBU), 2 flacons de 30 mL (1 pour l'analyse, 1 pour la contre-expertise éventuelle)

- des cheveux, orientés racine-pointe et coupés au ras du cuir chevelu en occipital, d'un diamètre équivalent à celui d'un crayon à papier. Il est impératif de prélever les cheveux 3 à 5 semaines après les faits, afin de suivre, par segmentation, les variations de concentration des produits. Il faut prélever 4 mèches (3 pour l'analyse, 1 pour la contre-expertise éventuelle). Le sang et les urines doivent être conservés au froid (-20°C), tandis que les cheveux sont à garder au sec, à température ambiante. L'analyse doit être effectuée sans délai. En cas contraire, il convient de congeler les prélèvements.

Dans le cadre d'une affaire judiciaire les prélèvements sont à conserver jusqu'à la fin de la procédure, dans le cas contraire ils sont à conserver pendant un an avant destruction.

9.3- Analyse du sang, de l'urine et de l'humeur vitrée

Cette analyse est faite en chromatographie phase gazeuse couplée à une analyse par spectromètre de masse quel que soit le fluide biologique analysé (cité comme référence par la Société Française de Toxicologie Analytique).

Cette analyse se fait en plusieurs étapes (97,98):

- L'étalon interne (SI) utilisé est du GHB-D₆ deutéré, il permet un contrôle du bon fonctionnement de l'extraction, et d'aplanir les différences lors de la préparation des tubes pour l'analyse. Le rapport aire du GHB/ aire du SI est calculé et utilisé pour établir la droite de calibration.

- L'extraction se fait grâce à de l'acétonitrile. Ce solvant est mélangé avec l'échantillon permettant le passage des substances à analyser.

- Une dérivation se fait par silylation de la molécule. Un groupe silyl appelé aussi TMS est ajouté à chaque extrémité de la molécule à la place d'atome d'hydrogène. La dérivation permet de stabiliser la molécule au moment de

l'injection dans le chromatographe (gazeux couplé à un spectromètre de masse) et d'augmenter sa spécificité lors de la détection.

- Enfin, les tubes sont chauffés pour accélérer la dérivation, refroidis, puis le contenu transféré dans un microvial et injecté dans le chromatographe pour séparation et détection.

- Pour les calculs de concentration, on utilise l'aire des pics obtenus pour chaque ion au temps de rétention de la molécule. L'aire des pics est normalement définie automatiquement grâce à un programme informatique qui traite des résultats.

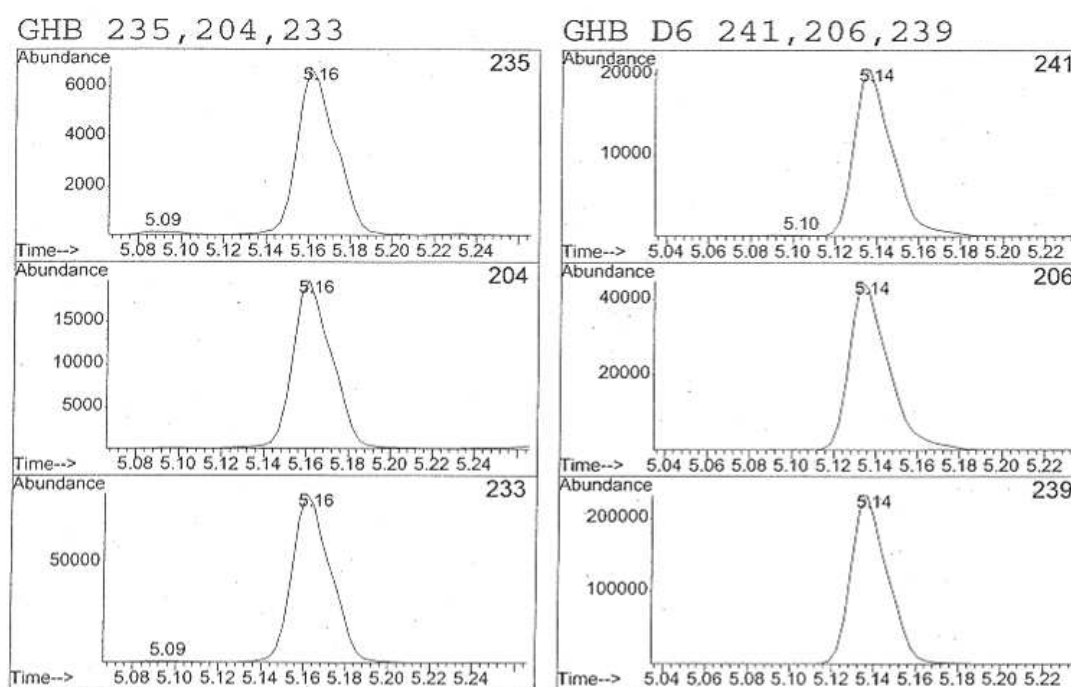


Figure 22 : Exemple de résultats de dosage du GHB dans le sang par chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse (97)

- Enfin on divise l'aire du pic du GHB par l'aire du pic du GHB-D₆, que l'on compare à la droite de calibration, permettant ainsi d'obtenir la concentration des différents échantillons.

9.4- Analyse du GHB dans la sueur

Un recueil se fait sur patches de cellulose. Les patches sont retirés et analysés sur une période de 48h. Ils subissent une incubation dans l'acétonitrile en présence d'EDTA puis une silylation et sont analysés par chromatographie comme décrit ci-dessus.

Les résultats montrent, s'il y a eu consommation de GHB, une nette augmentation du taux de GHB après 24h du fait de ses propriétés cumulatives (99).

Ce milieu est idéal pour les dosages médico-légaux lors de prélèvements effectués tardivement (après plus de douze heures).

9.5- Analyse colorimétrique des urines.

Cette méthode est basée sur la conversion du GHB en GBL en milieu acide, avec apparition d'une coloration verte par ajout d'ions ferriques en milieu acide. Cette méthode, donnant des résultats qualitatifs en cinq minutes seulement, permet d'obtenir rapidement la certitude du diagnostic d'une intoxication ou d'une soumission chimique au GHB (100).

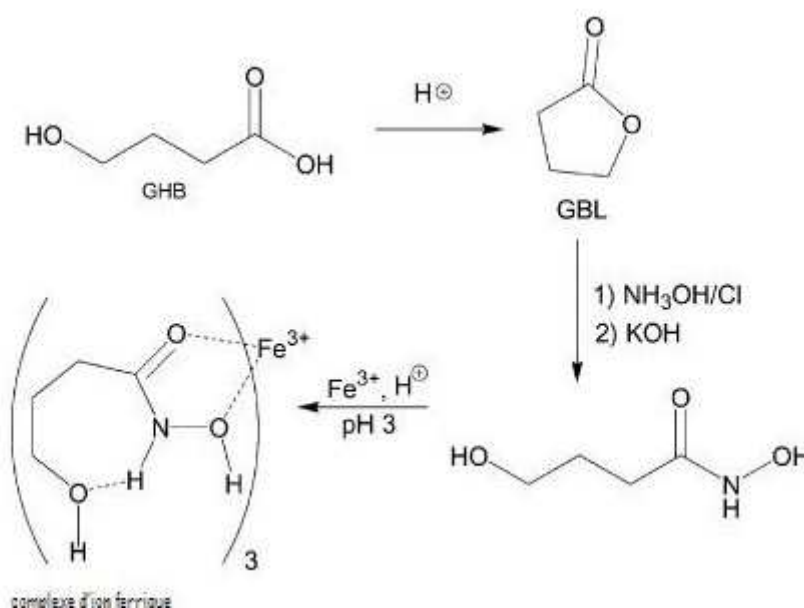


Figure 23 : Mécanisme de la réaction colorimétrique (100)

Ce test est commercialisé par le laboratoire ODV sous le nom de Narcotest GHB ® (en pipette) et Narcopouch GHB ® (en poche). Il est très simple d'utilisation : on place l'échantillon d'urine dans la pipette ou la poche puis on casse l'ampoule présente à l'intérieur du test contenant le réactif, et la réaction s'opère. Un témoin colorimétrique présent sur le test permet une vérification facile du résultat. Ces tests sont vendus au prix de 12\$ la boîte de 5. Néanmoins ces tests ne permettent pas la détection de la GBL ni celle du 1,4-BD.



Figure 24 : Tests colorimétriques du GHB dans les urines

9.6-Analyse des cheveux et des poils

Comme nous l'avons vu précédemment le GHB est dégradé très rapidement et 24 à 48h après consommation il ne reste plus aucune trace dans les urines et le sang, alors que le GHB reste des mois dans les cheveux. Il est nécessaire de prélever les cheveux un mois après l'exposition au GHB, pour suivre par segmentation les variations de concentration. Une mèche d'une centaine de cheveux est coupée au raz du cuir chevelu. Après décontamination, les cheveux sont découpés en segments de 0,3mm de long sur une longueur de 3 cm. Ils sont ensuite incubés en présence de GHB deutéré et après neutralisation, acidification, extraction et silylation sont analysés par chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse (101).

Le fait de segmenter les cheveux permet de voir une évolution de la concentration au fil du temps, en considérant que les cheveux poussent de 1 cm par mois. S'il n'y a pas eu d'exposition exogène les concentrations de chaque segment doivent rester assez proches, par contre une exposition unique doit conduire à une augmentation ponctuelle de concentration.

L'analyse des cheveux est donc l'analyse de choix lors d'expertises médico-légales notamment lorsque les personnes portent plainte après plusieurs jours ou semaines. Ainsi il est rapporté le cas d'une jeune fille de 19 ans ayant décidé de porter plainte cinq jours après une agression sexuelle sous influence d'une substance psychoactive (101). Les prélèvements un mois après les faits ont permis d'encadrer la période du crime et de montrer un pic de concentration de GHB lors de la période correspondant au crime sexuel.

10- Usages détournés

10.1- Usage récréatif du GHB

À partir de 1990 son utilisation à des fins récréatives s'est répandue chez les participants des « rave-parties » en raison de ses propriétés sédatives, anxiolytiques et euphorisantes. Différents effets sont recherchés par les consommateurs en fonction de la dose ingérée :

- un effet relaxant :

À faibles doses (0,5 g) le GHB entraîne un état de relaxation. De plus en plus de consommateurs utilisent le GHB à faible dose à leur domicile pour favoriser le sommeil ou ses effets anxiolytiques et relaxants (106).

- un effet euphorisant, énergisant et psychostimulant :

À faibles doses (environ 1 g) le GHB produit un effet euphorisant avec un sentiment de bien-être et de puissance. Le GHB est notamment utilisé en « rave-parties » ou en boîte de nuit pour ses effets qui favorisent une augmentation du ressenti de la musique, améliorant ainsi le plaisir de danser. Le GHB est de plus en plus utilisé en remplaçant des ecstasy et des méthamphétamines, car moins coûteux et plus facile à se procurer (notamment la GBL).

- un effet désinhibiteur, sociabilisant, et aphrodisiaque :

Le GHB favorise la sociabilité, donne l'impression d'être plus ouvert, et plus compréhensif aux autres (107). De plus il améliore de nombreux aspects de la sexualité (voir ci-dessous).

- un effet d'altération de la conscience et de perte de contrôle de soi même :

Certain consommateurs cherchent, avec des doses importantes de GHB (2-5g), à explorer différents états de conscience, recherchant des effets similaires à ceux des produits hallucinogènes.

- enfin certains consommateurs utilisent le GHB pour améliorer les effets négatifs d'autres drogues psychostimulantes telles que la cocaïne, les ecstasy ou les méthamphétamines, afin d'éviter le phénomène de « descente » (108).

10.2- Usage pour l'activité sexuelle

Dès les années 1980, le GHB est commercialisé aux Etats-Unis comme complément alimentaire destiné à stimuler l'activité sexuelle.

Il permet ainsi un passage à l'acte sexuel plus facile, un ressenti de nouvelles sensations et une sexualité sans limites ni tabous.

Le GHB comme la cocaïne, les poppers ou la méthamphétamine est consommé dans les boîtes de nuit dans des situations de « drague » (favorisé par la désinhibition), et dans des lieux d'échanges sexuels (backrooms, clubs échangistes, saunas...) (102). Il est souvent associé, dans ces situations, à d'autres drogues et surtout à l'alcool, ainsi qu'à des médicaments agissant sur les troubles de l'érection (103). Les risques de surdosage sont donc favorisés.

De plus, dans ces situations, il y a un risque très important de transmission de maladies sexuellement transmissibles (104).

10.3- Usage en tant qu'anabolisant

En 1977, des chercheurs japonais injectent du GHB à six volontaires et constatent que la concentration plasmatique d'hormone de croissance augmente significativement (109). Immédiatement, le GHB est utilisé par les bodybuilders, notamment en Californie, comme adjuvant pour accroître leur masse musculaire. On utilise alors l'acronyme de GHB pour «Growth Hormone Booster ».

Un marché parallèle se développe rapidement, du fait notamment qu'à cette époque les stéroïdes anabolisants sont inscrits au registre des stupéfiants et que le GHB est considéré comme un simple complément alimentaire brûleur de graisses.

Au début des années 1990 le GHB est mis en vente dans certains magasins comme complément alimentaire capable de métaboliser les graisses et de construire du muscle sans effort, tout en favorisant un sommeil réparateur aidant pour le régime. Un an plus tard la Food Drug Administration interdit sa vente après de nombreux cas d'intoxication et d'effets indésirables (2). Aujourd'hui le GHB n'est quasiment plus utilisé dans le monde du culturisme, même si quelques sites et forums sur internet, consacrés au bodybuilding, en font encore l'apologie.

10.4- Usage criminel : la soumission chimique

10.4.1- Définition

La soumission chimique est définie comme l'administration à des fins criminelles (viol, acte de pédophilie) ou délictuelles (violence volontaire, vol) d'un ou de plusieurs produits psychoactifs, à l'insu de la victime ou sous la menace.

Outre l'administration d'une substance à l'insu de la victime ou sous la menace, trois critères caractérisent également un cas de soumission chimique :

- une agression ou une tentative d'agression signalée ou suspectée
- l'utilisation d'une substance psychoactive identifiée ou suspectée
- des données cliniques et une chronologie des faits compatibles avec la pharmacologie de la substance utilisée.

Devant le nombre grandissant de cas de soumission chimique et leur médiatisation, l'AFSSAPS a mis en place en juillet 2003 une enquête prospective afin d'obtenir des données sur les cas de soumission chimique survenant en France. Après analyse (110,111) des cas recueillis, il ressort de cette enquête que:

- les femmes (60%) sont les principales victimes de soumission chimique ainsi qu'un nombre assez important de mineurs (13%)
- les femmes sont le plus souvent victimes d'agression sexuelle et les hommes de vol
- les benzodiazépines sont les substances les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique (100 mentions chez 82 victimes), notamment le clonazépam (Rivotril®), le bromazépam (Lexomil®) et l'oxazépam (Seresta®). En revanche, le GHB n'est retrouvé que dans 6 cas sur 119, ce qui tend à montrer que son usage criminel est peut être moins répandu que cela a pu être dit. Cette enquête révèle également l'utilisation des antihistaminiques H1, en particulier de la doxylamine (un somnifère en vente libre plus connu sous le nom de Donormyl®) et de l'hydroxyzine (Atarax®).
- la consommation d'alcool et de cannabis est souvent mise en évidence, notamment chez les jeunes. Consommés volontairement par les victimes, l'alcool et le cannabis sont un facteur important de vulnérabilité et potentialisent les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par le criminel ou le délinquant.

10.4.2- Le GHB : agent de soumission chimique

Au cours des dix dernières années le GHB a fait la une de nombreux journaux et périodiques grand public et a constitué le sujet de reportages télévisés en tant que "drogue du viol". Le GHB possède en effet toutes les caractéristiques d'un agent de soumission chimique. Comme nous l'avons vu précédemment la molécule a une demi-vie très courte. Ceci constitue un facteur limitant pour sa détection toxicologique, les victimes d'agression sexuelle ne portant généralement plainte qu'après un délai de plusieurs heures voir plusieurs jours. C'est une substance incolore et inodore, avec toutefois un goût discrètement salé mais aisément masqué dans une boisson. La plupart du temps le produit est additionné à une boisson alcoolisée car, outre le fait d'en masquer le goût, l'alcool en potentialise les effets. Son action est rapide (les effets apparaissent au bout de 20 minutes environ), et associé à une amnésie antérograde. Enfin par ces propriétés desinhibitrices et aphrodisiaques il permet de favoriser les rapports sexuels, c'est ce qui lui a valu son surnom aux Etats-Unis d' « easy lay ».

Le nombre de cas de soumission chimique impliquant le GHB pourrait être sous-estimé (112) en raison de la difficulté à réunir des preuves et de le détecter dans les fluides corporels. La sur-médiatisation du GHB, en tant que « drogue du viol », aura tout de même permis de limiter son utilisation, notamment chez les femmes. Toutefois devant le nombre croissant d'accidents de soumission chimique une série de recommandations et de campagnes de prévention ont été mises en place par le Ministère de la Santé et de nombreuses associations.

10.4.3- Prévention contre la soumission chimique

Il est conseillé, aux femmes plus particulièrement, car plus sujettes à ce type d'agression de :

- renforcer leur vigilance notamment si elles sont seules dans un bar (préférer sortir accompagnée)
- ne pas abuser de boissons alcoolisées

- ne pas quitter son verre des yeux afin d'éviter l'addition de GHB à son insu
- s'abstenir de consommer un verre ayant une odeur, une saveur ou une couleur étrange
- savoir reconnaître les symptômes d'une soumission chimique qui sont : une ivresse rapide, des nausées, une perte d'inhibition, des faiblesses musculaires
- si il y a suspicion de soumission chimique, effectuer le plus rapidement possible les prélèvements sanguin ou urinaire .

De plus, de nombreux tracts et affiches sont distribués et disposés dans les boites de nuit et « rave » (voir annexe 1).

11- Epidémiologie

Les sources d'information sur la consommation du GHB en France proviennent essentiellement des données de L'Observatoire Français des Drogues et de la Toxicomanie (OFDT) et en particulier du rapport TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Substances Psychoactives). Ce rapport a pour but de collecter toutes les informations nécessaires sur les usages et les usagers des drogues illicites. Celles-ci sont collectées à travers un réseau de douze sites d'observation nationaux par des observateurs et des enquêteurs sur le terrain associant des médecins, des membres d'associations travaillant au sein d'espaces festifs et les services de police.

Les études sur les pratiques concernant le GHB ne sont pas aisées car c'est une substance qui est apparue récemment sur le marché français et le recul est insuffisant pour établir un état des lieux précis. Le GHB étant un produit illicite, son usage reste caché, et sa connotation négative contribue fortement à une sous déclaration de sa consommation par les usagers. De plus, contrairement aux autres drogues (cocaïne, héroïne, amphétamine...) sa synthèse est facile, et ses précurseurs, notamment la GBL, sont facilement accessibles légalement sur internet, ne nécessitent pas forcément de passer par un marché parallèle compliquant encore le suivi de sa consommation.

11.1- Prévalence

L'usage du GHB est très faible dans la population générale, sa prévalence mesurée à la fin de l'adolescence (17 ans) est de 0,44% (0,45% chez les garçons et 0,40% chez les filles) et ne cesse d'augmenter (plus 63%) depuis 2003. Toutefois ces chiffres ne reflètent probablement pas la prévalence réelle, le GHB étant utilisé généralement par des consommateurs plus âgés.

En effet la majorité des usagers de GHB a déjà consommé d'autres drogues auparavant et consomme de manière concomitante de l'alcool et d'autres psychostimulants. La prévalence de sa consommation dans les boîtes de nuit, « rave-parties », bar, ne dépasse pas les 3%, alors qu'elle atteint 17 à 19% de la clientèle fréquentant les bars et boîtes gay.

11.2- Profil du consommateur

Les consommateurs de GHB sont des hommes dans 65% des cas avec une moyenne d'âge compris entre 27 et 31 ans, le plus souvent célibataire et sans enfant avec un niveau d'études supérieurs. La majorité sont des hommes fréquentant les milieux festifs homosexuels.

11.3- Contexte de consommation

La plupart des consommateurs utilisent le GHB de façon occasionnelle (moins de 15 fois par an). Pour 86%, la consommation du GHB s'effectue les soirs de week-end ou au cours d'événements festifs. Mais 6% d'entre eux en consomment quotidiennement. Les deux tiers le consomment en privé, le plus souvent à domicile en compagnie de personnes proches et de confiance, pendant des périodes de récupération : généralement en retour de boîte de nuit ou pour favoriser la « descente » après la consommation d'autres drogues psychostimulantes. L'autre tiers le consomme en « club » ou en « rave ».

L'intentionnalité d'usage diffère selon la population d'usager :

- dans un contexte festif « techno » on retrouve une population mixte homme - femme, homosexuelle-hétérosexuelle. Ils recherchent des effets comparables à ceux

des drogues psychostimulantes (ecstasy, cocaïne...) ou de l'alcool avec, selon eux un prix de revient inférieur et l'absence de « gueule de bois » le lendemain.

- dans un contexte sexuel, notamment parmi la communauté festive gay, avec utilisation du GHB dans des soirées à thématique sexuelle en particulier dans les « backrooms » de certains clubs gay et autres « saunas privés ».

Le dernier rapport TREND montre une augmentation importante de l'usage récréatif du GHB notamment dans le cadre des « afters » (fin de soirée), avec une banalisation des accidents liés à sa consommation avec comme nous l'avons vu précédemment des aménagements d'espaces de récupérations dans les boîtes de nuit.

11.4- Les polyconsommations

La majorité des usagers du GHB ont consommé d'autres drogues auparavant et consomment de manière concomitante de l'alcool, du cannabis et des psychostimulants. Le GHB peut être utilisé pour calmer les effets de « descente » après la consommation de ces drogues notamment les ecstasy et la cocaïne, et vice versa la cocaïne et les ecstasy sont souvent utilisés pour contrecarrer les effets de somnolence du GHB.

L'alcool, les psychostimulants et les benzodiazépines potentialisent les effets déprimeurs respiratoires et sédatifs du GHB, ainsi que le risque de vomissements (exposant au risque de pneumopathie d'inhalation). Il existe de nombreux cas rapportés de décès en lien avec la prise simultanée de GHB avec d'autres substances, mais il n'a jamais été rapporté de décès à la suite d'une intoxication aiguë de GHB pris seul (115). C'est pour cela que toutes les associations s'occupant de la prévention de la toxicomanie recommandent de ne surtout pas mélanger le GHB avec d'autres substances et en particulier l'alcool.

Voici quelques recommandations d'associations de prévention de la toxicomanie :

- « Évite les mélanges, surtout avec les produits sédatifs (risque d'overdose)
ZE mélange à éviter : GHB-GBL + Alcool (même une bière) » : Info-Drogue
Belgique

- «Ne prend jamais d'alcool, d'opiacés ou de tranquillisant avec le GHB. Si tu as bu un peu d'alcool auparavant, même une bière, le mélange peut être dangereux » :

Techno+ et MEDECINS du MONDE France

(Voir annexe 1 prévention)

12- Molécules voisines

12.1- La GBL

Du fait de l'inscription du GHB sur la liste des stupéfiants en 1999, et la recherche constante de nouvelles drogues, la GBL précurseur chimique du GHB, s'est trouvée être la meilleure alternative à l'usage récréatif du GHB. Depuis 2007 sa consommation a même remplacé celle du GHB. La GBL présente l'avantage de ne pas faire l'objet de contrôle au niveau international, ce qui facilite sa disponibilité et diminue son coût.

12.1.1-Présentation

La GBL est un liquide huileux avec une légère odeur de caramel et un goût de plastique brûlé (113). Totalement soluble dans l'eau, le produit est miscible avec les alcools, cétones et hydrocarbures. C'est un solvant très utilisé dans l'industrie pour la synthèse de nombreux produits. Il entre également dans la composition de produits manufacturés, on le retrouve :

- comme intermédiaire de fabrication des pyrrolidones (solvant utilisé en milieu industriel) ;
- dans la production de pesticides, herbicides et engrais ;
- comme intermédiaire de synthèse de vitamines et de certains produits pharmaceutiques ;
- pur en tant que produit de décapage pour peinture, comme nettoyant dans l'industrie automobile et dans les dissolvants pour vernis à ongles (114).

La concentration en GBL varie selon les différents produits allant de 15% pour certains dissolvants pour vernis à ongles, à 99% pour certains détachants pour colle et pour jantes.



Figure 26 : Dissolvant pour vernis à ongle contenant 15% de GBL



Figure 27 : Nettoyant pour jantes contenant 99% de GBL

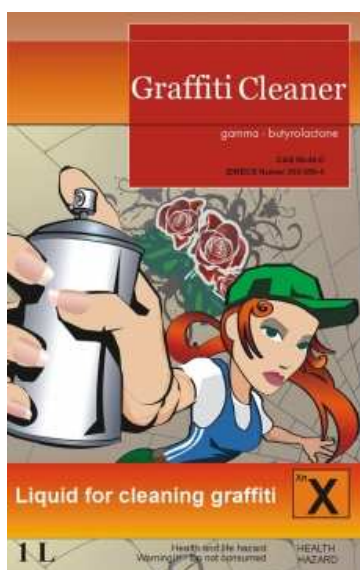


Figure 28 : Solvant pour effacer les graffitis



Figure 29 : Complément alimentaire utilisé par les culturistes

Actuellement, la GBL ne fait l'objet d'aucune mesure de contrôle. Elle figure uniquement sur la liste de surveillance volontaire des précurseurs chimiques.

A la suite d'un premier signalement d'abus, l'examen du potentiel d'abus et d'usage détourné de la GBL avait conduit la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes à proposer en 2005 l'interdiction de sa vente au public en tant que matière première.

12.1.2-Usage détourné du GBL

La GBL est connue sous différentes dénominations données à la fois par les consommateurs et les producteurs : Blue nitro, Midnight blue, Alloy cleaner, Wheel cleaner, Magic stripper, Serenity 2, Revitalize Plus(3).

-Effets de la GBL

Comme nous l'avons vu précédemment la GBL est un précurseur du GHB et produit les mêmes effets que ce dernier lors de sa consommation (hypnotique, euphorisant, amnésiant, dépresseur respiratoire, convulsivant).

Les doses consommées sont de l'ordre de 1 à 2 grammes de produit, soit en moyenne 2 mL à 2,5 mL environ. Une « dose » par période de 2h en moyenne suffit pour obtenir les effets recherchés.

Comme le GHB, les effets immédiats commencent entre 10 à 30 minutes après ingestion selon l'état du sujet, l'heure du dernier repas, la prise de médicaments associés et la consommation ou non d'autres substances psychostimulantes.

Une dose de GHB de 5 mL correspond théoriquement à une dose de GBL d'environ 2 mL. Il s'agit également d'une des raisons pour laquelle la GBL est plus utilisée que le GHB : conditionnement moins volumineux, plus discret.

La GBL est transportée le plus souvent dans des petites fioles, pipettes ou seringues, ou dans des bouteilles de poppers. A l'intérieur de l'espace festif la GBL est transvasée dans une bouteille d'eau achetée sur place. Généralement elle est additionnée de sirop pour en masquer le goût de solvant et l'haleine désagréable qu'il procure. La bouteille de sirop devient alors un signe distinctif des consommateurs.

-Toxicité

La demi vie de conversion de la GBL en GHB est de une à deux minutes. Le tissu musculaire séquestre une quantité importante de GBL qui n'est pas transformée dans l'immédiat, prolongeant d'autant la durée des effets (116) et augmentant le risque de surdosage et d'effets indésirables.

Les symptômes d'intoxication aiguë à la GBL sont identiques à ceux du GHB et se traduisent par des nausées, des vomissements (pouvant être à l'origine de pneumopathies d'inhalation), une dépression respiratoire, une agressivité, des troubles neurologiques : nystagmus, mouvements cloniques et convulsions, et possible perte de connaissance voire un coma. Ces effets sont potentialisés par la prise simultanée d'alcool, de stimulants ou d'autres substances psychoactives.

Les produits contenant de la GBL, disponibles dans le commerce, contiennent des substances toxiques telles que des métaux lourds ou des solvants organiques (117).

La GBL n'est pas considérée comme mutagène ni comme cancérigène.

-Dépendance

Il existe des cas de consommation quotidienne, des signes de sevrage identiques à ceux du GHB.

-Epidémiologie

La GBL est de plus en plus présente et remplace le GHB. Elle est le plus souvent vendue sous le nom de GHB ; ainsi en 2007, à Londres, sur 225 échantillons de GHB confisqués à l'entrée des boîtes de nuit, 63% contenait de la GBL (118). Sa diffusion dans la population générale, comme le GHB, reste faible : en 2008, 0,44% des jeunes de 17-18 ans rapportaient une expérimentation de GBL (selon l'OFDT). Le GBL touche la même population que le GHB, généralement des hommes trentenaires fréquentant les milieux festifs homosexuels (la prévalence pouvant atteindre 20% dans ce sous-groupe).

12.2- Le 1,4-BD

Le 1,4-butanediol est un liquide incolore visqueux utilisé pour la fabrication de résine et polyesters dans l'industrie chimique.

C'est un des précurseurs chimiques du GHB. Depuis quelques années, des échantillons de butanediol, vendus sous le nom d'ecstasy circulent dans les soirées festives. Les effets recherchés seraient ceux de son métabolite le GHB.

Toutefois sa consommation est beaucoup moins répandue que celle de la GBL car plus difficile d'accès à l'achat et vendu en petit conditionnement. On le trouve sous différents noms de fabrication : serenity, enliven, somatopro. Il est vendu dans la rue le plus souvent sous le nom de « 1,4 » ou « BDO ». On le trouve également à la vente sur internet, principalement sur des sites étrangers de bodybuilding.

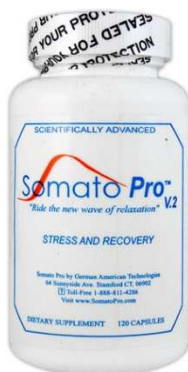


Figure 30 : Exemple de complément alimentaire contenant du 1,4-BD

En comparaison avec la GBL, le 1,4-BD est présent dans moins de produits manufacturés disponibles à la vente. Cependant en 2007, des jouets chinois contenant du 1,4-BD (Bindeez® et Aqua Dots®) ont été retirés du marché suite à l'intoxication accidentelle de 2 enfants âgés de 2 et 10 ans. Le jouet se composait de petites perles (contenant du 1,4-BD) qui collaient entre elles une fois humidifiées.

Aucun cas d'intoxication n'a été rapporté en France avec le 1,4-butanediol.



Figure 31 : Jeu pour enfant incriminé dans les intoxications au 1,4-BD

13- Trafic et Production

13.1- Production

13.1.1- Production industrielle (GBL)

La GBL et le 1,4-BD sont contenus dans plus de 200 produits chimiques (dans des proportions allant jusqu'à 100%). Ils sont produits à l'échelle industrielle à plus de 500000 tonnes par an. Ceci rend leur contrôle très difficile.

13.1.2- Production clandestine (GHB)

Le GHB distribué par les réseaux de « trafiquants » est produit dans des laboratoires clandestins. C'est surtout une fabrication artisanale destinée à un usage personnel.

13.1.3- Production pharmaceutique

La production pharmaceutique est limitée : deux spécialités sont disponibles en France : le Xyrem® et le Gamma-OH®. Il n'est pas à exclure que ces médicaments aient fait ou puissent faire l'objet d'un usage détourné de leur usage premier. Pour limiter les risques de détournement ils ont été mis en réserve hospitalière.

13.2- Trafic

13.2.1- Source d'approvisionnement

13.2.1.1- Commandes par internet (GBL)

Le trafic est organisé via un achat direct du producteur au consommateur par internet. De très nombreux sites proposent de la GBL à des prix différents selon le pays exportateur : de la GBL produite en Chine sera moins coûteuse qu'une fabriquée et commercialisée aux Pays Bas. La GBL est vendue au litre, voire par bidon de 2 à 10 litres.

Ainsi il suffit de taper dans un moteur de recherche « buy » et « GBL » pour que plusieurs dizaines de sites apparaissent proposant du GBL à 99,99% de pureté.

Certains sites comme « buy-gbl.com » présentent les différents sites sur lesquels on peut faire ces achats de façon anonyme, et échappant au contrôle des différents états européens.

Voici quelques exemples de publicité de différents sites proposant du GBL :

-« GBL Super cleaner » propose du GBL pur à 99,99% comme solvant pour enlever la super glue, les peintures, et nettoyer les surfaces métalliques. Le site informe des dangers du produit et conseille de bien se laver les mains après application du produit. En regardant de plus près, écrit en petits caractères, le site explique que ce produit n'est pas destiné à la consommation, et que dans certain pays ce produit est une substance contrôlée, voire illégale.

-« GBL multicleaner » propose du GBL pur à 99,99% pour enlever les tâches tenaces sur les surfaces dures, comme des taches d'encre, de peinture et d'adhésifs. Ce site ne met pas en garde contre les dangers du produit mais stipule qu'il ne livre plus au Brésil, en Angleterre, aux Etats-Unis, au Canada, en Norvège, en Allemagne et en Suisse ; autant de pays où la vente de la GBL a été interdite.

Le prix moyen de la GBL sur internet est de 75 euros le litre soit environ 15 centimes la dose de 2 mL, ce qui en fait la drogue la moins chère, et de plus non illégale, disponible sur le marché. Le prix de vente de la GBL au détail sur le marché noir étant d'environ 10 euros les 2 ml, son trafic est donc très lucratif.

Cependant la GBL est peu vendue par les « dealers » dans les raves ou boites de nuit : l'utilisateur préférant venir avec les doses nécessaires pour sa consommation personnelle. Il est rapporté par différents observateurs que la GBL est une des seules drogues qui s'offre en « dépannage entre amis » lors des soirées.

13.2.1.2- Marché parallèle

Du fait de sa synthèse facile à partir de précurseurs légaux, et la consommation de GBL devenue de plus en plus importante, les usagers n'ont quasiment pas recours à un marché parallèle.

Et il ne semble pas y avoir de réseau organisé à grande échelle pour la production et la vente de GHB. Il existe toutefois un trafic de GHB vendu le plus souvent dans les « rave-parties », où il est disponible pour environ 10 à 15 euros la fiole de 2 mL.

On trouve aussi facilement de la GBL dans les grandes surfaces pour produits automobiles en France, sous le nom de « gamma-butyrolactone » et vendue comme nettoyant pour jantes....

13.2.2- Saisies

Les saisies de GHB sont habituellement faibles (autour de 1L) voire très faibles (0,003L en 2006). Elles varient d'une année sur l'autre sans montrer de tendance particulière. En 2008, 0,242 litres ont été saisis ; 7 personnes ont été interpellées pour usage et 2 pour trafic.

14- Législation

14.1- En France

14.1.1- Le GHB

Le GHB est inscrit au tableau des stupéfiants par l'arrêté du 28 Avril 1999 paru au JO du 5 mai 1999 (121).

14.1.2- La GBL

La GBL est inscrite sur la liste des produits surveillés : les industriels doivent déclarer tout soupçon d'utilisation détournée de ce produit. Mais du fait de son utilisation en très grandes quantités dans l'industrie, l'inscription de la GBL sur la liste des stupéfiants ou sur celle des précurseurs chimiques contrôlés n'est pas envisageable en l'état. La vigilance de chacun est essentielle, car la consommation de la GBL peut conduire à commettre des infractions ou à en être victime.

L'article L 3421-4 du code de la santé publique prévoit une peine de 5 ans d'emprisonnement et 75000 euros d'amende pour celui qui inciterait à l'usage d'une substance en la présentant comme ayant des propriétés stupéfiantes, même si elle n'en a pas en réalité. En outre, le fait de faire absorber, par violence ou par ruse, de la GBL à quelqu'un, est susceptible d'être poursuivi pour administration de substance nuisible (article 222-15 du code pénal) et est passible à ce titre, de peines pouvant aller jusqu'à 15 ans de réclusion criminelle.

L'AFSSAPS a, en 2006, proposée à la Direction Générale de la Santé d'interdire la vente de GBL au public, proposition sans suite jusqu'à aujourd'hui. D'autres pays comme l'Italie, la Suède ou bien la Lettonie contrôlent la GBL en vertu de leur législation. A l'échelle de l'Europe, la GBL et le 1,4-butanediol font tous deux partie de la liste des substances non contrôlées, et pour lesquelles les mesures de surveillance sont fondées uniquement sur le volontariat.

En Mai 2009, Rama Yade, secrétaire d'Etat chargée des Sports, en réponse à une question à l'Assemblée destinée au Ministre de la santé, a estimé "difficile, voire impossible" d'instaurer des mesures de surveillance ou de contrôle sur les drogues obtenues en détournant l'usage de produits chimiques, telles que la GBL.

Les autorités sanitaires, à la suite d'un décès intervenu en 2009 lié à une consommation de GBL, sont conscientes du risque sanitaire. Ainsi l'AFSSAPS a publié récemment une mise en garde, informant d'une part des dangers liés à l'usage de la GBL, et d'autre part d'une potentialisation des effets en cas de prise simultanée d'alcool ou d'autres substances psycho actives (médicaments ou drogues) (voir annexe 2).

Une surveillance a été mise en place par les autorités sanitaires à l'échelle nationale. Enfin les personnels des boîtes de nuit et des bars ont été sollicités pour inciter leur clientèle à ne pas consommer de GBL et à faire « surveiller » leur verre de boisson.

14.2- A l'étranger

14.2.1- Le GHB

Au niveau international, le GHB figure au tableau IV de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les psychotropes.

14.2.2- La GBL et 1,4-BD

- Dans l'Union Européenne : les deux produits figurent sur la liste de surveillance volontaire des précurseurs chimiques. Les industriels et les débiteurs de ces produits sont incités à prendre des mesures de vigilance et à déclarer tout soupçon d'utilisation détournée par leurs clients. Ces déclarations sont ensuite transmises à l'office central de répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS) et à la direction nationale du renseignement et des enquêtes douanières.

- En Italie la GBL est contrôlée et le ministère de la santé délivre des autorisations pour la production et des permis pour les exportateurs de ces produits.

- En Suède une loi oblige les industriels à ajouter à la GBL un dénaturant pour éviter sa consommation.

- En Grande-Bretagne depuis le 23 décembre 2009 la GBL figure dans la classe C des drogues.

- Aux Etats-Unis la GBL est inscrite sur la liste 1 des produits chimiques contrôlés, et les délits l'impliquant sont condamnés dans les mêmes conditions que les infractions impliquant le GHB.

15- Prévention

15.1- Prévention de l'usage du GHB et de ses dérivés

Il existe deux axes de prévention : l'un qui s'adresse aux jeunes dans le but de les encourager à ne pas consommer et à retarder l'âge des premières expérimentations, et un autre destiné aux consommateurs pour éviter que de simples consommations (occasionnelles et modérées) ne débouchent sur des usages problématiques (fréquents, abusifs, dangereux...).

Dans ce cadre de nombreuses associations de prévention de la toxicomanie agissent en éditant des « flyers » d'information sur le GHB et ses effets dangereux (voir annexe 1). Ces associations agissent en milieu scolaire (dans les lycées) et surtout sur les sites où se rencontrent les personnes susceptibles d'être concernées : « raves » et milieux festifs homosexuels et « gay friendly ».

15.2- Prévention pour réduire les risques liés à la consommation.

De nombreuses associations basent leur action sur le fait, que si elles ne peuvent empêcher la consommation de ces produits, elles peuvent donner des conseils pour limiter les risques liés à leur consommation.

- Conseils sur le contexte de consommation :

Il est conseillé de consommer le GHB et ses dérivés en présence de personnes de confiance et de préférence de ne pas le consommer quand on est seul.

-Conseils sur le dosage des produits :

Il est très difficile de quantifier la dose de GHB dans une dose. La quantité de GBL d'une fiole à une autre, peut varier du simple au double. Par ailleurs comme nous l'avons déjà souligné, à volume identique le GBL aura une action plus importante que le GHB. Chaque personne réagit différemment en fonction de la dose ingérée (il existe d'importantes variations interindividuelles en fonction du poids, de la fréquence de consommation, de l'état physiologique...). Il est préférable de diluer la dose dans une boisson non alcoolisée pour éviter une consommation trop rapide du produit source de surdosage.

- Conseils sur l'association avec d'autres substances psychoactives :

Il est impératif de ne pas associer la prise de GHB avec d'autres drogues ou tranquillisants, et en particulier avec l'alcool qui en potentialise les effets toxiques (même pour de très faibles quantités d'alcool, comme celles contenues dans une bière).

- Conseils sur la prévention des maladies sexuellement transmissibles :

En raison des effets désinhibiteurs du GHB les associations préconisent de ne pas oublier d'avoir recours aux préservatifs en cas de rapports.

- Conseils sur la conduite automobile :

En raison de ses effets sur la vigilance (sommolence) et la coordination des mouvements (mauvaise coordination), la consommation de GHB est incompatible avec la conduite automobile.

15.3- Prévention de la consommation et de la commercialisation du GBL

Face à l'augmentation de la consommation de la GBL en France, plusieurs propositions ont été discutées par la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes, visant à répondre au problème de santé publique engendré par sa commercialisation dans un cadre encore légale,

- Inscription de la GBL sur la liste des stupéfiants
- Inscription de la GBL sur la liste des précurseurs chimiques de stupéfiants ou de psychotropes soumis à contrôle
- Classement comme substance dangereuse

- Ajout d'un amérisant dans les produits remis au public
- Interdiction de la vente au public de la GBL en tant que matière première et d'une partie des produits contenant de la GBL.

Pour le moment l'AFSSAPS n'a pas encore rendu son choix sur la ou les propositions à retenir mais il semble que l'interdiction de la vente de la GBL aux particuliers soit la meilleure alternative.

16- Conclusion

L'étude de l'acide gamma-hydroxybutyrique nous a montré que cette molécule, initialement développée dans un but thérapeutique, a connu un long cheminement avant de devenir une des drogues les plus médiatisées du XXIème siècle : « la drogue du violeur ».

Son histoire débute ainsi dans les années soixante où le Dr Henri Laborit et son équipe synthétisent un GABA mimétique capable de franchir la barrière hématoencéphalique. Il induit un sommeil de bonne qualité proche du sommeil physiologique et favorise une protection cérébrale. Le GHB est dès lors utilisé pour ses propriétés en anesthésiologie. Dans les années quatre-vingt le produit commence à être utilisé par voie détournée, principalement par les culturistes californiens pour ses effets supposés anabolisants et par la suite dans les milieux de la nuit pour ses propriétés euphorisantes. Ce n'est qu'au début des années quatre-vingt-dix que le GHB est impliqué dans des cas de soumission chimique et commence à faire la une des medias. En raison de ces abus, l'acide gamma-hydroxybutyrique est inscrit au registre des stupéfiants le 5 mai 1999.

Les autorités françaises lui accordent en 2002 trois indications thérapeutiques à savoir : adjuvant anesthésique en chirurgie et obstétrique, agent sédatif en neurotraumatologie et traitement de la narcolepsie. Trois spécialités sont actuellement disponibles, le Xyrem® et le Gamma-OH® en France, l'Alcover® en Italie. Ses propriétés en ont fait une molécule de choix dans le traitement de certaines pathologies, notamment dans la narcolepsie où le GHB est le traitement prédominant. Cependant son utilisation en anesthésie devient de plus en plus rare car supplanté par des molécules plus récentes. Mais il est à l'origine de nouveaux

espoirs thérapeutiques notamment dans une pathologie encore méconnue qu'est la fibromyalgie.

Suite à l'inscription du GHB au registre des stupéfiants, l'usage détourné de ses deux précurseurs la GBL et le 1,4-BD a très fortement augmenté. Ces solvants sont retrouvés dans de nombreux produits manufacturés tel que des vernis à ongles ou des produits nettoyants, et sont vendus de la sorte comme précurseurs « légalement autorisés » du GHB. La GBL, plus facilement disponible, et ne souffrant d'aucune interdiction, est en train de supplanter le GHB.

Un article de Technikart (magazine référant de la scène Techno) présentait le GHB comme la drogue des « années 2000 » : « Après l'acide, l'ecsta, la kéta, voici que le GHB fait une entrée fracassante dans le panthéon des drogues dédiées à la techno. Son effet ? Une absence totale au monde digne de l'anéantissement provoqué par l'antique colle à rustine ». Son image négative et le peu de recul sur cette drogue, rendent encore difficile le bilan des impacts de sa nocivité, et de sa consommation en tant que substance toxicomanogène.

BIBLIOGRAPHIE

1. Deveaux M: Acide gamma hydroxybutyrique : un vieux produit de nouveaux problèmes. *Annales de toxicologie analytique*. 2002 ; 14(4) : 417-423.
2. Katherine L. Nicholson, Robert L. Balster: GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug alcohol dependence*. 2001 ;63(1) :1-22.
3. Karila L, Novarin J, Megarbane B, Cottencin O, Dally S, lowenstein W, Reynaud M : L'acide gamma hydroxybutyrique : plus qu'un agent de soumission chimique, une véritable source d'addiction. *La Presse Médicale*. 2009 ;38(10) :1526-1538.
4. Laborit H, Rouleau F : *L'alchimie de la découverte*. Grasset 1960.
5. Bessman S.P, Fishbein W.N: Gamma-hydroxybutyrate, a normal brain metabolite. *Nature* 1963 Volume 200, Pages 1207 – 1208.
6. Tan R, Brown M, Labouebe G, Yvon C, Creton C: Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*. 2010 ;463: 769-774.
7. Caputo F Vignoli T: Gamma hydroxybutyric acid for the treatment of alcohol dependence : a review. *International journal of environmental research and public health*. 2009; 6: 1917-1929.
8. Maitre, Humbert, Kemmel: A mechanism for gamma hydroxybutyrate as a drug and a substance of abuse. *Med sci* 2005 ; 21(3):284-289.
9. Shannon M, Quang L: Gamma hydroxybutyrate, gamma butyrolactone, and 1,4-butanediol : a case report and review of the literature. *Pediatrics Emergency care*. 2000 ;16 (6): 435-440.
10. Ghysel M, *L'acide gamma-hydroxybutyrique, revue de la littérature*. *Ann Toxicol Anal*. 2002; 14(4): 417-423.

11. Goodwin AK, Brown PR, Jansen EEW, Jacobs C, Gibson KM, Weerts EM. Behavioral effects and pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyrate (GHB) precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD) in baboons. *Psychopharmacology*. 2009; 204: 465-476.
12. Scharf M.B, Lai A, Branigan B: Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyrate in narcoleptic patients. *Sleep* 1998
13. Dyer J.E: Gamma hydroxybutyrate a health food product producing coma and seizurelike activity. *Am J Emerg Med*. 1991 Jul;9(4):321-324.
14. Mamelak M: Gamma hydroxybutyrate an endogenous regulator of energy metabolism. *Neurosci Biobehav Rev*. 1989;13(4):187-198.
15. Waszkielewicz A, Bojarski J: Gamma hydroxybutyric acid and its chemical modifications: a review of the GHBergic system. *Pol J Pharmacol*. 2004; 56(1):43-49.
16. Snead OC: Evidence for a G protein-coupled gamma-hydroxybutyric acid receptor. *J Neurochem*. 2000;75(5):1986-1996.
17. Vayer P, Maitre M: Gamma hydroxybutyric stimulation of the formation of cyclic GMP and inositol phosphate in rat hippocampal slices. *J Neurochem*. 1989;52(5):1382-1387.
18. Tunnicliff G: Sites of action of GHB a neuroactive drug with abuse potential. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(6):581-90.
19. Gonchar Y, Pang L, Malitschek B, Bettler B, Burkhalter A : Subcellular localization of GABA(B) receptor subunits in rat visual cortex. *J Comp Neurol*. 2001;431(2):182-197.

20. Kanbara K, Okamoto K, Nomura S, Kaneko T, Shigemoto R, Azuma H, Katsuoka Y, Watanabe M: Cellular Localization of GABA and GABAB Receptor Subunit Proteins During Spermiogenesis in Rat. *J Androl.* 2005; 26(4):485-493.
21. Maitre M, Andriamampandry C, Kemmel V, Schmidt C, Hodé Y, Hechler V, Gobaille S : Gamma-hydroxybutyric acid as a signaling molecule in brain. *Alcohol.* 2000; 20(3):277-283.
22. Howard SG, Feigenbaum JJ: Does gamma-hydroxybutyrate inhibit or stimulate central dopamine release. *Int J Neurosci.* 1996; 88(1-2):53-69.
23. Kaupmann K, Cryan JF, Wellendorph P, Mombereau C, Sansig G, Klebs K, Schmutz M, Froestl W, van der Putten H, Mosbacher J, Bräuner-Osborne H, Waldmeier P, Bettler B: Specific gamma-hydroxybutyrate-binding sites but loss of pharmacological effects of gamma-hydroxybutyrate in GABA(B)- deficient mice. *Eur J Neurosci.* 2003; 18(10):2722-2730.
- 24.: Carai MA, Colombo G, Brunetti G, Melis S, Serra S, Vacca G, Mastinu S, Pistuddi AM, Solinas C, Cignarella G, Minardi G, Gessa GL : Role of GABA(B) receptors in the sedative and hypnotic effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Eur J Pharmacol.* 2001; 428(3):315-321.
25. Sanjeev V, Kaleyias J: Pharmacotherapy of Narcolepsy: Focus on Sodium Oxybate. *Clinical medicine insights :Therapeutics .*2010 ;2:37-52.
26. Escuret E: Sodium gamma-hydroxybutyrate, certainties and therapeutic potentialities. *Agressologie.* 1991; 32:417-426.
27. Nicholson KL, Balster RL: GHB : a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 63(1):1-22.

28. Smith KM , Larive LL , Romanelli F: Club drugs :MDMA, flunitrazépam, kétamine hydrochloride, and gamma hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(11):1067-1076.
29. Garrison G, Muller P: Clinical features and outcome after unintentional gamma hydroxybutyrate (GHB) overdose. *J Toxicol Clin.* 1998;36:503-504.
30. Chin RL, Sporer KA, Cullison B, Dyer JE, Wu TD. Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. *Am Emerg Med.* 1998;31(6):716-722.
31. Laborit H, Jouany JM, Gerard J, Fabiani F. Generalities concerning the experimental study and clinical use of gamma hydroxybutyrate of Na. *Agressologie.* 1960; 1:397-406.
32. Kolin A, Brezina A, Mamelak M, Pandula E. Cardioprotective action of sodium gamma-hydroxybutyrate against isoproterenol induced myocardial damage. *Int J Exp Pathol.* 1993; 74:275-81.
33. Rigamonti SP, Muller EE. Gamma-hydroxybutyric acid and growth hormone secretion studies in rats and dogs. *Alcohol.* 2000; 20(3):293-304.
34. Takahara J, Yunoki S, Yakushiji W, Yamauchi W, Yamane Y. Stimulatory effects of gamma-hydroxybutyric acid on growth hormone and prolactin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 ; 44(5) : 1014-1017.
35. Grenier B, Petitjean M, Thicotpe M, Maurette P, Abadie P : Effets du mannitol, du gamma-hydroxybutyrate de sodium et du thiopental sur la saturation jugulaire en oxygene de patients en hypertension intracranienne. 37^{ème} congrés de la SFAR Bordeaux 2007.
36. Wei ZZ, Xia SS: Gamma-hydroxybutyrate protects the liver from warm ischemia-reperfusion injury in rat: *Hepatobiliary Pancret Dis Int.* 2004; 3(2):245-249.

37. Dohey J.D, Hattox S.E, Snead O.C: Identification of endogenous gamma-hydroxybutyrate in human and bovine and its regional distribution in human, guinea pig and rhesus monkey brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1978 ; 207(1) :130-139.
38. Vidal 2010.
39. Martin C : sédation en milieu pré-hospitalier Conférence d'expert Marseille2005.
40. Pontonnier G, Bertrand JC, Grandjean B, Grand-Jean H, Betrand E. Primary management of labor using neuroleptic analgesia. *Ann Anesthesiol Fr.* 1975; 16:81-96.
41. Gao B, Kilic E, Baumann CR, Hermann DM, Bassetti CL. Gamma-hydroxybutyrate accelerates functional recovery after focal cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 26(4):413-419.
42. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(1):299-309.
43. Popova N, Ostrovstaia: Effects of gamma-aminobutyric and gamma-hydroxybutyric acids on the arousal of susliks from hibernation. *Biull Eksp Biol Med.* 1984; 97(6):720-722.
44. Heiss WD, Pawlik G, Herholz K, Wagner R, Wienhard K. Regional cerebral glucose metabolism in man during Wakefulness, sleep and dreaming. *Brain Res.* 1985; 327(1-2): 362-366.
45. Mac Millan V. A comparison of the effects of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone on cerebral carbohydrate metabolism. *Can J Physiol Pharmacol.* 1979; 57(8):787-97.
46. Beley P, Bralet A, Beley A: Cerebral protection by gamma-butyrolactone after induction of experimental ischemia in the rat. *Agressologie.* 1982; 23(C); 13-16.

47. Barker S, Snead O, Liu C, Poldrugo F, Fish FP, Settine RL. Identification and quantification of 1,4-butanediol in mammalian tissues : an alternative biosynthetic pathway for gamma-hydroxybutyric acid. *Biochem Pharmacol.* 1985; 34(10):1849-1852.
48. Chichkanov GG, Bogolepov AK, Tsorin IB, Matsievskiĭ DD. Effect of sodium hydroxybutyrate on blood supply and activity of the intact and ischemic myocardium . *Biull Eksp Biol Med.* 1982; 93(3):44-47.
49. Sholokhov VM, Babaniiazov KhKh, Kizhaev EV, Liubimov BI, Samoĭlov NN. The effect of lithium oxybutyrate on viability of the preserved donor kidney. *Farmakol Toksikol.* 1986 ;49(3) :69-70.
50. Bonneval G : Lettre à l'éditeur au sujet de l'hypnotique Gamma OH que son groupe a découvert. 1976.
51. Laborit G, Baron C, Topal G : Intérêt du gamma-hydroxybutyrate de Na dans la protection cérébrale au cours des hypoxies sévère chez le rat. *Agressologie.* 1980; 21(4):189-197.
52. Lapierre O, Lamarre M, Montplaisir J : The effect of gammahydroxybutyrate : double blind study of normal subjects. *Sleep Res.* 1988; 17:99.
53. Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, von Lindeiner H, Kharraz B, Gildehaus FJ, Eberle R, Pollmacher T, Schuld A, Noachtar S. Alteration of the striatal dopaminergic system in human narcolepsy. *Neurology.* 2003; 60(11):1817-1819.
54. U.S Xyrem Multicenter Study Group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. *Sleep Med.* 2004; 5(2):119-123.
55. Banerjee D, Vitiello MV, Grunstein RR: Pharmacotherapy for excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev.* 2004; 8(5):339-354.

56. Sanjeev V, Kothare J, Kaleyias J: Pharmacotherapy of narcolepsy: Focus on sodium oxybate. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2010; 2:37-52.
57. Beghè F, Carpanini MT: Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol*. 2000; 20(3):223-225.
58. Gessa GL, Agabio R, Carai MA, Lobina C, Pani M, Reali R, Colombo G. Mechanism of the antialcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol*. 2000; 20(3):271-276.
59. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Gamma-hydroxybutyric acid efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol*. 2000; 20(3):217-222.
60. Poldrugo F, Addolorato G. The role of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: from animal to clinical studies. *Alcohol Alcohol*. 1999; 34(1):15-24.
61. Gallimberti L, Spella MR, Soncini CA, Gessa G.L: Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. *Alcohol* 2000; 20(3):257-262.
62. Glisson JK, Norton J: Self medication with gamma-hydroxybutyrate to reduce alcohol intake. *South Med J*. 2002; 95(8):926-928.
63. Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Taggi F, Gasbarrini G, Ceccanti M. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23(10):1596-1604.
64. Rosen MI, Pearsall HR, Woods SW, Kosten TR. Effects of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in opioid-dependent patients. *J Subs Abuse Treat*. 1997; 14(2):149-154.
65. Gallimberti L, Schifano F, Forza G, Miconi L, Ferrara SD. Clinical efficacy of gamma-hydroxybutyric acid in treatment of opiate withdrawal. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuosci*. 1994; 244(3):113-114.

66. Timby N, Eriksson A, Bostrom K: Gamma-hydroxybutyrate associated deaths. *Am J Med.* 2000; 108(6):518-519.
67. Galloway GP, Frederick SL, Stagers FE Jr, Gonzales M, Statcup SA, Smith DE. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction.* 1997 ; 92(1) :89-96.
68. Comité de coordination de toxicovigilance : Gamma-butyrolactone: étude rétrospective des observations notifiées entre 2005 et 2009. 2010.
69. Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon JR, Spillane J, Hall BJ, Peacock EA: Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-Butanediol. *N Engl J Med.* 2001; 344(2):87-94.
70. Mason PE, Kerns WP 2nd. Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Acad Emerg Med.* 2002; 9(7):730-739.
71. Louagie HK, Verstraete AG, De Soete CJ, Baetens DG, Calle PA. A sudden awakening from a near coma after combined intake of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and ethanol. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35(6):591-594.
72. Craig K, Gomez HF, McManus JL, Bania TC. Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J Emerg Med.* 2001; 18(1):65-70.
73. Tarabar AF, Nelson LS: The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicol Rev.* 2004; 23(1):45-49.
74. Gaulier J.M, Mazullo C, Mercierolle M, Fonteau F, Castaing N, Mootien Y, Lebouar R, Lachatre G: Intoxication par l'acide gamma hydroxybutyrique chez un expérimentateur du milieu festif. *Annales de toxicologie Analytique .* 2005 ; 17(2), 75-78.

75. Li J, Stokes SA, Woeckener A. A tale of novel intoxication: seven cases of gamma-hydroxybutyric acid overdose. *Ann Emerg Med.* 1998;31(6):723-728.
76. Van Noorden MS, Kamal R, De Jong CA, Vergouwen AC, Zitman FG. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) dependence and the GHB withdrawal syndrome: diagnosis and treatment. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154:A1286.
77. Galloway GP, Frederick SL, Staggers FE, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gammahydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction.* 1997; 92(1):89-96.
78. Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R. Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict.* 2001; 10(3):232-241.
79. Caputo F, Francini S, Stoppo M, Lorenzini F, Vignoli T, Del Re A et al. Incidence of craving for and abuse of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in different populations of treated alcoholics: an open comparative study. *J Psychopharmacol.* 2009; 23(8):883-890.
80. Bennett WR, Wilson LG, Roy-Byrne PP: Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) withdrawal: a case report. *J Psychoactive Drugs.* 2007; 39(3):293-296.
82. Tarabar AF, Nelson LS: The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicol Rev.* 2004; 23(1):45-49.
83. Perez E, Chu J, Bania T. Seven days of gamma-hydroxybutyrate (GHB) use produces severe withdrawal. *Ann Emerg Med.* 2006; 48(2):219-220.
84. GHB: its use and misuse. *Harv Ment Health Lett.* 2001; 17(9):7-8.
85. McDonough M, Kennedy N, Glasper A, Bearn J. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend.* 2004; 75(1):3-9.

86. Sivilotti ML, Burns MJ, Aaron CK, Greenberg MJ. Pentobarbital for severe gamma-butyrolactone withdrawal. *Ann Emerg Med.* 2001; 38(6):660-665.
87. Gonzalez A, Nutt DJ. Gamma hydroxybutyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol.* 2005; 19(2):195-204.
88. Pretty IA, Hall RC. Self-extraction of teeth involving gamma-hydroxybutyric acid. *J Forensic Sci.* 2004; 49(5):1069-1072.
89. Britt GC, McCance-Katz EF. A brief overview of the clinical pharmacology of “club drugs”. *Subst Use Misuse.* 2005; 40(9-10):1189-1201.
90. Constantinides P, Vincent P. Chronic gamma-hydroxybutyric-acid use followed by gamma-hydroxybutyric-acid withdrawal mimic schizophrenia: a case report. *Cases J.* 2009; 2:7520.
- 91- LeBeau MA, Christenson RH, Levine B, Darwin WD, Huestis MA : Intra- and interindividual variations in urinary concentrations of endogenous gamma-hydroxybutyrate. *J Anal Toxicol.* 2002; 26(6):340-346.
92. Thai DL, Haller CA, Benowitz NL, Jacob P. Rapid and efficient method for the simultaneous measurement of gamma-hydroxybutyrate and 1,4-butanediol in human plasma and urine. *J Anal Toxicol.* 2005; 31(3):179-180.
93. Couper FJ, Logan BK. Determination of γ -hydroxybutyrate (GHB) in biological samples by gas chromatography–mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2000; 24(1):1-7.
94. Fieler EL, Coleman DE, Baselt RC. Gamma-hydroxybutyrate concentrations in pre- and postmortem blood and urine. *Clin Chem.* 1998; 44(3):692.
95. Kintz P, Villain M, Jamey C, Tracqui A, Ludes B. GHB dans le sang post-mortem. Critères d'interprétation. *Ann Toxicol Anal.* 2004, 16(2) : 133-138.

96. Consensus de la Société Française de Toxicologie Analytique sur les recommandations concernant la prise en charge toxicologique des cas de soumission chimique 2003.
97. Elian A.A: GCMS determination of endogenous gamma-hydroxybutyric acid (GHB) levels in antemortem urine and blood. *Forensic Sci Int.* 2002 ; 128(3) :120-122.
- 98- Jordan A: Analyse du GHB dans l'urine et le sang de personnes vivantes et de personnes décédées, en vue de la définition de l'intervalle des valeurs physiologiques chez les personnes vivantes et l'évaluation du délai post-mortem. *Unité de toxicologie et de chimie forensique* 2008.
99. Kintz P, Vilain M, Cirimele V, Goulle JP, Ludes B. Usage criminel de substances psycho-actives : le problème de la durée de détection. *Acta Clin Belg.* 2002; 57:24-30.
100. Aston WC 2nd, Ng K. Rapid colorimetric screening test for gamma-hydroxybutyric acid (liquid X) in humane urine. *Forensic Sci Int.* 2002 ; 126(2) :114-117.
101. Kintz P, Cirimele V, Jamey C, Ludes B : Lettre à la rédaction : Soumission chimique par GHB : Cheveux et GC/MS/MS. *Ann Toxicol Anal.* 2002 ; 14(2) :129-131.
102. Ross MW, Mattison AM, Franklin DR Jr. Club drugs and sex on drugs are associated with different motivations for gay circuit party attendance in men. *Subst Use Misuse.* 2003; 38(8):1173-1183.
103. Halkitis PN, Palamar JJ, Mukherjee PP: Poly-club- drug use among gay and bisexual men: a longitudinal analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 89(2-3):153-160.
104. Carey JW, Mejia R, Bingham T, Ciesielski C, Gelaude D, Herbst JH, Sinunu M, Sey E, Prachand N, Jenkins RA, Stall R. Drug use, high-risk sex behaviors, and increased risk for recent HIV infection among men who have sex with men in Chicago and Los Angeles. *AIDS Behav.* 2009; 13(6): 1084-1096.

105. Sumnall H, Woolfall K, Edwards S, Cole J, Beynon CM. Use, function, and subjective experiences of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Drug Alcohol Depend.* 2008; 92(1-3):286-290.
106. Mamelak M, Escriu JM, Stokan O. The effects of gamma-hydroxybutyrate on sleep. *Biol Psychiatry.* 1977; 12(2): 273-288.
107. GHB: sense and sociability. *Lancet.* 2005; 365(9477):2146.
108. Britt GC, McCance-Katz EF: A brief overview of the clinical pharmacology of “club drugs”. *Subst Use Misuse.* 2005; 40(9-10): 1189-1201.
109. Takahara J, Yunoki S, Yakushiji W, Yamauchi J, Yamane Y. Stimulatory effects of gamma-hydroxybutyric acid on growth hormone and prolactin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 ; 44(5) : 1014-1017.
110. Afssaps. Soumission chimique. Résultat de l'enquête nationale 2005-2006.
111. Afssaps. Soumission chimique. Résultats de l'enquête nationale 2003-2005.
112. Bosman IJ, Lusthof KJ: Forensic cases involving the use of GHB in The Netherlands. *Forensic Sci Int.* 2003 ; 133(1-2) :17-21.
- 113-Comite de coordination de toxicovigilance : gamma-butyrolactone: étude rétrospective des observations notifiées entre 2005 et 2009. 2010.
- 114- INRS : La gamma-butyrolactone, fiche toxicologique n°247. 2003.
- 115-Timby N, Eriksson A, Bostrom K : Gamma-hydroxybutyrate associated deaths. *Am J Med.* 2000 ; 108(6) :518-519.
116. Wong CG, Chan KF, Gibson KM, Snead OC. Gamma-hydroxybutyric acid: neurobiology and toxicology of a recreational drug. *Toxicol Rev.* 2004; 23(1):3-20.

- 117- EMCDDA. GHB and its precursor GBL: an emerging trend case study. Thematic papers. 2008; 32 p.
- 118- Wood DM, Warren-Gash C, Ashraf T, Greene SL, Shather Z, Trivedy C, Clarke S et al. Medical and legal confusion surrounding gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4- butanediol (1,4BD). QJM. 2008; 101(1):23-29.
- 119- Jamouille M : "Etre en Roche», utilisation compulsive du Flunitrazépam (Rohypnol). Etude dans une population de toxicomanes consultants en médecine de famille: Collectif de Santé de Gilly-Haies. 1995.
- 120- Jamouille M : Le Rohypnol, une drogue dure amnésiante, résultats d'une recherche en médecine de famille. Psychotrope. 1996 ; 2(2) : 53-56.
- 121- Arrêté du 28 Avril 1999 portant classement sur la liste 1 des substances vénéneuses et sur la liste des substances classées comme stupéfiants.
- 122- Magasine High Times exemplaire du moi de novembre 1998

ANNEXES

Annexe 1 : Prévention

INFORMER NE NUIT PAS A LA SANTE

6 Conseils pour Réduire les Risques

1. **Renseigne-toi** du mieux possible sur la qualité et l'effet du produit.
2. Si tu as décidé de prendre du GHB, fais-le avec des gens de **confiance**, dans un contexte rassurant.
3. **Sois prudent sur le dosage**, si ce n'est pas toi qui le fait, sois présent au moment de la préparation.
4. **Ne prends jamais d'alcool, d'opiacés ou de tranquillisants avec du G.H.B.** Si tu as bu un peu d'alcool auparavant, même une bière, le mélange peut être dangereux.
5. **Evite de prendre le volant**, l'usage du G.H.B. est totalement incompatible avec la conduite automobile (sommolence et non-coordination des mouvements).
6. Le GHB est un stimulant sexuel, n'oublie pas le **gel et les préservatifs**.

Plus que pour tout autre produit, Techno + met en garde sur les réels risques dus à l'incompatibilité entre l'alcool et le G.H.B.

En cas de surdose :

Sensation de « tomber dans les pommes » (malaise vague): s'allonger, jambes relevées, manger quelque chose de sucré, se ré-hydrater, se reposer, surveiller. Surtout attendre avant de rabaisser les jambes, la personne doit pouvoir se relever seule, à son rythme.

En cas de perte de conscience : si la personne respire, allonge-la sur le côté, défais tout ce qui peut gêner la respiration (col, ceinture...) puis dans tous les cas alerte ou fais prévenir les secours (112). En attendant appelle la personne par son prénom en lui demandant d'ouvrir les yeux, de serrer ta main. Prévois un truc sucré et reporte toi aux infos juste au dessus si la personne reprend conscience. Reste présent quand les secours arrivent pour leur dire ce qui s'est passé.

*L'information objective, sur les risques liés aux pratiques festives et les moyens de réduire ces risques, permet à chacun d'adopter une attitude responsable dans ses choix de vie.
Ce document a été réalisé par TECHNO+ en collaboration avec MEDECINS du MONDE*

L'usage des DROGUES est prohibé par la loi*

* USE DRUG'go to prison

rien n'est si simple n'est-ce pas un monde qui dans

réduire les risques

épanouir la kulture teKno

L'usage de G.H.B. est prohibé par la loi*

* USE DRUG'go to prison

rien n'est si simple n'est-ce pas un monde qui dans

réduire les risques

épanouir la kulture teKno

TECHNO+

Tel : 06 02 828 718
http://www.technoplus.org
plus@technoplus.org

Techno + Grand Ouest
(France)
06 15 153 820
www.technoplusgrandouest.com

kontakts

Urgences - Secours
Tel : 112

24h Info Service
Tel : 06 00 840 850

24h Info Service
Tel : 06 00 840 850

Brewege Alcohol Tabacc Info Service
Tel : 0 800 25 13 13
http://www.drugaid.com/fr

Aut Op Techno
06 41 101 427

Autonomie Nord-Ouest
06 24 521 964
autonomie.no@techno-kg.org

Paris - Belgique - Lyon
06 43 110 704
info@parisbelgium.com

Marseille / Toulouse
06 41 336 373

La Vie (Marseille)
06 55 740 122

Pre'act'aid (Lyon)
preactaid@orange.fr

Paris - Lyon
05 32 242 800
nph@club.com

AL10
(Aide Support des Usagers de Drogue)
http://www.aud10.org

Téléphone au numéro de :
10 Prémunition URGENCE (Gratuite)
Ligne d'urgence 24h/24h et 7j/7
Ligne d'urgence 24h/24h et 7j/7
Ligne d'urgence 24h/24h et 7j/7
Ligne d'urgence 24h/24h et 7j/7

G.H.B.

Ce document est édité par Techno+ sous la licence Creative Commons by-nc-nd. Il peut être reproduit pour toute action non commerciale à condition de citer l'auteur et de ne pas changer les termes de la présente licence : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Plaquette d'information réalisée par l'association TECHNO+ en collaboration avec MEDECINS du MONDE.

www.fetez-clairs.org

Contacts utiles

Drogues info service :
 0 800 23 13 13 (077, appel gratuit depuis sa poste fixe)
 01 70 23 13 13 (pour les Portables, coût d'une communication ordinaire)

Des documents de prévention
 sont téléchargeables sur
www.fetez-clairs.org

Mairie de Paris

**le GHB
c'est risqué**

**Fêtez
clairs**

En consommant du GHB,
 surtout mélangé avec de
 l'alcool, tu fais prendre de gros
 risques à ta santé et aux lieux
 où tu aimes faire la fête.

Le surdosage de GHB
 et le mélange GHB+ALCOOL provoquent
 des arrêts respiratoires et des comas.
 Régulièrement, des discothèques et
 organisateurs de soirées font appel aux
 pompiers pour secourir et hospitaliser
 des consommateurs ayant effectué ce
 mélange (une simple bière suffit parfois!).
 Les accidents liés à la consommation
 de GHB lors des soirées entraînent des
 risques de fermetures administratives
 d'établissements ou des interruptions
 de soirées par décisions préfectorales.

Plaquette d'information réalisée par la Ville de Paris et nombreuses organisations.



GHB

acide gamma hydroxy-butyrique

G, GH, jus, ecstasy liquide

«si tu choisis de consommer, choisis aussi de t'informer»

DESCRIPTION DU GHB

- **Catégorie** : dépresseur (diminue l'anxiété, les inhibitions, la vigilance et la motricité ainsi que le rythme du cœur et la respiration).
- **Présentation** : principalement liquide transparent.
- **Mode de consommation** : souvent ajouté à des boissons (alcoolisées ou non) qui en masquent le goût, parfois salé, savonneux, etc.
- **Début de l'effet** : de 10 à 30 minutes après la prise.
- **Durée** : de 2 à 4 heures.
- **Unité de mesure** : fioles de 5 à 15 ml.

EFFETS RECHERCHÉS

- Détente, ivresse semblable aux effets de l'alcool.
- Bien-être, bonne humeur, sociabilité accrue.
- Désinhibition (moins de gêne et de contrôle) laissant notamment libre cours aux pulsions sexuelles.

EFFETS DÉPLAISANTS POSSIBLES, RISQUES

- Difficultés de coordination, perte de tonus musculaire.
- Étourdissements, maux de tête, pertes de mémoire (*blackout*).
- Nausées, vomissements.
- Somnolence, respiration irrégulière, convulsions.
- La dépendance envers le GHB peut s'installer. Le sevrage peut être très difficile et parfois suivi de rechutes.

SI TU CONSOMMES DU GHB...

- ☑ Identifie clairement tout contenant de GHB. Tu peux aussi y ajouter du colorant alimentaire.
- ☑ Prends de petites quantités à la fois et renouvelle les doses avec précaution. La dose recherchée et la dose toxique sont rapprochées. L'effet varie d'une consommation à l'autre.
- ☑ Évite les mélanges : ils sont très risqués avec l'alcool et les autres dépresseurs (forte amplification des effets résultant en surdose parfois mortelle).
- ☑ Garde ton verre à la vue et refuse toute consommation déjà ouverte provenant d'un inconnu.

ATTENTION!

- Une consommation régulière peut entraîner de la tolérance (besoin d'en prendre plus pour obtenir le même effet).
- Déconseillé particulièrement pour les personnes souffrant d'épilepsie (le GHB augmente les risques de convulsions), pour les personnes souffrant de problèmes cardiaques ou sous médication (par exemple : les antidépresseurs, les médicaments contre le VIH).
- Si les effets tardent à se faire sentir, te faisant croire que le produit est de mauvaise qualité, il est plus prudent d'attendre au moins 30 à 60 minutes avant d'en reprendre... ça pourrait être du GBL. Le GBL est parfois vendu en tant que GHB. Ils ont la même apparence et des effets similaires, mais le GBL prend plus de temps à agir, dure plus longtemps et est plus toxique.

RESSOURCES

- **Information/prévention** : GRIP Montréal - 514-276-6110
www.gripmontreal.org
- **Références pour traitement/désintoxication/réadaptation** :
Drogue - aide et référence - 514-527-2626 (Montréal et environs)
1-800-265-2626 (ailleurs au Québec), 24 heures – 7 jours



Le GRIP Montréal n'encourage pas l'usage de drogues. Il rappelle que toute consommation de drogue, légale ou illégale, comporte des risques (santé, justice, etc.) que seule l'abstinence permet d'éviter. Cette carte présente des informations neutres et validées scientifiquement afin de réduire ces risques.

Avec la participation financière de :



Un espace de concertation et d'action pour la jeunesse



conception graphique : gareth morgan

WWW.POPMEDIA.CA



CARTES POSTALES GRATUITES ■ FREE POSTCARDS

Plaquette d'information réalisée par le GRIP Montréal (groupe de recherche et d'intervention psychosociale).

Quelques conseils pour réduire les risques

Sois attentif au dosage. Mieux vaut commencer par une faible dose (une petite gorgée par ex.) et attendre l'arrivée des effets. Espace les prises.



Entoure-toi de personnes de confiance qui peuvent réagir en cas de malaise.



Evite les mélanges, surtout avec les produits sédatifs (risque d'overdose).

**ZE mélange à éviter =
GHB-GBL + alcool
(même une bière...)** !

Evite de conduire ou toute autre activité qui demande de la concentration.

Le GHB-GBL est un aphrodisiaque : n'oublie pas d'utiliser préservatif et lubrifiant !

Sans devenir parano, mais simplement prudent... Surveille ton verre, n'accepte pas une boisson qui ne t'est pas offerte au bar, et ne bois pas une boisson dont tu ne connais pas la provenance et le contenu.

Solidarité, solidarité : veille sur tes amis !

Que dit la loi belge ?

La détention et la vente de GHB sont passibles de sanctions pénales car il est considéré comme un stupéfiant (loi de 1921, révisée en 1975 et en 2003). Son usage est exclusivement autorisé dans le cadre médical (par ex. le traitement de la narcolepsie).

Le GBL est un produit légal. Néanmoins, le fait d'en proposer ou d'en vendre à quelqu'un en vue de sa consommation est passible de poursuites judiciaires (pour tentative d'empoisonnement ou autre motif).

A qui s'adresser ?

Si tu veux parler, recevoir des brochures d'information et de réduction des risques en dehors de ce stand, aider un ami, faire le point sur ta consommation, connaître les services proches de chez toi...

Infor-Drogues (24h/24)

02/227.52.52

www.infor-drogues.be

URGENCE

Que faire en cas d'urgence ?

En cas de malaise :

Si la personne est consciente, amène-la au calme, rassure-la, rappelle-lui qu'elle a consommé et que son malaise va s'arrêter, aère-la, offre-lui de l'eau. Veille à ce qu'elle reste éveillée.

Si la personne est inconsciente, appelle d'urgence le Service Médical d'Urgence (appel gratuit) :

n°100 = urgence médicale

n°101 = police

**n°112 = urgence médicale
+ police**

Editeur responsable : Catherine van Hucyk - Modus Vivendi -
151 Rue Jourdan 1060 Bruxelles.



Flyer d'information et de réduction des risques à l'intention des consommateurs de GHB-GBL

Rappel

Toute consommation de produits psychotropes comporte des risques qui ne peuvent être supprimés mais bien réduits. Le but de ce flyer n'est pas d'encourager ou de décourager l'usage de GHB-GBL, mais de donner une information correcte et détaillée pour un usage à moindre risque.

Plaquette d'information réalisée par Info-Drogues en Belgique.

Annexe 2 : Communiqué de presse sur le GBL



Communiqué de presse

Mise en garde sur la consommation de GBL (gamma-butyrolactone)

24 septembre 2009

Les autorités publiques souhaitent informer des dangers liés à l'usage de la GBL. Ces derniers mois, sa consommation dans les discothèques et des soirées a entraîné des cas d'intoxication grave ayant nécessité une prise en charge en réanimation.

La GBL (gamma-butyrolactone) est un produit chimique liquide très utilisé comme solvant et entrant notamment dans la composition de diverses solutions nettoyantes. La GBL est un précurseur du GHB (gamma-hydroxybutyrate), substance classée comme stupéfiant.

L'absorption de GBL peut provoquer des nausées, des vomissements, des difficultés respiratoires, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Sa consommation est généralement suivie d'une amnésie. Ces effets sont augmentés en cas d'association avec l'alcool ou d'autres substances psychoactives (médicaments ou drogues). Les effets de la GBL rendent son consommateur plus vulnérable. Par conséquent, il est recommandé d'être particulièrement vigilant, et notamment d'être attentif aux boissons consommées. Par exemple, toute boisson au goût ou à l'aspect inhabituel ne doit pas être bue.

La consommation intentionnelle ou involontaire de GBL doit conduire à une consultation médicale en urgence ou à l'appel du centre 15, notamment en cas de survenue de difficultés respiratoires, de troubles de la conscience ou d'une perte de connaissance.

De plus, les autorités rappellent que l'administration à autrui de substances nuisibles est punie par la loi.

En conséquence, les produits susceptibles de contenir de la GBL ne doivent pas être consommés, donnés à l'insu ou proposés à autrui.

Contacts presse :

DGS : laurence.danand@sante.gouv.fr – 01 40 56 42 43

Invs : l.benadiba@invs.sante.fr – 01 41 79 67 08

Afssaps : magali.rodde@afssaps.sante.fr – 01 55 87 30 22

OFDT : julie-emilie.ades@ofdt.fr - 01 41 62 77 48

MILDT : nathalie.bobichon@mildt.premier-ministre.gouv.fr - 01 44 63 20 57

Annexe 3 : Document relatif au traitement par Xyrem®

COMMENT COMPLÉTER L'ORDONNANCE D'INITIATION ?

Indiquer les informations relatives au patient

Identification du prescripteur cerfa n°60-3937

L'étiquette du patient est à coller ici

Indiquer la posologie par prise et le nombre de prises, en grammes et en toutes lettres

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)

.../.../2009

*Xyrem deux fois deux grammes vingt-cinq par jour pendant quatorze jours, puis deux fois trois grammes par jour pendant quatorze jours**

- Première prise au coucher
- Deuxième prise 2,5 à 4 heures plus tard

Centre hospitalier où se fera la dispensation :
Hôpital X, 1 rue de l'Hôpital, 99000 XXX

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Pour une ordonnance de renouvellement avec posologie constante sur les 28 jours, indiquer "Xyrem deux fois x grammes par jour pendant vingt huit jours"

1

Inscrire dans la case le nombre de spécialités prescrites sur l'ordonnance

N° de lot: XXXXXXXXXXXXX

* Adaptation posologique en fonction de l'efficacité et de la tolérance observées chez le patient.
Consulter les mentions légales pour plus d'information.

Fiche de rappel pour la rédaction correcte d'une ordonnance de Xyrem®

① Xyrem 4,5 g x 2 par per : quatre grammes équivalent x deux par jour
QSP un pt nuit plus.

A délivrer au cas échéant
Pharmacie Hôpital Central à Nancy.



Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

C.H.U. NANCY
HÔPITAL CENTRAL
SERVICE PHARMACIE
25, av. Mal de Lettre de Tassin
54035 NANCY CEDEX

NB 103 de 14102M
Trais Xyrem 96004
32864

0F08498540010

1

Ordonnance Anonymisée d'une prescription de Xyrem®

A REMPLIR TOUS LES JOURS PAR LE PATIENT

Initiales du patient : _____ Nom : [] [] [] Prénom : [] []

jour	date (JJ/MM/AAAA)	1 ^{re} prise		2 ^{me} prise		Nombre de crises de cataplexie	Avez-vous eu des effets indésirables?	Si OUI, lesquels ?
		dose (en g)	heure	dose (en g)	heure			
1							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
2							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
3							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
4							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
5							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
6							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
7							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
8							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
9							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
10							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
11							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
12							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
13							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
14							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
15							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
16							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
17							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
18							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
19							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
20							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
21							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
22							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
23							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
24							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
25							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
26							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
27							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
28							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
29							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
30							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
31							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

A L'ATTENTION DU PHARMACIEN : MERCI DE FAXER CETTE PAGE AINSI QUE LA SUIVANTE (Consultation de renouvellement de traitement) AU CENTRE COORDINATEUR : 01 43 73 09 20, ET LES EXPEDIER A L'AIDE DE L'ENVELOPPE « T » CI-JOINTE

Fiche de suivi des conditions d'utilisation sur laquelle le patient note la dose absorbée, la survenue éventuelle de crises de cataplexie et d'effets secondaires.

Annexe 4 : Fiche de signalisation dans le cas de suspicion de soumission chimique.

Enquête " SOUMISSION CHIMIQUE "	
(Usage criminel de produits psychoactifs)	
CEIP de	
Date d'enregistrement :	
N° local d'enregistrement du cas :	
▪ Origine de la notification :	
- Ville :	
- Structure :	
▪ Médecin examinateur :	▪ Toxicologue analyste :
- Nom :	- Nom :
- Adresse	- Adresse

<u>RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LA VICTIME</u>	
▪ Origine du cas	
- Date et heure des faits :	- Date et heure de prise en charge :
- Circonstances de prise en charge :	
<input type="checkbox"/> Dépôt de plainte	<input type="checkbox"/> Découverte par la police ou la gendarmerie
<input type="checkbox"/> Présentation spontanée à l'hôpital	<input type="checkbox"/> Autre (préciser) :
▪ Description du sujet	
- Date de naissance :	- Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
- Traitement en cours <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
- Si oui détailler les traitements (Nom , posologie, date de début de traitement):	
- La victime fait elle usage de stupéfiants <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, lesquels	
- La victime a-t-elle pris des médicaments après l'agression	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, lesquels	

▪ Nature de l'infraction :

Agression sexuelle Autre (préciser) Vol Inconnue

▪ Description du ou des agresseurs :

- Amnésie de la victime Oui Non

- Nombre d'agresseurs : - Sexe : M F

- Connu(s) de la victime : Oui Non

Si oui, lien avec la victime : conjoint, parent, connaissance

ANAMNESE – CIRCONSTANCES DE L'AGRESSION

Récit de la victime d'un tiers

EXAMEN MEDICAL

▪ Délai estimé entre les faits et l'examen :

▪ Etat de conscience de la victime :

- au moment des faits :

- à l'examen :

▪ Amnésie : Oui Non

Totale Partielle

▪ Comportement général :

Normal Ralenti Somnolent Agité Délirant Inadapté

▪ Etat psychique :

1.1.1.1 AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES

▪ Recherche de sperme Oui Non

1.1.1.1.1 Si oui :

- Nature du prélèvement :

- Résultat Positif Négatif

▪ Autres examens (en rapport avec la soumission chimique)

- Nature :

- Résultats :

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29 juin 2011

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par VIGNAUD Damien

Sujet : L'acide gamma-hydroxybutyrique intérêts
thérapeutiques et usages détournés.

Jury :

Président : Mr LABRUDE Pierre, Professeur
Directeur : Mr FERRARI Luc, Maître de conférences

Juges : Mme GIBAJA Valérie, Pharmacien hospitalier
Mr VILMUS Serge, Pharmacien d'officine

Vu,

Nancy, le 23 Mai 2011

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



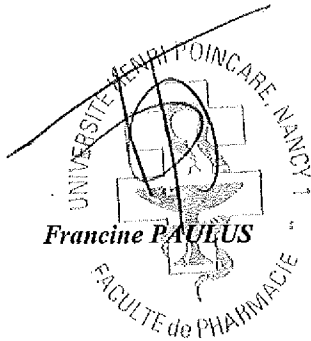

P. LABRUDE
Professeur

L. FERRARI
Maître de conférences

Vu et approuvé,

Nancy, le 26 mai 2011

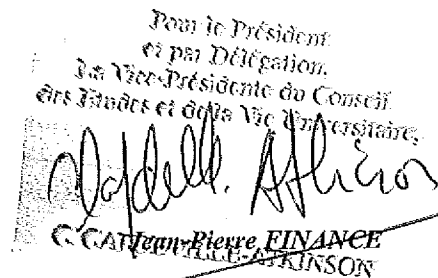
Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Vu,

Nancy, le 6. 6. 2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
Le Vice-Présidente du Conseil
des Études et de la Vie Universitaire,

G. CARREAU-PIERRE
FINANCE
LUCY-ROBINSON

N° d'enregistrement : 3640.

N° d'identification :

TITRE

L'acide gamma-hydroxybutyrique intérêts thérapeutiques et usages détournés.

Thèse soutenue le 29 juin 2011

Par Damien VIGNAUD

RESUME :

L'acide gamma-hydroxybutyrique est un acide gras présent de manière naturelle chez les mammifères. C'est un précurseur du principal neurotransmetteur inhibiteur, le GABA. Il est synthétisé dans les années soixante par le Dr Henri Laborit et son équipe. Il induit un sommeil de bonne qualité proche du sommeil physiologique et favorise une protection cérébrale. Le GHB est dès lors utilisé pour ses propriétés en anesthésiologie et en neurotraumatologie pour ses propriétés sédatives et sa capacité à diminuer les œdèmes cérébraux. A partir des années quatre-vingt le produit commence à être utilisé par voie détournée, tout d'abord dans le milieu du bodybuilding comme anabolisant, puis comme drogue récréative dans les raves party. Plus récemment le GHB se fait connaître sous le nom de « drogue du viol » pour son emploi dans des cas de soumissions chimiques.

En raison de ses abus, l'acide gamma-hydroxybutyrique est inscrit au registre des stupéfiants le 5 mai 1999. Les autorités françaises lui accordent en 2002 trois indications thérapeutiques à savoir : adjuvant anesthésique en chirurgie et obstétrique, agent sédatif en neurotraumatologie et traitement de la narcolepsie. Trois spécialités sont actuellement disponibles, le Xyrem® et le Gamma-OH® en France, Alcover® en Italie.

En Toxicologie judiciaire, la recherche de GHB dans les prélèvements biologiques a pour but d'établir la réalité d'une soumission chimique. La demi-vie brève du produit empêche sa détection au-delà de 24 heures dans le sang et les urines. En Toxicologie clinique, bien que la toxicité du GHB soit faible, des décès ont été rapportés lors de polyconsommation avec d'autres drogues et surtout avec l'alcool.

Suite à l'inscription du GHB au registre des stupéfiants, l'usage détourné de ses deux précurseurs la GBL et le 1,4-BD a très fortement augmenté. Ces solvants sont retrouvés dans de nombreux produits manufacturés et sont vendus de la sorte comme précurseurs « légalement autorisés » du GHB. La GBL, plus facilement disponible, et ne souffrant d'aucune interdiction, est en train de supplanter le GHB.

MOTS CLES : Acide gamma-hydroxybutyrique, GHB, GABA, GBL, Soumission chimique, Usage détourné, Xyrem®, Gamma-OH®

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>M. Luc FERRARI</u>	<u>Laboratoire de toxicologie</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique X
		Thème 3

Thèmes 3 – Médicament