



HAL
open science

Le GHB et ses dérivés : utilisations thérapeutiques et mésusages

Clara Froita

► **To cite this version:**

Clara Froita. Le GHB et ses dérivés : utilisations thérapeutiques et mésusages. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04501695

HAL Id: dumas-04501695

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04501695v1>

Submitted on 12 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Le GHB et ses dérivés : utilisations thérapeutiques et mésusages

Présentée par
Clara Froita

Soutenue publiquement le 24 novembre 2023
devant le jury composé de

Mme. Véronique ANDRE	MCU-HDR à Caen	Président du jury
Mme. Mathilde LECHEVREL	MCU-HDR à Caen	Examineur
M. Michel LETAROUILLY	Docteur en pharmacie à Valognes	Examineur

Thèse dirigée par Clara FROITA et Mme. Véronique ANDRE

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeure Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur Aurélie MALZERT-FREON

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Amélie LOPEZ

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle – HDR	Chimie organique
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GIOVANNINI Johanna	Biophysique
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
LOHARD Steven	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
N’DIAYE Monique - HDR	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Éducation thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume – HDR (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique, Assurance qualité
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie.....Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

LECOUFLET Pierre.....Pharmacie officinale

RICHARD EstellePharmacie officinale
SEDILLO PatrickPharmacie officinale
SEGONZAC VirginiePharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Table des matières

Table des matières.....	4
Remerciements.....	8
Liste des abréviations	11
Table des figures.....	13
Table des tableaux.....	14
I. Introduction.....	15
II. Présentation	17
A. L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB)	17
B. Ses dérivés.....	18
1. La gamma-butyrolactone (GBL).....	18
2. Le 1,4-butanediol (1,4-BD).....	19
III. Épidémiologie.....	20
A. La prévalence.....	20
B. Profils d'utilisateurs.....	21
C. Mode d'acquisition et de consommation.....	22
IV. Synthèse	23
A. Endogène.....	23
B. Exogène	24
V. Pharmacodynamie.....	25
A. Le GABA	25
B. L'action spécifique du GHB.....	26
C. Le système de récompense	28
D. Impact sur d'autres systèmes neuromodulateurs.....	29

1.	<i>Le système sérotoninergique</i>	29
2.	<i>Le système cholinergique</i>	29
3.	<i>Le système opioïde</i>	30
4.	<i>L'hormone de croissance</i>	30
5.	<i>Les neurostéroïdes</i>	30
E.	Les effets du GHB et de ses précurseurs	31
1.	<i>Effets psychotropes</i>	32
2.	<i>Effets somatiques</i>	32
3.	<i>Effets anabolisants</i>	32
4.	<i>Effets aphrodisiaques</i>	32
5.	<i>Effets sur le métabolisme</i>	32
VI.	Pharmacocinétique	33
A.	Absorption.....	33
B.	Distribution.....	33
C.	Métabolisme.....	34
D.	Élimination.....	35
VII.	Intérêts thérapeutiques	36
A.	En anesthésie.....	36
B.	Traitement de la narcolepsie.....	36
C.	Agent de sevrage alcoolique.....	37
D.	Agent de sevrage aux opiacées	38
VIII.	Les formes pharmaceutiques	39
A.	Le gamma-OH [®] (200 mg/ml).....	39
1.	<i>Posologie</i>	39
2.	<i>Contre-indications</i>	39
3.	<i>Effets indésirables</i>	40
4.	<i>Interactions médicamenteuses</i>	40

B.	Le Xyrem® (500mg/ml)	40
1.	<i>Conditions de délivrance</i>	41
2.	<i>Posologie</i>	41
3.	<i>Préparation</i>	42
4.	<i>Contre-indications</i>	43
5.	<i>Effets indésirables</i>	43
6.	<i>Interactions médicamenteuses</i>	43
IX.	Toxicité du GHB	44
A.	Toxicité aiguë.....	44
1.	<i>Doses toxiques du GHB et de ses précurseurs</i>	44
2.	<i>Toxidrome</i>	45
3.	<i>Overdose (G-Hole) et décès</i>	45
B.	Toxicité chronique	46
1.	<i>Dépendance</i>	46
2.	<i>Syndrome de sevrage</i>	46
3.	<i>Neuro-toxicité</i>	47
X.	Les traitements	48
A.	Prise en charge de l'intoxication aiguë.....	48
B.	Prise en charge du syndrome de sevrage.....	48
XI.	Les mésusages	49
A.	Utilisation récréative	49
B.	Anabolisant.....	49
C.	Hypnotique.....	49
D.	Soumission chimique.....	50
1.	<i>Abus sexuels et vols</i>	50
2.	<i>L’Affaire des piqûres</i>	50
E.	Usage sexuel	51

F.	Prise de risque	51
XII.	Analyse toxicologique.....	52
A.	Les valeurs de référence.....	52
1.	<i>Seuils de positivité chez le sujet vivant.....</i>	<i>52</i>
2.	<i>Seuils de positivité chez le sujet décédé</i>	<i>53</i>
B.	Les prélèvements.....	53
C.	Les méthodes analytiques	54
1.	<i>Analyse chromatographique en phase gazeuse.....</i>	<i>54</i>
2.	<i>Analyse colorimétrique.....</i>	<i>57</i>
3.	<i>Analyse enzymatique.....</i>	<i>57</i>
4.	<i>Analyse des cheveux.....</i>	<i>58</i>
XIII.	Comment réagir.....	60
A.	Que faire en cas de suspicion d'ingestion forcée ?	60
B.	Que faire en cas d'agression sexuelle ?.....	61
C.	Conseils associés.....	61
XIV.	Prévention	63
A.	Moyens légaux.....	63
B.	Campagnes de prévention.....	64
C.	Les agents de santé	65
D.	Les nouveaux modes de prévention.....	65
E.	Pistes pour l'avenir	68
	Conclusion.....	69
	Bibliographie	70
	Annexes.....	80

Remerciements

A Mme Véronique ANDRE

Enseignante en Biochimie et Toxicologie à l'UFR Santé de Caen

Qui a accepté de diriger cette thèse et qui me fait l'honneur de présider le jury. Je la remercie tout particulièrement de la lecture attentive qu'elle a faite de mon travail et de l'intérêt qu'elle m'a porté au cours de la réalisation de cette thèse. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et sincère considération.

A Mme Mathilde LECHEVREL

Enseignante en Toxicologie à l'UFR Santé de Caen

C'est un honneur de compter le Professeur Mathilde LECHEVREL parmi les membres de ce jury. Je la remercie de la disponibilité dont elle a fait preuve en ayant accepté d'assister à la soutenance.

Soyez assurée de ma gratitude.

A Monsieur Michel LETAROUILLY

Docteur en pharmacie d'officine à Valognes

Vous m'honorez par votre présence dans ce jury. Au-delà d'avoir d'abord été un maître de stage, vous avez été un véritable mentor pour moi ces six dernières années. Je ne vous remercierai jamais assez de la confiance et de l'attention que vous m'avez témoigné au cours de ces années.

Puisse notre collaboration perdurer.

Vous trouverez ici, toute l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma famille

A mes parents pour qui de simples mercis ne suffiront pas. Je vous dois ma réussite et si je suis arrivée jusqu'ici aujourd'hui c'est grâce à vous. Merci pour tout l'amour que vous m'apportez au quotidien, merci de toujours croire en moi et de rendre chacun de mes projets réalisables. Merci pour votre soutien sans faille et vos encouragements à toute épreuve, je vous aime.

A ma sœur qui a également toujours cru en moi, merci pour ton soutien et ton affection.

A ma seconde famille

Un grand merci à **Léo**, mon frère de cœur, pour nos premières années d'étude ensemble, pour le respect dont tu as su faire preuve durant ces années (plus festives pour certain que pour d'autre) et pour tout ce que tu m'apportes encore au quotidien. Tu es et resteras le frère que je n'ai pas eu.

Je tiens également à remercier profondément **Ludo et Séverine**. Vous avez toujours été présents pour moi à chaque nouvelle étape de ma vie, merci pour votre gentillesse, votre affection, votre générosité, votre soutien et votre intérêt permanent à mon égard. Vous comptez énormément pour moi.

A Bénédicte

Merci pour ces années à Caen sans qui cela n'aurait pas été aussi simple.

A tous mes amis

Un grand merci à **Chloé**, professeur d'histoire mais surtout une amie exceptionnelle. Toujours à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments depuis maintenant 13 ans. Merci pour ta relecture et tes conseils (toujours bien avisés), merci d'avoir été là pour m'écouter me plaindre de cette rédaction mais surtout merci d'être l'amie que tu es. Je souhaite à tout le monde d'avoir une Chloé dans sa vie.

Mille mercis à **Marie, Océane, Valentine, Claire, Margaux et Adrien** pharmacien et pharmaciennes, **Anaëlle, Clarysse, et Lucile** docteurs. Grâce à vous, j'ai passé les plus belles années d'études supérieures que l'on puisse espérer. Merci de m'avoir soutenu lors de notre concours, merci pour tous nos fous rires et nos souvenirs mémorables, merci d'avoir endiablé mes soirées étudiantes mais également d'avoir su faire preuve de sérieux quand cela était nécessaire et merci de toujours m'avoir soutenu et aidé quand j'en ai eu besoin. C'est grâce à vous qu'on peut aujourd'hui dire que je suis pharmacienne.

A Théo, pour avoir rendu chaque dimanche soir plus cool, tes pizzas méritent bien une mention spéciale.

Merci à **Camille, Oussama et Corentin** pour ces deux dernières années passées avec vous. Même si à vos côtés j'ai parfois passé plus de temps à papoter qu'à écouter, vous avez toujours été là quand j'en ai eu besoin. On peut dire qu'on s'est bien serré les coudes, merci pour ce travail d'équipe, c'était le top de vous avoir.

A Anne-Julie et Léa, également bientôt docteurs en pharmacie. A notre trio qui se suit dans ces aventures depuis notre formidable voyage. Anne-Julie, merci pour ces journées BU passées avec toi, elles m'auront permises de trouver la motivation nécessaire pour terminer cette thèse. Merci pour tout ce que vous m'apportez depuis notre rencontre.

A Valentine, Axelle, Betty, Émelie, Sandie, Manon, Élise, Enora, Lucas, Bastien, Marcelin, Damien, Antoine, Brayon et Melvyn mes amis d'enfance. Merci d'avoir grandi avec moi et d'être toujours à mes côtés depuis tant d'années et ce, malgré le temps et la distance qui peut parfois nous séparer. Merci de me faire garder les pieds sur terre, de me rappeler qu'il n'y a pas que la pharmacie dans la vie et que quoi qu'il arrive, on sera toujours là les uns pour les autres. Si je suis là aujourd'hui, c'est aussi grâce à vous.

A Léo et Quentin qui m'auront grandement aidé à la rédaction de cette thèse pendant l'été.

A toute l'équipe de la pharmacie Colbert

Un grand merci à toi Aure pour ton humour, ton enthousiasme permanent, ta joie mais aussi ta folie de vivre. J'espère un jour être une pharmacienne aussi super que toi. Merci à Anne et Armelle pour m'avoir accueilli dans leur pharmacie avec une grande bienveillance et une grande gentillesse, ça a été un réel plaisir de travailler avec vous. Merci à Laure-Sophie pour m'avoir acceptée et appréciée comme nouvelle étudiante. A Gypsie pour ta constante bonne humeur et ta gentillesse, à Isabelle pour ton dynamisme et le café toujours prêt et à Martine pour ta gentillesse et ton aide.

A toute l'équipe de la pharmacie de Saint-Martin de Fontenay

Merci à Valérie et Alexandre de m'avoir accueilli au sein de leur pharmacie. Valérie tu es un modèle de patiente et de gentillesse, j'espère garder la même passion du métier que toi. Merci également à tout le reste de l'équipe, à Anaïs, Aude, Séphanie, Flavie, Lucas, Morgane, Delphine, Sonia et Nadine pour votre accueil, votre intégration, votre bonne humeur et votre dynamisme.

A toute l'équipe de la pharmacie de le Gare

Merci à David pour m'avoir réservé un très bon accueil au sein de sa pharmacie. Sa confiance en moi ainsi que le temps qu'il m'accordé a été précieux.

A tous ceux que je n'ai pas cité...

Liste des abréviations

A

AAFS : académie américaine des sciences judiciaires

AFNOR : association française de normalisation

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AP : allo-pregenanolone

B

1,4-BD : 1,4- butanediol

C

CEIP-A : centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance

C_{max} : pic de concentration plasmatique

CO₂ : dioxyde de carbone

CPK : créatine-phosphokinase

D

DL 50 : dose létale 50

DMP : dossier médical partagé

DP : dossier pharmaceutique

E

ECBU : examen cytbactériologique des urines

ECG : électrocardiogramme

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique

F

FDA : food and drug administration

FID : détection à ionisation de flamme

G

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GABA-R : récepteur gabaergique

GABA-Tc : GABA transaminase cytosolique

GABA-Tm : GABA transaminase mitochondrial

GAD : glutamate décarboxylase

GC : chromatographie en phase gazeuse

GH : growth hormone

GHB : acide gamma-hydroxybutyrique

GHB-DH : GHB deshydrogenase

GHBR : récepteur spécifique du GHB

GIRK : canaux potassiques

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse

I

INRS : institut national de recherche et de sécurité

IV : voie intraveineuse

M

MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

N

NADH : nicotinamide adénine dinucléotide

NAOH : hydroxyde de sodium

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

O

OFDT : observatoire français des drogues et des toxicomanies

R

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RCPG : récepteur couplé à une protéine G

S

SA : succinate

SI : standard interne

SM : spectromètre de masse

SNC : système nerveux central

SSA : semialdéhyde succinique

SSADH : succinic semialdéhyde déshydrogénase

SSR : succinic semialdéhyde réductase

T

TDR : test de diagnostic rapide

THDOC : allo-tétrahydrodésocorticostérone

T_{max} : intervalle de temps pour obtenir le pic de concentration plasmatique

TREND : tendances récentes et nouvelles drogues

V

VD : volume de distribution

VIAAT : vesicular inhibitory aminoacids transporter

Table des figures

Figure 1 : Formules semi-développées du GHB (à gauche) et du GABA (à droite)(1).....	17
Figure 2 : GHB sous forme de liquide et de poudre (1)	18
Figure 3 : Formule semi-développée du GBL (1).....	19
Figure 4 : Formule semi-développée du 1,4-BD (1)	19
Figure 5 : Évolution des cas de problèmes sanitaires en lien avec le GHB/GBL enregistrés par le CEIP-A de Paris entre 2014 et 2017 (4)	21
Figure 6 : Biosynthèse endogène du GHB (9)	23
Figure 7 : Biosynthèse exogène du GHB (11).....	24
.....	24
Figure 8 : Hydrolyse de la GBL en GHB (12)	24
Figure 9 : Action du GHB dans une synapse (17)	27
.....	29
Figure 10 : Schéma de la voie dopaminergique dans le système méso-limbique avec et sans prise de GHB (14).....	29
Figure 11 : Concentration plasmatique en GH suite à l'administration de GHB à différentes doses (22).....	30
Figure 12 : Concentration plasmatique du GHB après administration de GHB, GBL et 1,4-BD (27).....	33
Figure 13 : Métabolisme du GHB (11).....	34
Figure 14 : Ampoule de 10 ml de Gamma-OH® (45)	39
Figure 15 : Solution buvable de Xyrem® (48).....	40
Figure 16 : Illustrations de la préparation des doses de Xyrem® issues de l'ANSM (47).....	42
Figure 17 : Principe de dérivation (50)	55
Figure 18 : Schéma d'une chromatographie en phase gazeuse (76)	56
Figure 19 : Spectre de masse du GHB (75).....	56
Figure 20 : Exemple de pics obtenus en SM pour des ions GHB et GHB-D6 (75).....	57
Figure 21 : Principe de l'analyse enzymatique du GHB (50)	58
Figure 22 : Affiche issue de la campagne #NoMore placée dans les toilettes des femmes en Grande Bretagne (81)	60
Figure 23 : Affiche issue d'une campagne de prévention de Mpedia en 2022 (85)	64
Figure 24 : Couvercle de verre en silicone (84).....	66
Figure 25 : Paille Smart Straw (87).....	66
Figure 26 : Vernis à ongle anti-GHB (89).....	67
Figure 27 : Test de diagnostic rapide anti-GHB SipChip (89)	67

Table des tableaux

Tableau 1 : Récepteurs médiateurs de l'effet du GHB (18)	27
Tableau 2 : Effets dose-dépendants du GHB (25)	31
Tableau 3 : Dose initiale et schéma de titration recommandés pour les patients pédiatriques (46).....	42

I. Introduction

L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) est un acide gras naturellement présent dans l'organisme, circulant en quantité micro-molaire dans le sang et dans plusieurs organes. Il a été synthétisé pour la première fois en 1920 par l'équipe d'Henri Laborit mais n'a été étudié qu'à partir des années 60 en vue de son utilisation potentielle en thérapeutique. En effet, ses divers effets tels que l'euphorie, la désinhibition, la sédation, la relaxation et l'amnésie lui ont valu son utilisation de manière informelle à plusieurs fins thérapeutiques. Du traitement de l'insomnie à l'anxiété en passant par celui de la dépression ou même de la dépendance alcoolique, du sevrage aux opiacés ou encore comme anesthésique, l'apparition d'effets indésirables et l'émergence de nouvelles molécules ont rapidement limité son utilisation dans ces domaines.

Il connaît un second essor dans les années 80, notamment dû à sa commercialisation aux Etats-Unis comme complément alimentaire prétendant stimuler l'hormone de croissance. Il est ainsi devenu très populaire auprès des culturistes. Les fabricants affirmaient que leurs produits servaient à renforcer les muscles, améliorer les performances physiques et sexuelles, à combattre la dépression, réduire le stress et soulager l'insomnie. En 1990, après avoir enquêté sur près de 60 morts potentiellement liées au GHB, la Food and Drug Administration (FDA) a ordonné leur retrait.

Dans le même temps, les usagers qui avaient expérimenté les effets désinhibiteurs et euphorisants ont investi le GHB comme une drogue festive. L'absence d'odeur ou de couleur du produit, l'état de conscience altérée combiné à un effet aphrodisiaque et une amnésie antérograde ont favorisé à la fin des années 90 l'utilisation criminelle du GHB. C'est cette utilisation qui s'est imposée ces dernières années et qu'on retient suite à son implication dans des affaires de soumissions physiques ou de viols. C'est pourquoi il est aujourd'hui tristement connu sous le nom « drogue du violeur ».

Il est donc classé comme produit stupéfiant en France au début des années 2000. Cela a donné lieu à l'apparition de nouveaux produits dérivés tels que le 1,4-butanediol (1,4-BD) et la gamma butyrolactone (GBL) qui sont convertis en GHB dans le corps.

En 2021, deux pics de signalements sur la soumission chimique ont été recensés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). 727 signalements suspects ont été déclarés, ce qui n'avait jamais été atteint jusqu'ici. Sur cette même période, à Caen, on entend dire de plus en plus que des jeunes femmes se sont faites droguées dans des bars de nuit ou ont été victimes de piqûres malveillantes. La parole des victimes d'intoxications se libère sur les réseaux sociaux grâce au mouvement « Balance ton Bar ». L'émanation caennaise de ce mouvement voit le jour sur Instagram en novembre 2021. Depuis, les victimes racontent les mauvaises expériences vécues dans des établissements bien connus de Caen avec une quarantaine de témoignages dont 26 faisant état du GHB.

C'est cette récente actualité qui m'a alors interrogée sur cette molécule dont nous avons tous déjà entendu parler mais dont on ne connaît finalement, pas grand-chose. Cela a soulevé

plusieurs questions auxquelles j'ai voulu répondre au cours de cette thèse. Initialement, dans quel intérêt a été synthétisé le GHB ? Est-il encore utilisé actuellement en thérapeutique et si oui, dans quel but ? Quels sont ses effets ? Quels sont ceux recherchés lors d'une intoxication volontaire ? Qu'en est-il des mésusages qui lui ont valu une telle réputation ? Existe-t-il des moyens de prévention ?

II. Présentation

A. L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB)

C'est un acide gras naturellement présent dans l'organisme notamment dans le système nerveux central (SNC) et les tissus périphériques des mammifères. Sa structure chimique (1) se caractérise par une chaîne courte de quatre atomes de carbone avec une fonction hydroxyle et une fonction carboxylique. Elle est très proche de celle de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), l'un de ses précurseurs de synthèse qui se trouve être le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC (voir fig.1). Cette structure lui permet de passer la barrière hémato-encéphalique et explique qu'il possède également une action de neurotransmetteur dépressur.

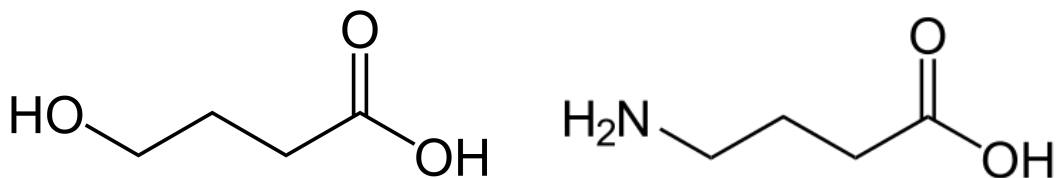


Figure 1 : Formules semi-développées du GHB (à gauche) et du GABA (à droite)(1)

Comme évoqué précédemment, il a été découvert pour la première fois dans les années 20 par des chercheurs français. Il a été initialement synthétisé dans le but d'être utilisé comme un agent anesthésique général. Cependant, ses effets indésirables comme dépressur respiratoire ont conduit à l'abandon de son utilisation à cette fin. Par la suite, il a été utilisé en Europe pour traiter la narcolepsie, un trouble du sommeil caractérisé par une somnolence excessive et des épisodes de sommeil soudains. Il a été considéré comme un médicament prometteur en raison de son potentiel à améliorer la qualité du sommeil chez les patients atteints de narcolepsie. Cependant, l'utilisation du GHB à des fins thérapeutiques a été limitée par ses effets secondaires et sa marge thérapeutique étroite. Il peut provoquer une sédation excessive, des étourdissements, des nausées et des troubles du SNC tels que des hallucinations, une amnésie, un coma ou encore une dépression respiratoire. De surcroît, il a été associé à des cas d'abus et de dépendance, ainsi qu'à des incidents de surdosage potentiellement mortels.

C'est pourquoi il a été classé comme substance stupéfiante en France en 1999 (à l'exception des préparations injectables destinées aux usages médicaux qui sont sur la liste I) (2).

Il est depuis vendu illégalement sous forme liquide dans des petites fioles ou sous forme de poudre blanche (voir fig.2) quand il est à l'état de sel de sodium (4-hydroxybutyrate de sodium, oxybate de sodium) ou de potassium. Cette poudre présente une saveur salée et légèrement savonneuse. Le GHB est également connu sous d'autres appellations : *Fantasy*, *gouttes KO*, *ecstasy liquide*, *Oxybate de sodium*, *Gamma OH* ou encore *Salty Water*.

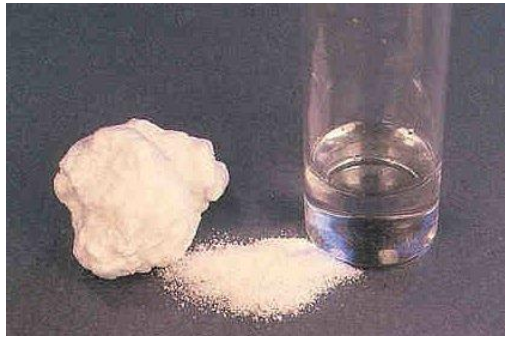


Figure 2 : GHB sous forme de liquide et de poudre (1)

B. Ses dérivés

Depuis la classification du GHB comme substance stupéfiante, d'autres molécules ont fait leur apparition : la gamma-butyrolactone (GBL) et le 1,4-butanediol (1,4-BD). Ces deux substances étant des précurseurs de synthèse du GHB, leur usage récréatif s'est vu intensifié.

Initialement, ce sont des substances chimiques industrielles, peu onéreuses et très utilisées dans l'industrie comme solvants (pour les peintures, l'automobile, les dissolvants de vernis à ongle) ou en tant qu'intermédiaires de synthèse dans la fabrication de polyuréthane, de médicaments, de produits phytosanitaires, de polymères... Elles sont donc facilement accessibles dans le commerce et non-inscrites au registre des stupéfiants.

Cependant, il s'avère que ces molécules sont également rapidement métabolisées en GHB dans l'organisme, en à peine 10 à 20 minutes après ingestion, provoquant les mêmes sensations. Elles offrent ainsi un moyen plus aisé au consommateur de se procurer la drogue tout en contournant la législation.

Au vu de la facilité d'obtention de ces substances qui étaient initialement vendues au grand public pour des usages divers (dissolvants, nettoyeurs automobile) et à de fortes concentrations, la France a décidé d'interdire leur vente au public en tant que matière première ou diluée dans d'autres produits à une concentration supérieure à 10% et à un volume de plus de 100 mL. Cette interdiction est en vigueur depuis le 2 septembre 2011 (3). Ils ne figurent pas sur la liste des substances stupéfiantes ou précurseurs chimiques contrôlés, seulement sur celle des produits surveillés.

1. La gamma-butyrolactone (GBL)

La gamma-butyrolactone (GBL) est un composé chimique largement utilisé comme précurseur dans la synthèse illicite du GHB en raison de sa disponibilité et de sa facilité de conversion. Il se présente sous la forme d'un liquide transparent, incolore, soluble dans l'eau avec une odeur particulière de plastique brûlé. D'un point de vue structurel, c'est une lactone, une classe de composés cycliques qui contiennent un groupe ester (voir fig.3). Cela lui confère un caractère

lipophile responsable d'une absorption plus rapide.

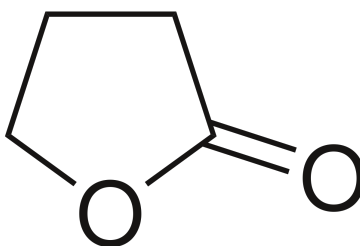


Figure 3 : Formule semi-développée du GBL (1)

Elle est connue sous différentes dénominations : *Blue nitro*, *Midnight blue*, *Alloy cleaner*, *Wheel cleaner*, *Magic stripper*, *Serenity 2* ou encore *Revitalize Plus*.

En tant que précurseur du GHB, la GBL partage de nombreuses caractéristiques pharmacologiques avec cette substance et ses effets sont similaires. Ils incluent dans un premier temps une sensation d'euphorie, une relaxation musculaire, une désinhibition et une augmentation de la libido puis survient dans un second temps une somnolence, une sédation et une amnésie. Sa consommation présente également des risques significatifs pour la santé, identiques à ceux évoqués pour le GHB : une dépression respiratoire, une tolérance, une dépendance ou un risque de coma. La dose ingérée étant difficile à contrôler, la GBL présente un risque de surdosage potentiellement dangereux.

2. Le 1,4-butanediol (1,4-BD)

Comme la GBL, le 1,4-butanediol (1,4-BD) est un précurseur de synthèse du GHB, retrouvé dans des produits capillaires ou comme intermédiaire de synthèse dans des résines et des polyuréthanes. C'est un composé chimique appartenant à la famille des diols. Il est constitué d'une chaîne de butane substituée à chaque extrémité par un groupement hydroxyle (voir fig.4). Il se présente sous la forme d'un liquide visqueux, incolore et presque inodore.

Il possède plusieurs noms de rue : *One Comma Four*, *One Four Bee*, *BDO*, *1,4*.

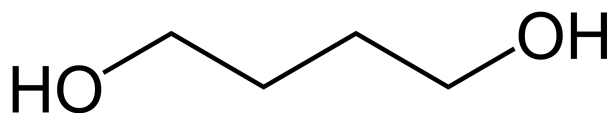


Figure 4 : Formule semi-développée du 1,4-BD (1)

Ses effets pharmacologiques sont similaires à ceux du GHB et de la GBL.

III. Épidémiologie

Le dispositif « Tendances récentes et nouvelles drogues » (TREND) de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) assure, depuis 1999, une veille sur les tendances et les phénomènes émergents en ce qui concerne la consommation des drogues, afin de limiter le temps entre leur survenue et leur prise en compte par les pouvoirs publics. Ce dispositif se focalise sur des populations particulières, qui ont tendance à consommer des produits psychoactifs. Il s'appuie sur des données collectées par le réseau des sites TREND implantés dans différentes villes (Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Paris, Rennes, Toulouse) via des enquêteurs présents sur le terrain associant des médecins, des associations travaillant en milieux festifs ou les services de police. Il permet donc ainsi d'obtenir des informations récentes sur les produits, l'offre, les modes d'usages et les profils des consommateurs (4).

A. La prévalence

L'évaluation épidémiologique de la consommation de GHB n'est pas aisée car, contrairement à ce que l'on pourrait penser, la rareté de sa consommation à l'échelle de l'ensemble de la population limite les enquêtes. Son usage n'est aujourd'hui très peu voire plus mesuré en population générale, il existe donc très peu de données récentes.

En France, l'OFDT indique dans son dernier rapport, datant d'avril 2019, que seul 0,2 % de la population comprise entre 18 et 64 ans aurait répondu avoir déjà consommé du GHB (ou son précurseur) au moins une fois dans leur vie, alors que d'autres produits le sont plus largement comme le cannabis, le poppers ou encore le protoxyde d'azote (5). Cependant, les études actuelles s'accordent pour dire que la prévalence de cette consommation est en augmentation depuis 2005 même si elle reste plus rare que pour d'autres produits (6, 7). Cela s'explique par l'élargissement progressif de cette consommation aux nouvelles générations dans un cadre festif, non rattachée à la communauté gay et sans forcément être associée à un contexte sexuel. Elle est comprise entre 0,5 à 1,4% chez les jeunes de 15 à 17 ans contre 3 à 19 % chez les hommes homosexuels plus âgés. Cette diffusion chez les plus jeunes s'accompagne d'une vague d'hospitalisation et d'une recrudescence des cas de comas (4). Par exemple entre 2014 et 2017, le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance (CEIP-A) de Paris rapport 116 nouveaux cas de prises en charge à la suite d'une surdose menant à un coma, d'une demande de sevrage ou d'un trouble de l'usage après une consommation de GHB/GBL (voir fig. 5) contre seulement 34 cas entre 2009 et 2011. Ceci alerte les autorités sanitaires et explique l'augmentation de la médiatisation sur la prévention et l'usage du GHB ces dernières années.

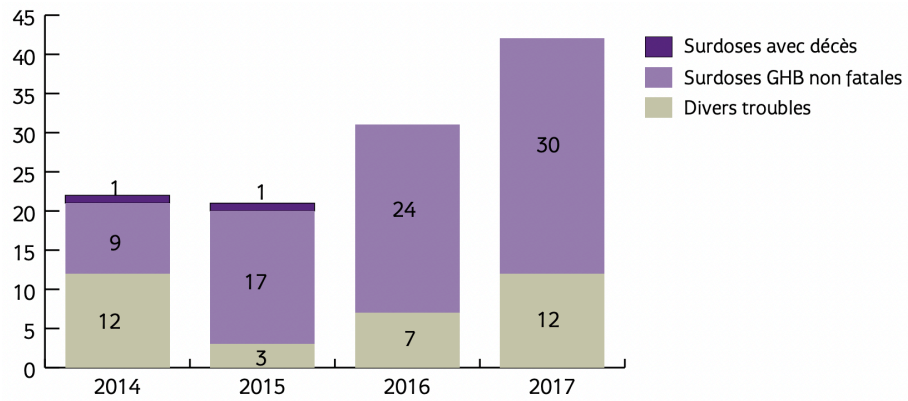


Figure 5 : Évolution des cas de problèmes sanitaires en lien avec le GHB/GBL enregistrés par le CEIP-A de Paris entre 2014 et 2017 (4)

Par la même occasion, son implication dans plusieurs situations de soumissions chimiques et d'agressions sexuelles lui a valu sa large médiatisation en tant que « drogue du viol ». Suite à une enquête nationale sur la soumission chimique réalisée par l'ANSM en 2017, on retrouve 2 cas impliquants le GHB sur 426 cas recensés (8). Les benzodiazépines et apparentés prédominent largement dans les cas rencontrés. Toutefois, ce nombre pourrait être sous-estimé en raison de la difficulté à recueillir des preuves à temps pour pouvoir le détecter dans les fluides corporels.

B. Profils d'utilisateurs

Initialement, l'utilisation observée dans les années 2000 par le dispositif se cantonne à l'espace festif gay, pour une catégorie d'homme ciblée. On voit apparaître sa consommation de façon discrète, principalement dans des milieux de clubbing homosexuel parisien, par des hommes âgés de 27 à 31 ans, appartenant à des catégories socioprofessionnelles plutôt élevées et ayant déjà consommé d'autres drogues auparavant. Entre 2002 et 2005 cette consommation s'étend et s'amplifie à de nombreux espaces festifs gays mais reste encore fermée au public hétérosexuel. Dans ce contexte, les motivations d'usage sont festives mais aussi sexuelles. On voit même apparaître la pratique de chemsex, des soirées privées et restreintes d'échange sexuel à des fins de stimulation du désir sexuel, d'endurance et de performance sexuelle.

Depuis 2015, la consommation de GHB et de GBL semble connaître un second essor avec une diffusion plus large à l'espace festif alternatif comme au cours de festivals électro ou techno (4). La population d'utilisateurs est plus jeune (18 à 25 ans) et mixte. Ils consomment ces drogues dans la recherche d'effets semblables à ceux de la MDMA et de l'alcool (euphorie, intensification des perceptions, empathie, désinhibition) pour un prix bien inférieur. Ils consomment souvent en association d'autres produits comme de l'alcool ou de la cocaïne. Il serait également utilisé pour se détendre et faciliter la redescende d'autres produits stimulants.

Suite à cette diffusion progressive, il est devenu un produit consommé lors de certaines soirées alternatives même si sa présence y reste limitée par rapport à d'autres substances. Cependant une tendance inverse est en train d'apparaître (7). Depuis la vague de piqûres connue en 2021, quelques organisateurs de soirées commencent à interdire la consommation de GBL au cours de leurs événements pour ne pas mettre en péril la soirée. Le G-Hole pouvant entraîner une dépression respiratoire létale, les organisateurs ne souhaitent pas être tenus pour responsables en cas d'accidents graves.

C. Mode d'acquisition et de consommation

La diffusion de l'utilisation du GHB peut également être attribuée à son caractère abordable, et sa disponibilité. En effet, il est facile de s'en procurer de façon illicite dans la rue ou via des marchés noirs sur internet. Cependant, suite à sa classification comme produit stupéfiant en 1999, on voit plutôt une augmentation de l'utilisation de son précurseur, la GBL. Le 1,4-BD est beaucoup moins utilisé car son procédé d'obtention du GHB n'est pas aussi évident qu'à partir de la GBL.

Le principal mode d'acquisition de ces substances est industriel car la GBL (et le 1,4-BD) est initialement contenue dans de nombreux produits chimiques. Il est donc très facile de s'en procurer sur internet voire même dans certains commerces (comme nettoyeur pour jantes) à des prix abordables. Il est vendu comme solvant industriel, sous forme de bidon dans une fourchette de prix comprise entre 40 et 70 euros le litre soit environ 15 centimes la dose de 2 ml. Sachant que cette dose est ensuite revendue une dizaine d'euro, cela en fait un trafic très lucratif (6).

Même si la GBL pure est en train de devenir le moyen de consommation le plus utilisé, on trouve tout de même encore une production de GHB à partir de celle-ci. Cette transformation est réalisée de manière illégale par des réseaux de trafiquants aux seins de laboratoires clandestins. Il est ensuite revendu au marché noir sous forme de liquide ou de poudre.

Le dernier moyen d'acquisition connu est le détournement des spécialités pharmaceutiques contenant ce principe actif : le Xyrem et le Gamma-OH. Ce n'est cependant pas le plus utilisé car ces produits sont classés comme réservés à l'usage hospitalier, leur accès est donc très limité.

En ce qui concerne leur consommation, ces produits étant incolores et presque inodores, ils sont facilement transportés sous forme de liquide par les usagers dans les lieux publics à l'intérieur d'une bouteille d'eau, d'une pipette, d'une seringue ou, plus rarement, dans une fiole de poppers. Le contenu est ensuite déversé dans un liquide acheté sur place qui sert à masquer le goût désagréable. Plus rarement ils peuvent aussi être injectés.

On peut également les retrouver sous la forme d'une poudre blanchâtre contenue dans une fiole ou dans des gélules, diluée et bu avec un liquide.

IV. Synthèse

A. Endogène

Le GHB a été synthétisé en 1960 afin de générer des analogues actifs du neurotransmetteur inhibiteur qu'est le GABA dans le cerveau. Par la suite, il a été découvert qu'il est présent de manière endogène dans le cerveau, en quantité micro-molaire et qu'il est à la fois un précurseur et un produit de dégradation du GABA.

Initialement, le GABA est synthétisé à partir du glutamate par une Glutamate Décarboxylase (GAD). Il est ensuite métabolisé dans le cerveau par une GABA transaminase mitochondriale (GABA-Tm) qui donne, au sein de la mitochondrie, un pool de semialdéhyde succinique (SSA). Cette SSA est ensuite oxydée par une succinique semialdéhyde déshydrogénase (SSADH) en succinate (SA). Cette voie oxydative est la voie majoritaire de dégradation du GABA (98%).

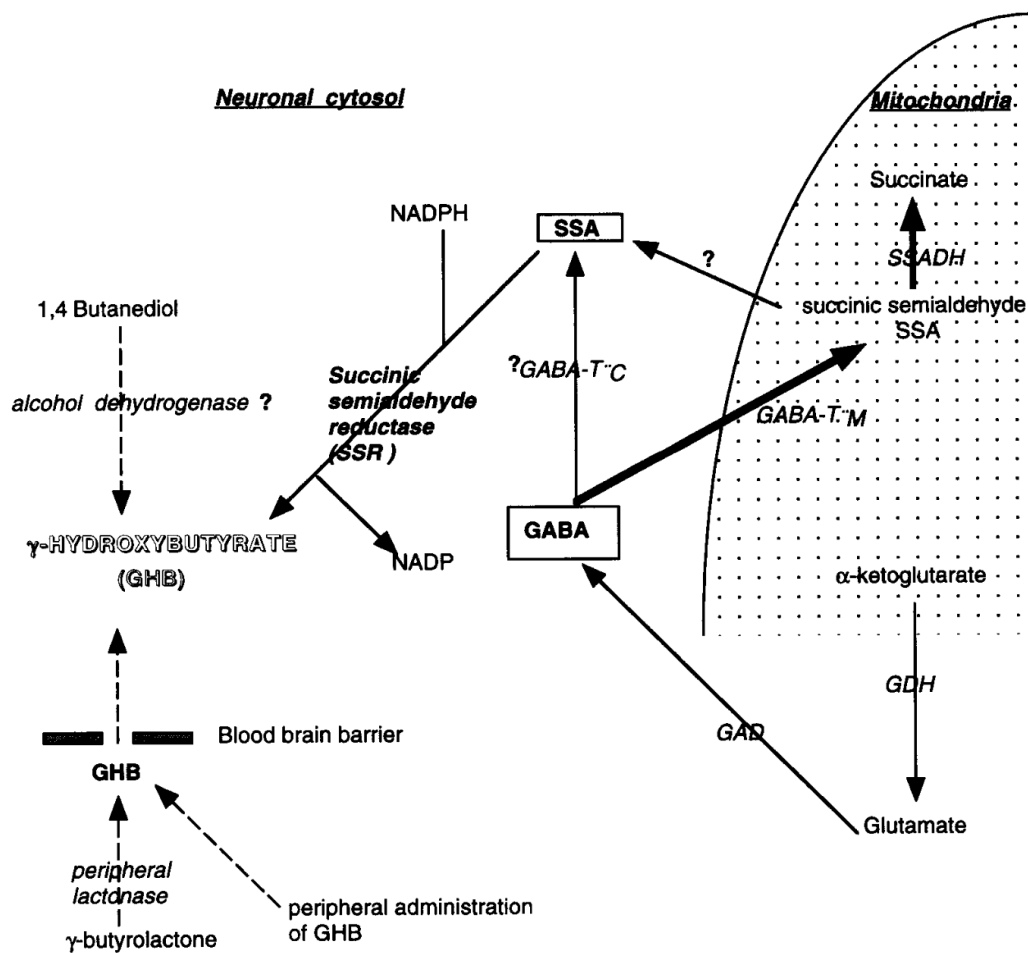


Figure 6 : Biosynthèse endogène du GHB (9)

Il existe également une seconde voie cytosolique de dégradation du GABA minoritairement présente (2%). Elle implique la métabolisation du GABA en SSA cytosolique par une GABA transaminase cytosolique (GABA-Tc). C'est ensuite via la réduction de cette SSA cytosolique

par une succinique semialdéhyde réductase (SSR) qu'un pool de GHB est fabriqué au niveau du cerveau. Cette voie minoritaire de dégradation du GABA représente la voie majoritaire de synthèse du GHB (voir fig.6). Sa concentration ne représenterait que 0,1% de la concentration initiale en GABA (10).

Il est ensuite dégradé ou stocké au niveau des mêmes vésicules présynaptiques que le GABA. Il existe ainsi une co-libération de ces deux neurotransmetteurs (11) par le même transporteur, le VIAAT (Vesicular Inhibitory AminoAcids Transporter).

B. Exogène

L'autre voie de synthèse du GHB est la voie exogène. Elle consiste en l'administration de ses précurseurs, le 1,4-BD et la GBL, responsables d'une forte et rapide augmentation des concentrations neuronales en GHB. *In vivo*, deux voies situées au niveau des tissus périphériques sont identifiées : à partir de la GBL, transformée en GHB par une lactonase et plus rarement, à partir du 1,4-BD transformé en 4-hydroxybutyraldéhyde par une alcool déshydrogénase puis en GHB par une aldéhyde déshydrogénase (voir fig.7).

Une fois formé, le GHB passe la barrière hémato-encéphalique et pénètre dans les cellules du cerveau pour être stocké et cohabiter au même endroit que le GHB naturellement présent (voir fig.6).

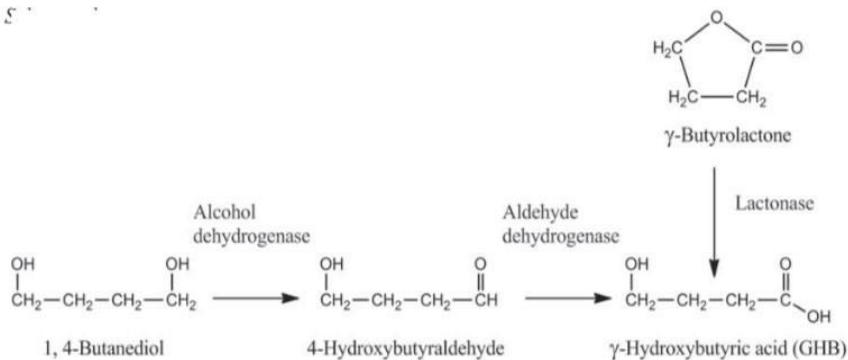


Figure 7 : Biosynthèse exogène du GHB (11)

In vitro, cette synthèse est réalisée par l'hydrolyse alcaline de la GBL, après ajout de soude par exemple (voir fig.8). Ce procédé de fabrication simple majeure le risque de mésusage. Il existe même des kits de fabrication disponibles sur internet.

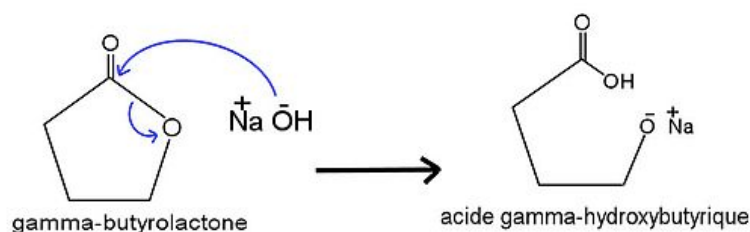


Figure 8 : Hydrolyse de la GBL en GHB (12)

V. Pharmacodynamie

A. Le GABA

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC chez les mammifères, il serait impliqué dans au moins 30 % à 40% des synapses du cerveau, du cervelet et de la moelle épinière. Lorsqu'un influx nerveux arrive au niveau de l'élément pré-synaptique, des vésicules contenant du GABA sont relarguées dans la fente synaptique, le GABA se fixe sur des récepteurs spécifiques situés au niveau de l'élément pré ou post-synaptique et induit un potentiel d'action négatif. C'est ce potentiel d'action qui est responsable de l'inhibition de la neurotransmission et donc de la dépression du SNC.

Il existe trois types de récepteurs spécifiques du GABA impliqués dans cette neurotransmission. Ils sont classés en fonction de leurs différences de structure et de pharmacologie : les récepteurs GABA-A et GABA-C sont des récepteurs ionotropes tandis que le GABA-B est un récepteur métabotrope couplé à une protéine G (13).

Le récepteur GABA-A est dit ionotrope car c'est un canal ionique sélectif des ions Cl⁻. Il existe 19 sous types qui se différencient par leur organisation protéique. Lorsque le GABA se fixe sur ce récepteur, il induit l'ouverture du canal et donc le passage des ions chlorures responsables de l'inhibition du SNC. Ceci explique les effets anxiolytique, amnésiant, myorelaxant, sédatif, hypnotique et anticonvulsivant que l'on peut observer dans certaines classes de médicaments comme les benzodiazépines, les antiépileptiques, les anesthésiants, les neurostéroïdes ou encore avec l'alcool. Ils agissent en se liant sur différents sites du canal GABA-A qui leur sont spécifiques.

Le récepteur GABA-B est un récepteur métabotropique couplé à une protéine G (RCPG). Il en existe deux sous-types, le GABA-B R1 et le GABA-B R2. Ce sont des hétérodimères couplés à une protéine G à sept domaines transmembranaires, la protéine Gi/o inhibitrice. Elle provoque une dépression synaptique et contribue à l'inhibition neuronale. Cette protéine est transductrice de signal : lorsqu'elle est activée, elle va moduler en aval divers systèmes intracellulaires qu'on appelle des seconds messagers.

Lorsque le GABA se fixe sur ce récepteur au niveau pré-synaptique, la protéine G va inhiber l'influx calcique via les canaux calciques voltage-dépendants réduisant ainsi la libération synaptique de divers neurotransmetteurs (14) (noradrénaline, dopamine, glutamate, sérotonine). Au niveau post-synaptique, son activation module l'ouverture des canaux potassiques (GIRK) favorisant une sortie de potassium intracellulaire et donc une hyperpolarisation membranaire. Ceci est également impliqué dans l'effet dépresseur du GABA notamment son effet de relaxation des muscles squelettiques suite à l'inhibition de la transmission du reflexe synaptique au niveau de la moelle épinière. Le baclofène agit également sur ce type de récepteur.

Le récepteur GABA-C est également ionotrope, c'est un sous-type de la famille du GABA-A qui est très peu exprimé au niveau central mais principalement au niveau de la rétine. Il est

biochimiquement, pharmacologiquement et physiologiquement différent du type A. Il est donc insensible aux modulateurs de ce dernier (13).

B. L'action spécifique du GHB

La majorité des études prouvent que le GHB possède toutes les caractéristiques d'un neurotransmetteur. Il est synthétisé et libéré au niveau des neurones et il possède également ses propres récepteurs, les GHBR (9, 15). Ainsi à dose physiologique, il interagit en premier lieu avec ces récepteurs. Cependant le GHB ayant une grande proximité structurale avec le GABA, à dose supra physiologique, il agit également comme agoniste partiel des récepteurs GABA-B par mimétisme d'action.

Les GHBR sont des récepteurs RCPG à sept domaines transmembranaires présents dans l'hippocampe, le striatum et le cortex soit dans des zones différentes des récepteurs du système GABA ergique (16). Ils interagissent avec d'autres systèmes neurobiologiques connus (dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique, opioïde...). De plus, ils sont spécifiques du GHB, en effet, ni le baclofène (agoniste du GABA-B) ni le GABA n'ont été capables de déplacer le GHB radiomarqué de ces sites (15) suggérant ainsi que ces récepteurs n'étaient ni des récepteurs GABA-A ni des GABA-B. Il existerait deux sous-types, l'un sensible à l'antagoniste NCS-382 (seul antagoniste connu capable de bloquer les effets pharmacologiques du GHB) et l'autre insensible au NCS-382. Ils possèdent une affinité mille fois supérieure aux GABA-B. Lorsque le GHB se fixe sur ces récepteurs principalement situés au niveau pré-synaptique, il entraîne une inhibition en cascade des canaux calciques voltage-dépendants soit une inhibition de l'afflux en calcium pré-synaptique et donc une inhibition de la libération de GABA et de glutamate dans le cortex cérébral. A l'inverse, lorsque le neurone est au repos, les canaux calciques ne sont plus inhibés, il y a alors une libération de ces neurotransmetteurs.

Cependant, ces RCPG étant rapidement saturés, dès lors qu'il y a une administration exogène de GHB, que ce soit dans un cadre thérapeutique ou de mésusage, il n'impliquerait plus la stimulation de ses propres récepteurs mais celle des récepteurs GABA-B, responsables de la plupart des effets cliniques constatés.

A dose supra physiologique, au-delà de 20 à 30 mg/kg, le GHB agit sur le système GABA-ergique de manière directe et indirecte. De manière directe par agonisme partiel sur les récepteurs GABA-B pré et post-synaptique. L'activation des récepteurs pré-synaptiques inhibe la libération du GABA et celle des post-synaptiques est responsable d'une hyperpolarisation membranaire par le biais des GIRK et donc une inhibition neuronale (voir fig.9). Il possède une affinité pour ces récepteurs mille fois inférieure au GABA, c'est pourquoi les quantités endogènes ne sont pas suffisantes pour agir sur ces récepteurs. Il agit également de manière indirecte, par son métabolisme qui conduit à la formation de GABA et qui agit à son tour sur les récepteurs GABA-B et GABA-A. Cette double stimulation induit une forte dépression du SNC responsable des nombreux effets observés qui seront détaillés par la suite.

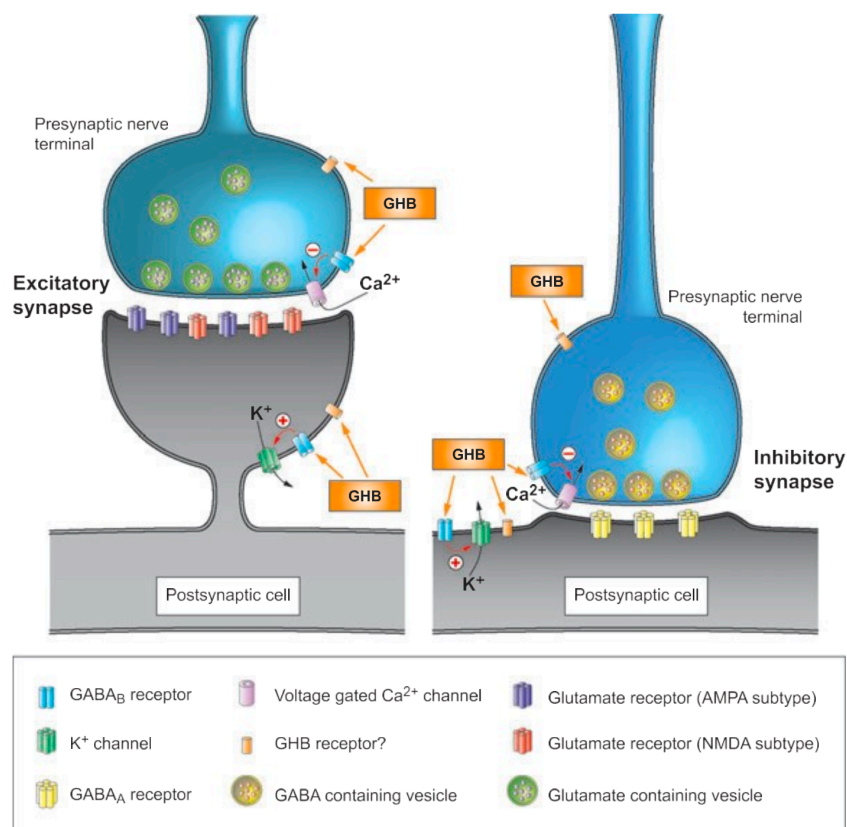


Figure 9 : Action du GHB dans une synapse (17)

Ainsi, le GHB est responsable d'effets complexes et multiples sur le système cortical par le biais d'action pré et post-synaptique via ses propres récepteurs, les GHBR, mais également par son action sur les récepteurs GABA-B du système GABA-ergique (voir tab.1).

	GHBR	GABA _B R	GABA _A R
Description	G-protein-coupled high- and low-affinity GHB-binding component	Coupled to second messenger systems and Ca ²⁺ and K ⁺ channels via G proteins	Heterooligomeric R ligand-gated Cl channels, α-, β1- and γ-subunits, and ρ-subunits of GABA _A R; homooligomeric R with intrinsic Cl channels
High density	Hippocampus (median raphe nucleus and dentate gyrus), grey matter cerebral cortex, NAc	Cerebellum, thalamus followed by hippocampus	Hippocampus and cortex, cerebellum, retina and Xenopus oocytes
GHB effect	High-affinity full agonist	Low-affinity full agonist	Full agonist and with some subtypes; partial agonist
Behaviour effect	Physiological: sleep and memory	Addiction	Sleep, decreased anxiety
Other agonists	NCS-356	Baclofen and CGP-27492	Benzodiazepines, TACA
Antagonist	NCS-382	CGP-35348, phaclofen	Bicuculline, CGP-36742

TACA = Aminocrotonic acid.

Tableau 1 : Récepteurs médiateurs de l'effet du GHB (18)

C. Le système de récompense

Plusieurs études ont montré que l'administration répétée de GHB chez les babouins puis chez l'homme est responsable de dépendance physique. Cela est lié à l'implication des mécanismes de récompense. Le système de récompense, aussi appelé système hédonique, est un système fonctionnel fondamental des mammifères, situé dans le cerveau (19). Il est impliqué dans des sensations agréables suite à des actions ou des interdictions de notre environnement. Pour qu'une espèce assure sa survie, il faut qu'elle assure ses fonctions vitales comme se nourrir, boire, se reproduire, se défendre... Au cours de l'évolution, un circuit qui « récompense » l'exécution de ces fonctions vitales par une sensation agréable s'est mis en place dans notre cerveau. Son rôle s'est ensuite élargi pour nous inciter à répéter les expériences plaisantes au cours de la vie.

On distingue trois phases dans le fonctionnement de ce système de récompense : d'abord, en réponse à un stimulus sensoriel (toucher, vue, faim, soif...) notre cerveau nous pousse à l'action pour satisfaire un besoin, ou un désir. En deuxième lieu, cette action est récompensée par une sensation de plaisir. Enfin un sentiment de satisfaction vient mettre un terme à l'action jusqu'à ce qu'un nouveau signal vienne encore déclencher un désir. Le circuit de la récompense est donc au cœur de notre activité mentale et oriente tous nos comportements. Ce circuit est complexe mais il comporte un maillon central qui joue un rôle fondamental, il s'agit des connexions nerveuses entre deux groupes de neurones. L'un est situé dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et l'autre dans le noyau accumbens. Le messenger chimique qui assure la connexion entre ces neurones est la dopamine. On comprend ainsi que c'est à cet endroit que la plupart des drogues agissent et produisent une dépendance.

L'impact indirect du GHB sur ce système explique la tolérance et la dépendance que l'on peut observer lors de sa consommation régulière. En effet, dans des conditions normales, lorsque ce système n'est pas sollicité, les neurones dopaminergiques de ce circuit sont mis au repos par le contrôle inhibiteur des neurones GABA-ergiques. Cependant, comme décrit précédemment, lors d'une consommation de GHB à faibles doses, cela entraîne une stimulation de ses récepteurs spécifiques, les GHB-R. Ces derniers étant responsables d'une inhibition des récepteurs GABA-B présynaptiques, on voit une diminution de la libération de GABA dans le cortex cérébral. Ce système étant régulé à la baisse, sa capacité à inhiber la libération de la dopamine est réduite. La levée de ce rétrocontrôle négatif induit une augmentation de la concentration en dopamine dans le système de récompense (voir fig.10). Le cerveau associe ainsi la prise de GHB à une sensation de plaisir et de récompense qu'il aura envie de reproduire. Il poussera le consommateur à chercher de nouveau cette sensation de bien-être en reprenant de la drogue. C'est le principe de la dépendance.

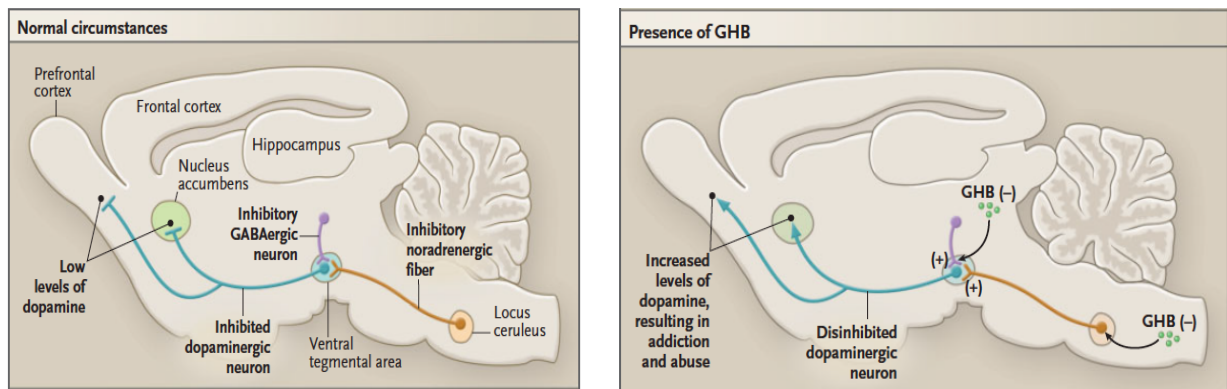


Figure 10 : Schéma de la voie dopaminergique dans le système méso-limbique avec et sans prise de GHB (14)

D. Impact sur d'autres systèmes neuromodulateurs

Les systèmes neuromodulateurs chez l'homme étant interconnectés, l'impact du GHB sur le système dopaminergique et le système GABA-ergique a une influence sur d'autres neurotransmetteurs et d'autres neurohormones. Ces interactions peuvent expliquer, dans une certaine mesure, les effets de l'intoxication et de la dépendance au GHB. Cependant d'autres études sont nécessaires pour élucider complètement les mécanismes moléculaires impliqués dans cette neuromodulation.

1. Le système sérotoninergique

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans le sommeil, l'appétit et l'humeur. Dans ce contexte, il est intéressant de noter que le GHB augmente son renouvellement dans le cerveau. En effet, chez le rat il a été montré qu'à dose pharmacologique, le GHB conduit à une augmentation du renouvellement de la sérotonine dans le striatum et dans les zones mésolimbiques (18). Sa concentration totale n'est cependant pas significativement augmentée. On constate plutôt une augmentation de la concentration de son précurseur, le tryptophane, et de son principal métabolite, le 5-HIAA. Le turn-over de la sérotonine est donc favorisé par le GHB suite à une augmentation de la biodisponibilité de son précurseur. Cela s'ajoute à l'effet de récompense du GHB et à son potentiel de dépendance.

2. Le système cholinergique

Bien que certaines études aient montré que la GBL augmenterait la teneur en acétylcholine dans le cerveau, il a été démontré à l'inverse, que le GHB la diminuerait par l'intermédiaire des récepteurs GABA-B. En réduisant la neurotransmission cholinergique, il participe à la

réduction du stress et à l'altération de la cognition qui pourrait expliquer en partie son effet amnésiant (20).

3. Le système opioïde

Le système opioïde semble être couplé à la pharmacologie du GHB d'une manière qui reste encore à déterminer. En effet, lorsqu'on administre de la naloxone, un antagoniste connu des opioïdes, celle-ci bloquerait les effets centraux du GHB. Par exemple, l'augmentation de la libération en dopamine sous GHB est inhibée par la naloxone chez le rat. Néanmoins, son effet anxiolytique n'est pas inhibé (21).

4. L'hormone de croissance

Le GHB augmente la sécrétion de l'hormone de croissance « *growth hormone* » (GH) chez les humains et les animaux. La quantité de GH sécrétée pendant une même période est systématiquement plus élevée après chaque dose de GHB en comparaison à l'administration d'un placebo (voir fig.11).

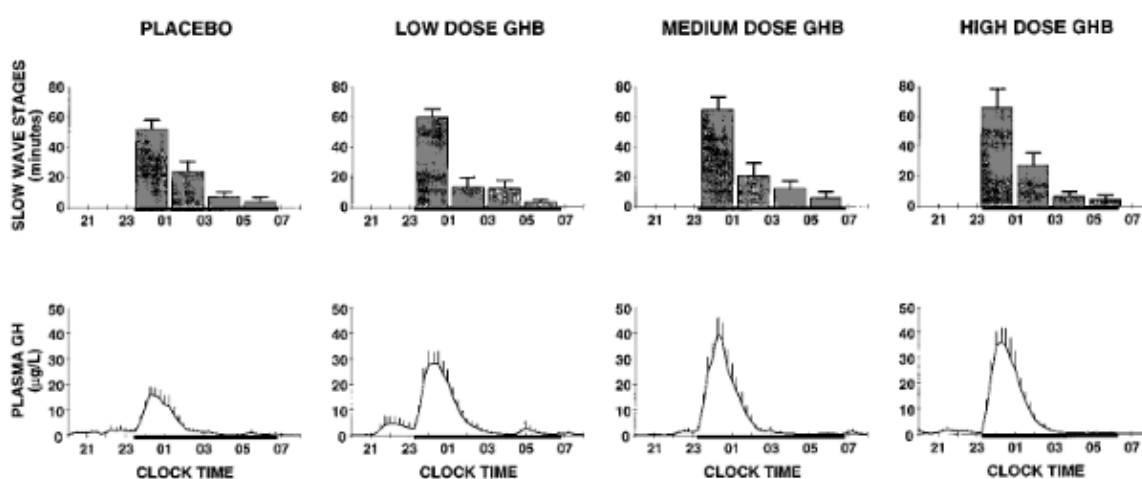


Figure 11 : Concentration plasmatique en GH suite à l'administration de GHB à différentes doses (22)

Même si le mécanisme est encore mal connu, l'hypothèse actuelle qui explique cet effet est une augmentation du sommeil à ondes lentes. En effet, il a été constaté en parallèle une augmentation de cette phase du sommeil pendant laquelle la GH est fortement libérée par l'hypophyse.

5. Les neurostéroïdes

Les neurostéroïdes sont des substances qui exercent des effets anxiolytiques, anticonvulsivants et hypnotiques. Le GHB augmente la synthèse de certains de ces stéroïdes

neuroactifs comme l'allo-pregenanolone (AP) et l'allo-tétrahydrodésocorticostérone (THDOC) (23). Parallèlement, on constate également une augmentation de leurs précurseurs la progestérone et la prégénolone. L'hypothèse évoquée est une désinhibition des neurones de l'hypothalamus surstimulant ainsi l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien.

Cela jouerait un rôle dans la régulation du comportement social et sexuel, sur l'anxiété, le stress, l'agressivité et la dépression.

E. Les effets du GHB et de ses précurseurs

Au début des années 1990, le GHB a été distribué en vente libre aux États-Unis en tant que complément alimentaire. Dû à ses nombreux effets, il était utilisé comme anxiolytique, hypnotique ou encore stimulant musculaire chez les culturistes. Cependant, il s'est vite avéré dangereux et a alors été retiré du marché par la FDA aux États-Unis et devient une substance contrôlée figurant sur la liste I en France.

Ces effets sont dose-dépendants et varient en fonction de la personne qui en consomme. Il existe donc des variations interindividuelles, corrélées à la concentration plasmatique et individualisables en plusieurs phases.

D'après plusieurs études (16, 17, 24, 25, 26) il a été évalué qu'une dose faible (0,5 à 1g) entraîne un état de désinhibition et de relaxation suivit d'une légère phase d'euphorie. Pour une dose moyenne (2 à 3g), on observe une intensification des effets précédents avec en plus, une somnolence marquée. Au-delà de 4g, on se trouve à dose anesthésiante, responsable d'un coma de 3 à 4 heures. Une dose très forte entraîne un coma et une dépression respiratoire importante nécessitant une réanimation et une intubation (voir tableau 2).

Dose ingérée (g)	Effets
0,5 à 1g	Amélioration de l'humeur, relaxation et désinhibition. Léger état ébrié avec légère euphorie. Socialisation et libido augmentée
1,5 à 2,5g	Intensification de la vision colorée et des hallucinations. Sensibilité tactile et libido encore plus augmentée, langue lourde et légère incohérence. Parfois nausées et vomissements.
2,5 à 3g	Nausées, vomissements, vertiges, amnésie, ataxie et somnolence. Myoclonies, bradycardie et hallucinations intenses
3 à 4g	Effet hypnotique
> 4g	Narcole, coma, dépression respiratoire, décès

Tableau 2 : Effets dose-dépendants du GHB (25)

La GBL et le 1,4-BD produisent les mêmes effets que le GHB mais avec environ 30 minutes de décalage, temps nécessaire à métaboliser ces molécules en GHB dans l'organisme. D'après une étude menée chez les babouins (27) on remarque aussi que les mêmes effets interviennent pour des doses plus faibles en raison d'un taux de conversion en GHB plus important.

1. Effets psychotropes

Le GHB agissant comme un neurotransmetteur et un neuromodulateur, sa consommation induit de nombreux effets psychotropes. Pour de faibles doses, on observe une relaxation accompagnée d'un sentiment de bien-être, de puissance et une stimulation psychologique. Cette prise donne l'impression d'être plus ouvert, plus compréhensif et favorise la socialisation par son effet désinhibiteur. Survient ensuite une légère phase d'euphorie et un état d'ébriété, similaire à celui provoqué par l'alcool. Cette phase évolue vers une amnésie associée à une hypotonie, des hallucinations et une somnolence.

Ce sont principalement ces effets qui sont recherchés par les usagers au cours d'évènements récréatifs comme dans les bars, les discothèques, les festivals ou les rave parties (28).

2. Effets somatiques

A plus fortes doses et selon les individus, on peut aussi observer des effets somatiques : des troubles cardiovasculaires comme une hypotension et une bradycardie induite par une vasodilatation périphérique, des troubles respiratoires, des troubles musculaires (mouvements cloniques pseudo-épileptiques) ou encore des nausées, des vomissements et une hypothermie.

3. Effets anabolisants

Son effet sur l'augmentation de la sécrétion en hormone de croissance explique sa popularité en tant que complément alimentaire auprès des culturistes. Ils pensaient que le GHB permettrait de développer leur masse musculaire. Cette réalité reste toutefois controversée car aucune véritable augmentation n'a été prouvée (22).

4. Effets aphrodisiaques

On lui prête également un effet aphrodisiaque. Il permettrait de passer à l'acte plus facilement suite à son effet désinhibiteur et sa stimulation du désir sexuel.

5. Effets sur le métabolisme

Sur le plan biologique on peut constater une acidose respiratoire compensée par une alcalose métabolique. On observe également une hyperglycémie, une hypokaliémie et une hypernatrémie.

VI. Pharmacocinétique

A. Absorption

Après absorption orale de GHB à dose thérapeutique, entre 12,5 à 50 mg/kg chez l'homme, les effets psychotropes apparaissent rapidement, parfois seulement après 15 minutes. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) est atteint en 25 à 45 minutes. D'après plusieurs études (11, 27, 29, 30, 31) et comme on peut le constater sur la figure 12, l'absorption est dose dépendante. C'est-à-dire qu'au-delà d'une dose d'environ 60 mg/kg, on observe un intervalle de temps T_{max} plus long pour atteindre ce pic de concentration plasmatique : il est d'environ 30 min pour les doses les plus faibles (32 mg/kg) de GHB, GBL et 1,4-BD, d'environ 1 heure pour les doses de 100 mg/kg, de 2 heures pour les doses de 180 mg/kg et même de 6 heures pour 320 mg/kg de GHB. A l'inverse, la C_{max} est augmentée en parallèle des doses.

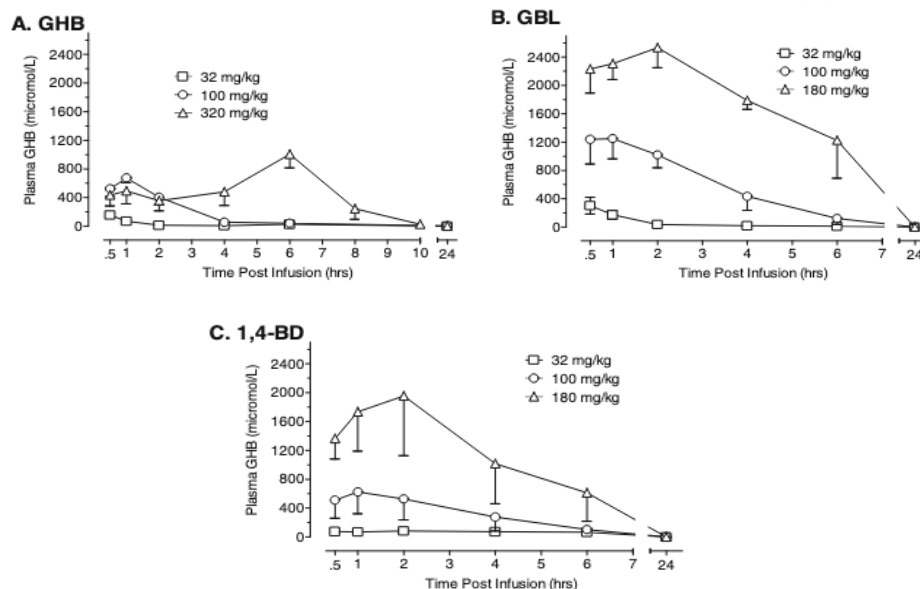


Figure 12 : Concentration plasmatique du GHB après administration de GHB, GBL et 1,4-BD (27)

La biodisponibilité du GHB a été déterminée comme étant de 26% chez l'homme. Cette faible valeur s'expliquerait par un mécanisme de transport saturable à travers la muqueuse intestinale (32). Suite à l'administration de GBL et de 1,4-BD, on observe une augmentation de cette biodisponibilité avec des valeurs de C_{max} plus importantes, notamment avec la GBL.

B. Distribution

La distribution du GHB dans l'organisme est rapide. Elle suit un modèle à deux compartiments et n'est pratiquement pas influencée par le sexe ou l'alimentation (11). Ses effets sont limités à seulement 2 voire 4 heures car sa demi-vie est faible, de 20 à 40 minutes pour des posologies comprises entre 12,5 à 60 mg/kg (31). Selon plusieurs études (27, 28, 30, 31) son volume de distribution (V_d) chez les sujets sains varie de 0,19 à 0,33 L/kg, bien que des valeurs plus

élevées aient également été trouvées (30).

Il traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Ses précurseurs sont des molécules ionisées qui franchissent les barrières avec encore plus de facilité. Elles ont donc une plus grande biodisponibilité par voie orale à des doses identiques.

C. Métabolisme

En ce qui concerne la dégradation du GHB, il existe deux principales voies à tropisme hépatique. Ces voies métabolisent le GHB présent dans l'espace extracellulaire après avoir été relâché par les terminaisons nerveuses ou suite à une administration exogène.

Dans ces deux voies, le GHB est converti en SSA via une GHB deshydrogenase (GHB-DH) NADP dépendante. Par la suite, dans la première voie (majoritaire), le SSA subit une oxydation en acide succinique (SA) via une succinique semialdehyde deshydrogenase (SSA-DH), puis est incorporé dans le cycle de Krebs. Le SA subit ensuite une β -oxydation et produira de l'eau et du dioxyde de carbone (CO_2), éliminés par voie respiratoire. Cela est souvent responsable d'une acidose (voir fig.13).

Dans la seconde voie, le SSA est converti en GABA par une GABA transaminase. Comme évoqué précédemment, le GHB est donc un produit de la dégradation du GABA mais également un précurseur de sa synthèse (voir fig.13). Certaines études (9) laissent penser que ce pool spécifique de GABA, distinct du pool directement synthétisé à partir du glutamate, pourrait posséder des propriétés fonctionnelles spécifiques.

A noter que la GHB-DH étant un lieu de carrefour, elle est la cible de nombreux antiépileptiques. Elle est par exemple inhibée par le valproate, l'éthosuximide ou encore les barbituriques.

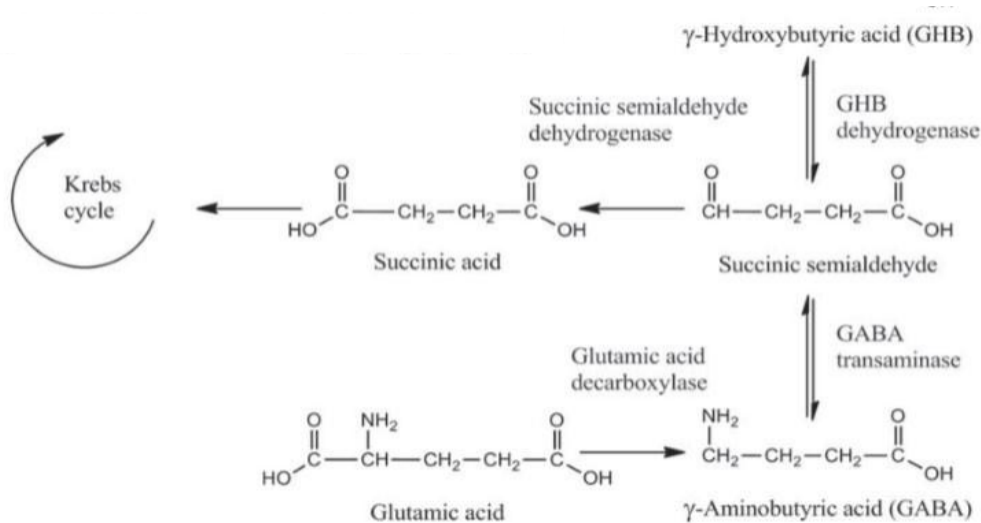


Figure 13 : Métabolisme du GHB (11)

En ce qui concerne la GBL et le 1,4-BD, ils sont très rapidement métabolisés de manière endogène en GHB. En effet, leur demi-vie étant d'environ 1 minute, en à peine 30 minutes, ils sont convertis respectivement par une lactonase et une aldéhyde déshydrogénase. Le GHB ainsi formé traverse la barrière hématoencéphalique et subit le même métabolisme que décrit précédemment.

D. Élimination

Plusieurs études (27, 28, 30, 31) menées chez les animaux et les hommes montrent que la clairance métabolique diminue lorsque les doses en GHB augmentent. Ainsi, comme son absorption, son élimination est dose dépendante. Ce phénomène serait dû à une saturation des voies métaboliques. Sa principale voie d'élimination est celle impliquant la SSA-DH détaillée précédemment (voir fig. 13), bien que d'autres voies puissent être impliquées. Il est donc majoritairement éliminé sous forme de CO₂, par voie respiratoire, après son intégration dans le cycle de Krebs.

Il est également très faiblement éliminé par voie urinaire, sous forme inchangée, à hauteur de 2 à 6%. Cette élimination est très rapide car le pic urinaire est atteint en moins de 4 heures. On n'en détecte donc plus dans les urines au bout de 10 à 12 heures c'est pourquoi il est difficile de prouver sa consommation.

VII. Intérêts thérapeutiques

Grâce à ses effets relaxant, sédatif, hypnotique et anesthésiant, le GHB a été utilisé dans plusieurs indications évoquées précédemment et dont certaines restent encore d'actualité.

A. En anesthésie

A l'origine lors de sa synthèse dans les années 60, le GHB a été initialement utilisé en anesthésie. Cet hypnotique de cinétique lente se distingue par sa très bonne stabilité hémodynamique et respiratoire (33). Cependant, il est responsable de nombreux effets métaboliques secondaires nécessitant une surveillance régulière de l'ionogramme et de l'équilibre acido-basique. Pour cette raison, son utilisation dans ce domaine est devenue très occasionnelle et a été remplacée par d'autres sédatifs d'action plus efficace et aux effets plus prévisibles.

En pratique, il est encore utilisé mais uniquement en co-administration avec d'autres anesthésiants et dans des contextes spéciaux, voire exceptionnels comme des tensions sur les sédatifs traditionnels (le midazolam et le propofol) ou en milieu isolé et conditions dégradées (24). On injecte d'abord par voie intraveineuse (IV) une dose de charge d'environ 2 g entretenue ensuite à 1 g toutes les heures accompagné systématiquement d'un monitoring de la profondeur de l'anesthésie. Son utilisation continue ne doit pas dépasser 72 heures en raison des effets cumulatifs et secondaires qui peuvent être engendrés.

N'entraînant pas de phénomène d'addiction ni de tolérance, dans des conditions d'utilisation de courte durée, il n'est pas nécessaire d'effectuer une décroissance des doses lors de l'arrêt, ni d'anticiper un possible syndrome de sevrage.

B. Traitement de la narcolepsie

La narcolepsie est un trouble neurologique induit par un déficit en neurones orexinergiques impliqués dans le maintien de l'état d'éveil. Même si ce mécanisme n'est pas encore totalement connu, il ferait probablement suite à une réaction auto-immune.

Cette pathologie se caractérise par un sommeil nocturne de durée normale mais de qualité médiocre, une somnolence diurne excessive et des endormissements irrésistibles qui peuvent survenir à tout moment de la journée. Au moment de l'endormissement ou du réveil, les patients peuvent souffrir d'hallucinations et d'une paralysie transitoire. 70% des malades présentent également une cataplexie (chute brutale du tonus musculaire) responsable de chutes et d'accidents (34).

La plupart des traitements narcoleptiques traitent l'hypersomnie diurne grâce à leur action psychostimulante comme les amphétamines ou le méthylphénidate. Cependant, de nombreux patients ne répondent pas à ces traitements et développent une tolérance ou

présentent des effets secondaires. De nouveaux médicaments, comme le GHB, sont alors utilisés pour intervenir sur le sommeil nocturne et contrôler l'hypersomnie diurne.

Plusieurs travaux (35, 36) ont observé que le GHB corrige en partie, les troubles du sommeil chez les narcoleptiques et produit des effets thérapeutiques remarquables. Il est responsable d'un sommeil de meilleure qualité et plus récupérateur en prolongeant les phases 3 et 4 de celui-ci et ce, malgré une légère diminution de sa durée. Cela permet une amélioration de l'hypersomnie diurne et une diminution de la fréquence d'apparition des crises de cataplexies. Pour être efficace au vu de sa faible demi-vie, le GHB doit être administré per os à la dose de 3 à 4,5 g deux fois par jour. Une fois au coucher (23h00) et l'autre au milieu de la nuit (3h00).

Il trouve actuellement son application en France, dans l'Union Européenne et aux États-Unis comme traitement de première intention pour la cataplexie sous la forme du Xyrem® et en association avec d'autres médicaments existants déjà (Modafinil, Méthylphénidate) pour la prise en charge des épisodes d'hypersomnies.

C. Agent de sevrage alcoolique

Lors d'une consommation alcoolique chronique, des mécanismes d'adaptation se mettent en place au niveau du SNC. L'éthanol potentialise l'action du système GABA-ergique et inhibe celle du système glutaminergique. A long terme, cela entraîne une diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs au GABA, et inversement pour ceux du NMDA, c'est le principe de tolérance. Ces changements sont responsables de l'apparition du syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation. Le système GABA-ergique n'étant plus stimulé, on observe une exacerbation des effets du glutamate lorsque celui-ci se retrouve à des concentrations normales. De plus, la potentialisation prolongée du système GABA est à l'origine d'une diminution de la concentration synaptique en dopamine.

Ces phénomènes sont à l'origine des symptômes qui peuvent être observés : agitation, tremblements, sueurs, tachycardie, hallucinations, cauchemars, myoclonie voir délirium tremens. Ils peuvent survenir seulement 2 heures après l'arrêt de la consommation.

Comme vu précédemment, le GHB possède un mécanisme d'action similaire à celui de l'alcool au niveau du système GABA-ergique et permet également d'augmenter transitoirement, les concentrations synaptiques en dopamine (37). Ainsi, plusieurs études suggèrent qu'il pourrait être utilisé dans le traitement de la dépendance alcoolique notamment pour prévenir les symptômes, diminuer l'envie de consommer et favoriser l'abstinence (38, 39). Son utilisation serait plus efficace que celle de la Naltrexone et du Baclofène (37, 40).

Cependant, lors d'utilisations prolongées ou à fortes doses, il peut subvenir des phénomènes de tolérance, dépendance ou syndrome de sevrage à l'arrêt. En y ajoutant son risque évident d'abus et sa faible demi-vie, son utilisation potentielle en thérapeutique pourrait être envisagée uniquement avec un analogue de longue durée d'action. Actuellement, il est

seulement utilisé en Italie dans la spécialité Alcover® à hauteur de 50mg/kg 3 à 4 fois par jour (28, 37).

D. Agent de sevrage aux opiacées

Au cours des études pour l'utilisation du GHB dans l'amélioration du syndrome de sevrage alcoolique, il est apparu qu'il présentait également un intérêt dans le sevrage aux opiacées, notamment l'héroïne et la morphine (38, 39, 41, 42). Ceci peut être expliqué par le fait que les mêmes voies métaboliques sont sollicitées. Il supprimerait nettement les signes et symptômes de sevrage pour des concentrations comprises entre 0,15 et 30 mg/kg sans pour autant démontrer une efficacité supérieure à celle de la Naloxone.

Le nombre d'études réalisées à ce jour est trop faible pour démontrer une réelle efficacité dans cette indication, des études complémentaires restent nécessaires pour qu'il puisse trouver son application en thérapeutique.

VIII. Les formes pharmaceutiques

En France, seules deux formes sont actuellement disponibles. L'une étant injectable, le Gamma-OH[®], et l'autre buvable, le Xyrem[®]. Il existe cependant d'autres spécialités comme l'Alcover[®] en Italie et en Autriche ou le Somsanit[®] en Allemagne pour le traitement du sevrage aux opioïdes et à l'alcool.

A. Le gamma-OH[®] (200 mg/ml)

Le gamma-OH[®] est une préparation injectable sous la forme du sel de sodium du GHB, le 4-hydroxybutyrate de sodium ou oxybate de sodium. Cette spécialité est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses et son usage est exclusivement réservé au milieu hospitalier même si son utilisation est très rare. Il est utilisé en complément de l'anesthésie générale au cours de certaines opérations chirurgicales (dont obstétriques), ou lors de la sédation en neuro-traumatologie (43, 44).



Figure 14 : Ampoule de 10 ml de Gamma-OH[®] (45)

Il se présente sous la forme d'ampoule de 10 ml (en boîte de 6), contenant 2 g d'acide 4-hydroxybutyrique et 420 mg de sodium (voir fig.14).

1. Posologie

En anesthésie, il est utilisé comme adjuvant à hauteur de 60 mg/kg chez l'adulte et à 100 mg/kg chez l'enfant en dose initiale puis à demi-dose toutes les heures pour entretenir la narcose. Il est uniquement co-administré avec un autre hypnotique et un myorelaxant dont il permet de diminuer les doses.

En neuro-traumatologie, on entretient la sédation par injection de 20 à 50 mg/kg par heure.

2. Contre-indications

Il est contre indiqué en cas d'hypertension artérielle sévère, de bradycardie, d'hypokaliémie, d'épilepsie non traitée, d'éclampsie et d'éthylisme.

A noter que malgré son utilisation antérieure au cours d'opération chirurgicale en obstétrique, il est tout de même déconseillé chez la femme enceinte et allaitante, même s'il n'existe

actuellement pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif.

3. Effets indésirables

L'injection de Gamma-OH[®] est responsable de nombreux effets indésirables (ceux du GHB), à l'origine de sa désuétude, notamment au niveau métabolique (hypokaliémie, hypernatrémie), nerveux (myoclonie), cardiovasculaire (bradycardie, hypotension) et gastro-intestinal (nausée, vomissement).

En cas de surdosage, une hypnose profonde et prolongée peut être observée nécessitant une surveillance respiratoire.

4. Interactions médicamenteuses

Plusieurs cas de troubles métaboliques (alcalose, hypokaliémie, hypernatrémie) ont été rapportés suite à l'association avec des tétracyclines.

L'association aux curares est possible, il existe cependant une potentialisation ou une inhibition de leurs effets en fonction de la catégorie associée.

B. Le Xyrem[®] (500mg/ml)

Le Xyrem[®] se trouve également sous la forme du sel du GHB, l'oxybate de sodium. Il se présente sous la forme d'une solution buvable, en flacon de 180 ml. Le packaging comprend 1 seringue graduée et 2 godets doseurs avec des bouchons sécurité enfant. Il est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada et en Europe par *Jazz Pharmaceuticals*, *Valeant Pharmaceuticals International* et *UCB*, respectivement. Il est indiqué dans le traitement de la somnolence diurne excessive et de la cataplexie chez les patients atteints de narcolepsie aux États-Unis, pour le traitement de la narcolepsie chez les adultes présentant une cataplexie ainsi que chez les adolescents et enfants de plus de 7 ans qui sont pharmacorésistants aux autres traitements en Europe et pour le traitement de la cataplexie avec narcolepsie au Canada (46, 47).



Figure 15 : Solution buvable de Xyrem[®] (48)

1. Conditions de délivrance

Cette spécialité est inscrite sur la liste des stupéfiants et suit donc la réglementation spécifique de ces produits. La prescription initiale est réservée à certains médecins spécialistes (neurologues et médecins exerçant dans les centres du sommeil) et se fait uniquement sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours, non renouvelable et à présenter dans les 3 jours pour une délivrance totale. Une nouvelle prescription peut être réalisée par le médecin traitant si l'ordonnance initiale du spécialiste date de moins d'un an. La délivrance se fait exclusivement dans les pharmacies hospitalières, il n'est pas disponible dans les pharmacies de ville.

Pour chaque initiation de traitement, un carnet de suivi est également fourni au patient. Il contient « un journal du patient » qui permet d'assurer le contrôle et le suivi de la distribution du médicament. Il doit être complété par le prescripteur lors de chaque consultation et devra ensuite impérativement être présenté à la pharmacie lors de la première et seconde délivrance de chaque année qui le complétera à son tour (voir annexe n°1). Un nouveau carnet est fourni tous les 3 ans. Il contient également d'autres documents (49) :

- Un formulaire d'initiation de traitement sous forme de check-list destiné au prescripteur
- Une lettre d'information destinée au patient sur les consignes de bon usage
- Une carte d'identification complétée et signée par le médecin prescripteur. Elle est remise au patient qui doit la garder avec lui en permanence. Elle permet de justifier l'utilisation de ce traitement
- Une brochure « Toutes les réponses à vos questions sur l'Oxybate de sodium »
- Des fiches de recueil d'effets indésirables/mésusages
- Une brochure « Qu'est-ce que la narcolepsie ? »

Une fiche qui récapitule toutes ces informations a été réalisée par la pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon, sous la forme d'un flyer unique. Ce support est un bon moyen pour faciliter la compréhension et l'observance du patient à son traitement (voir annexe n°2).

2. Posologie

Chez l'adulte, la dose initiale recommandée est de 4,5 g par jour à fractionner en deux prises soit 2,25 g (4,5 ml) deux fois par jour. La posologie doit être individualisée en fonction de l'efficacité et de la tolérance de chaque patient sans jamais dépasser un maximum de 9 g par jour au risque d'entraîner un surdosage. Cette adaptation posologique doit se faire progressivement, par palier de 1,5 g par jour (soit deux fois 0,75 g). Un minimum de 1 à 2 semaines est recommandé entre chaque augmentation de dose.

Chez l'enfant, le principe d'une dose fractionnée en deux prises est identique mais est basée sur le poids. Elle est uniquement réservée aux enfants et adolescents à partir de 7 ans de plus de 15 kg et suit la répartition suivante (46) :

Poids du patient	Dose journalière totale (fractionné en 2 prises)	Schéma de titration (jusqu'à effet clinique)	Dose journalière maximale recommandée
15-20kg	≤ 1g/jour	≤ 0,5g/jour/semaine	0,2g/kg/jour
20-30kg	≤ 2g/jour	≤ 1g/jour/semaine	
30-45kg	≤ 3g/jour	≤ 1g/jour/semaine	
≥ 45kg	≤ 4,5g/jour	≤ 1,5g/jour/semaine	9g/jour

Tableau 3 : Dose initiale et schéma de titration recommandés pour les patients pédiatriques (46)

Au-delà de 45kg, la dose journalière maximum pédiatrique est identique à celle adulte.

La première dose doit être prise juste avant le coucher, au moins 2 à 3 heures après le repas et la deuxième 2h30 à 4 heures plus tard. La nourriture diminue la quantité de Xyrem® absorbée par l'organisme, c'est pourquoi il est préférable de le prendre à distance d'un repas. Si la première dose a été oubliée, il faut la prendre dès que possible au moment de la constatation de l'oubli et continuer ensuite le traitement comme d'habitude. Si l'oubli concerne la seconde dose, il faudra sauter cette dose jusqu'à la nuit suivante et ne pas en reprendre avant. Il ne faut pas en prendre deux fois pour compenser l'oubli.

3. Préparation

Lors de la première utilisation, il faudra enlever le bouchon équipé d'une sécurité enfant, retirer l'opercule en plastique scellé sur le flacon et insérer l'adaptateur sur le goulot (cette opération n'est à réaliser qu'une seule fois, l'adaptateur reste ensuite sur le flacon pour les utilisations suivantes). Il faut ensuite introduire la pointe de la seringue au centre de l'adaptateur et prélever la dose de Xyrem® en position verticale. Retirer la seringue du flacon et vider son contenu dans un des deux godets doseurs. Ajouter 60 mL d'eau dans le godet, soit environ 4 cuillères à soupe. Comme la deuxième dose est à prendre au cours de la nuit, il est recommandé de préparer simultanément le second godet doseur avant le coucher. Les préparations doivent être utilisées dans les 24 heures. Pour fini, bien refermer les deux godets doseurs à l'aide des bouchons de sécurité enfant fournis et rincer la seringue avec de l'eau. Juste avant d'aller se coucher, il faudra penser à placer la seconde dose près du lit et à programmer un réveil.

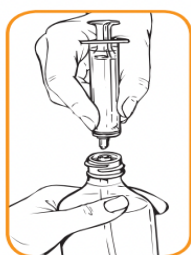


Figure 1



Figure 2



Figure 3



Figure 4

Figure 16 : Illustrations de la préparation des doses de Xyrem® issues de l'ANSM (47)

Comme le Xyrem® contient du sodium, il a un goût plutôt salé. Cependant il doit être dilué uniquement dans de l'eau. Il ne faut pas chercher à masquer le goût en le diluant dans un autre liquide car celui-ci pourrait changer ses propriétés chimiques et donc modifier son mécanisme d'action.

4. Contre-indications

Il est contre indiqué en cas : de consommation d'alcool, d'hypersensibilité, de déficit en succinate-semi-aldéhyde déshydrogenase, de dépression sévère ou si le patient est déjà traité par des substances dépressives du système nerveux telles que les opiacés ou les barbituriques. Des mises en gardes d'utilisations ont également été émises pour les patients souffrant d'insuffisance respiratoire, ceux à risque d'abus et de dépendance ou atteint de troubles neuropsychiatriques.

La prise de XYREM® a des conséquences sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Il est donc contre-indiqué de conduire, d'utiliser des machines, des outils ou de démarrer une activité dangereuse nécessitant une vigilance particulière pendant au moins 6 heures après la prise du traitement.

Enfin, comme le Gamma-OH®, il est déconseillé chez la femme enceinte et allaitante car les données connues sont insuffisantes.

5. Effets indésirables

Les effets indésirables observés sont sensiblement les mêmes que ceux du Gamma-OH® mais avec une fréquence d'apparition plus importante de vertiges et céphalées, de nausées et de troubles du sommeil avec des rêves anormaux. Les effets plus graves mais moins fréquents sont : hypertension artérielle, psychose, dépression respiratoire et convulsions.

6. Interactions médicamenteuses

Toute association à d'autres dépresseurs du SNC notamment l'alcool, les benzodiazépines, certains antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine) et antiépileptiques (valproate de sodium, phénytoïne, éthosuximide) peut provoquer une potentialisation de ses effets centraux. Par exemple, en cas d'association au valproate de sodium, il est recommandé de diminuer la dose journalière totale de 20%.

IX. Toxicité du GHB

Comme abordé précédemment, le GHB et ses précurseurs gagnent en popularité ces dernières années comme drogue festive en alternative ou en association avec d'autres substances. On observe ainsi de plus en plus de cas de surdosages et de mésusages, certains à issue fatale.

A. Toxicité aiguë

Les effets toxiques sont les mêmes pour le GHB et ses précurseurs même s'ils restent dose-dépendants et variables d'un individu à un autre. De plus, ils sont potentialisés par d'autres substances toxiques comme l'alcool, l'ecstasy ou les amphétamines qui sont souvent consommées simultanément (50, 51). Les cas graves surviennent donc le plus souvent en situation de polyconsommation.

Les premiers effets apparaissent très rapidement, en 15 à 20 minutes seulement pour le GHB et en 20 à 40 minutes pour la GBL et le 1-4 BD (27). Cela explique qu'un surdosage peut vite être observé, d'autant plus quand la quantité présente dans les échantillons de rue reste incertaine. Ces effets persistent en général 3 à 4 heures.

1. Doses toxiques du GHB et de ses précurseurs

Plusieurs études ont cherché à déterminer les doses létales 50 (DL 50) de chaque produit, c'est à dire la dose pour laquelle 50% des sujets intoxiqués décèdent.

Pour le GHB, elle est d'environ 1500 mg/kg par voie orale chez le rat. Elle reste difficile à déterminer chez l'homme à cause de sa faible demi-vie et parce qu'il est souvent utilisé en association avec d'autres substances toxiques (50, 51, 52).

La DL50 du 1-4 BD est comprise entre 88 à 300 mg/kg chez l'homme (53). Il existe très peu de données disponibles à ce sujet car les méthodes qui existent pour le détecter dans les fluides corporels sont coûteuses, prennent du temps et dépendent d'une analyse ciblée (il n'est pas détecté par les tests de dépistages standardisés des drogues).

D'après l'INRS (54), celle de la GBL chez le rat est d'environ 1600 mg/kg et chez la souris de 1260 mg/kg. Elle a donc été estimée entre 500 à 1700 mg/kg chez l'animal mais il n'existe actuellement pas de données toxicologiques chez l'homme.

Ainsi, la marge séparant les effets euphorisants des effets indésirables est étroite. On pourra retenir que la dose mortelle a été estimée entre 5 à 15 fois supérieur à la dose procurant une perte de conscience (28, 55).

2. Toxidrome

Comme vu précédemment, le GHB et ses précurseurs possèdent de nombreux effets dépresseurs sur le système nerveux central. Au-delà des effets psychiques recherchés par les usagers au cours d'une consommation volontaire (16), la marge étant étroite, on observe également des effets négatifs (voir tab. 1) dont leur intensité dépend de la dose ingérée.

On commence par voir apparaître une hypotonie, une somnolence, une amnésie, des vertiges et des hallucinations sévères. Les effets somatiques qui ont été détaillé précédemment peuvent également être observé : des troubles cardio-vasculaires (bradycardie, hypotension) pouvant aller jusqu'à voir apparaître des anomalies sur l'ECG (allongement des segments QT et QS, élévation du ST, inversion de l'onde P), des troubles musculaires tels que des myoclonies voire même des crises tonico-cloniques pseudo-épileptiques, des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), une accélération du transit pouvant conduire à une incontinence, une hypersialorrhée et des douleurs abdominales.

Enfin, d'autres troubles divers peuvent apparaître dont le plus souvent une hypothermie et une hypersudation.

3. Overdose (G-Hole) et décès

En cas de polyconsommation et/ou d'intoxication sévère, c'est à dire pour des doses qui dépassent la tolérance individuelle soit environ supérieures à 60 mg/kg, on peut observer une overdose, également appelée G-Hole. Le G-Hole est caractérisé par un coma profond et non réactif qui survient à la suite de l'intensification des symptômes du toxidrome.

C'est une altération progressive, parfois brutale, du tonus musculaire et du niveau de conscience pouvant durer de 1 à 4 heures. L'examen physique révèle généralement une hypotonie généralisée et des réflexes inexistant, des mouvements myocloniques occasionnels et aucune réponse aux stimuli verbaux ou douloureux. Ces patients obtiennent généralement un score de 3 à 5 sur l'échelle de coma de Glasgow (56).

Dans la plupart des cas, la récupération est rapide et sans séquelles notamment si la prise en charge se fait en milieu hospitalier. Elle se termine par un réveil brutal accompagné le plus souvent de nausées et vomissements. Cela s'explique par la faible demi-vie des molécules qui sont rapidement métabolisées et éliminées de l'organisme.

Dans le pire des cas, ce coma peut conduire au décès qui est souvent dû à la dépression respiratoire. Elle est caractérisée par une alternance d'apnée et de tachypnée nommée dyspnée de Cheyne-Stokes qui donne l'impression de chercher l'air désespérément.

B. Toxicité chronique

1. Dépendance

Une dépendance peut survenir suite à la consommation de GHB. C'est également le cas pour d'autres substances (alcool, tabac, héroïne...) ou après avoir effectué certaines actions. Cela s'explique, chez l'homme, par l'effet produit sur son système de récompense dont les mécanismes ont été précédemment décrit.

Il existe deux types de dépendance : la dépendance physique et la dépendance psychologique qui sont deux formes différentes l'une de l'autre. La dépendance physique se traduit dans un premier temps par un besoin irrésistible et incontrôlable de consommer de nouveau la drogue, c'est le craving (14, 55). Lorsque ce besoin est assouvi, il procure un certain plaisir et au contraire, lorsqu'il ne l'est pas, il crée un sentiment de manque qui s'accompagne de symptômes, c'est le syndrome de sevrage. On observe également un phénomène de tolérance. Le consommateur doit augmenter les doses pour ressentir les effets. Cela s'explique par une stimulation prolongée et continue des récepteurs dopaminergiques qui, en contrepartie, se désensibilisent allant même jusqu'à leur propre dégradation. On observe donc une diminution de ce nombre de récepteurs, c'est la *down-regulation*.

Le second type de dépendance est la dépendance psychologique. Elle est liée aux effets procurés par la substance ou le comportement et au contexte qui l'entoure. Elle est influencée par plusieurs facteurs comme la personnalité du consommateur, ses habitudes de vie ou encore son cercle social. Elle est aussi animée par le souvenir du plaisir que procure la substance, cette dépendance peut durer très longtemps voire même toute la vie.

Dans le cas du GHB et de ses précurseurs, la dépendance (que ce soit physique ou psychologique) apparaît uniquement lorsque la prise est chronique et à forte doses. Elle a été estimée chez l'homme à hauteur d'une consommation de 3 à 6 fois par jour, pour une dose comprise entre 32 à 67,2 g à des intervalles de 45 min à 2,5 heures (18). Ils n'entraînent pas de dépendance chez les consommateurs occasionnels.

2. Syndrome de sevrage

Le GHB étant un puissant dépresseur du système nerveux, l'arrêt de sa consommation entraîne un effet rebond. On observe une stimulation exacerbée du système sympathique à l'origine des symptômes de sevrage. Ils apparaissent généralement 4 à 7 heures après la dernière prise de GHB ou de 1,4 BD et jusqu'à 72 heures après la dernière prise de GBL.

Ils sont identiques pour le GHB et ses précurseurs et ressemblent beaucoup à ceux du syndrome de sevrage aux benzodiazépines et à l'alcool. Le plus souvent, il s'agit de tremblements, de tachycardie, d'insomnie, d'anxiété et d'une hypertension artérielle. On retrouve aussi des sueurs profuses, une agitation, des délires paranoïaques, des convulsions et des hallucinations auditives et/ou visuelles. Dans le pire des cas, on peut observer des

complications graves tels qu'un syndrome confusionnel, un delirium ou encore une rhabdomyolyse.

3. Neuro-toxicité

D'après plusieurs études (57, 58), la prise chronique de GHB est à l'origine de la destruction des cellules neuronales qui sont progressivement remplacées par des cellules gliales. Cela induit des dommages dans certaines régions du cerveau qui pourraient expliquer les troubles parfois observés chez certains consommateurs chroniques ou les personnes atteintes de gamma-hydroxybutyrique acidurie comme l'insomnie, les hallucinations, les troubles du comportement, l'anxiété, l'irritabilité, la fluctuation de l'humeur ou encore l'agressivité (59).

X. Les traitements

A. Prise en charge de l'intoxication aiguë

Il n'existe actuellement pas d'antidote pour la prise en charge de l'intoxication au GHB. La stratégie adoptée dans les services d'urgence pour traiter les patients suspectés d'avoir ingéré du GHB consiste essentiellement en une méthode de soutien. On surveille les signes vitaux tels que le niveau de conscience avec l'échelle de Glasgow, la fréquence respiratoire, l'oxymétrie de pouls, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la température, les électrolytes et les gaz du sang. Dans les cas les plus graves, on aura recours à l'intubation pour maintenir les voies respiratoires des patients et prévenir l'hypoxie. On s'assure également que les voies respiratoires soient bien dégagées en cas de vomissements, ce qui est assez fréquent (28).

Des benzodiazépines (diazépam) ou du phénobarbital peuvent être utilisés pour traiter l'excitation et les crises convulsives. Même s'il existe peu de situations où cela se présente, l'atropine peut être utilisée en cas de bradycardie et d'hypotension. Dans la prise en charge de l'hypothermie, on utilise des stratégies standard de maintien de la température et, dans les cas graves, des techniques de réchauffement.

A noter que les antagonistes des benzodiazépines et des opioïdes (par exemple, le flumazénil et la naloxone), ou les parasymphomimétiques (la physostigmine) n'ont démontré aucune efficacité dans la prise en charge de ce surdosage (60). Ils peuvent tout de même être utilisés en cas d'intoxication concomitante au GHB et à l'alcool, aux benzodiazépines ou aux opioïdes ce qui arrive dans de nombreux cas, environ deux tiers à trois quart des patients admis à l'hôpital.

Concernant les techniques d'élimination et d'épuration, le charbon actif a démontré une faible efficacité compte tenu de la rapide absorption sanguine du GHB. Il en est de même pour l'hémodialyse et l'hémoperfusion étant donné sa clairance rénale élevée.

B. Prise en charge du syndrome de sevrage

La prise en charge de ce syndrome est, là aussi, non spécifique. Elle consiste en une thérapie symptomatique et de soutien (51). Les recommandations actuelles préconisent une hospitalisation dans un établissement de santé (hospitalier ou psychiatrique) et une détoxification par l'administration à fortes doses d'une benzodiazépine (61) afin de traiter l'agressivité et l'agitation. Pour le traitement du sevrage sévère, des doses quotidiennes élevées, allant jusqu'à 300 mg de diazépam ou 130 à 200 mg de lorazépam peuvent être nécessaires pendant 1 à 7 jours selon la gravité des symptômes.

Lorsque l'administration d'une benzodiazépine seule n'est pas efficace une co-médication, incluant l'utilisation d'anticonvulsivants tels que les barbituriques, ou le baclofène, un agoniste des récepteurs GABA-B, peut être instaurée.

En cas d'hallucinations qui ne répondent pas aux autres traitements, un antipsychotique, tel que l'olanzapine, peut également être indiqué.

XI. Les mésusages

A. Utilisation récréative

Le GHB est devenu une « drogue de fête » courante dans le milieu des discothèques, des festives et des soirées clandestines, des « rave parties » (62, 63). Même s'il a d'abord été consommé dans les milieux de clubbing homosexuel et dans les soirées électro, il existe ces dernières années une large diffusion à tous les milieux festifs vers un public plus jeune. Il est souvent vendu dans des petites bouteilles en verre ou en plastique transparentes pour une dizaine d'euros. L'émergence de cette utilisation s'explique par les effets qu'il procure aux utilisateurs. Pour l'ingestion de petites quantités (environ 1g), il induit une légère euphorie, diminue l'anxiété, favorise la sociabilité, désinhibe et augmente la libido tout en restant alerte et éveillé. Si la quantité ingérée ne dépasse pas celle provoquant une sédation, les consommateurs récupèrent rapidement et les effets cliniques disparaissent en 24 à 48 heures. Les effets recherchés sont donc comparables à ceux procurés par l'ecstasy ou l'alcool avec l'absence de redescence ou de « gueule de bois » le lendemain et pour un moindre coût.

Certains consommateurs l'utilisent également pour améliorer les effets négatifs d'autres drogues psychostimulantes telles que la cocaïne, l'ecstasy ou les métamphétamines car il permet d'éviter le phénomène de redescence parfois brutal.

B. Anabolisant

Dans les années 90, on pouvait trouver du GHB en vente libre dans les magasins de produits diététiques et les salles de musculation sous la forme de compléments alimentaires en granules ou en capsules. Ils ont été commercialisés sous différents noms : *REMForce*, *Firewater*, *GH Revitaliseur*, *Dynamiser* etc. Ils sont vite devenus populaires car les vendeurs prétendaient que ces produits étaient capables de stimuler la croissance musculaire et diminuer la graisse corporelle. Cela a rendu leur utilisation attrayante auprès des bodybailleurs et des personnes voulant perdre du poids. Cependant, il n'existe actuellement aucune preuve que l'élévation à court terme de la concentration en hormone de croissance (GH) est bien responsable d'une augmentation de la masse musculaire. Ils ont ensuite été retirés de la vente libre car ils étaient responsables de trop nombreux effets indésirables. Cette idée de produit anabolisant persiste tout de même toujours au sein de la communauté des culturistes et explique l'un de ses mésusages actuels après son utilisation récréative.

C. Hypnotique

Conformément à ses effets sédatifs, le GHB est également utilisé de manière détournée comme somnifère. En comparaison aux autres hypnotiques classiques et aux benzodiazépines, il induit un sommeil réparateur, semblable au sommeil physiologique. Cet effet s'explique par sa capacité à augmenter les stades 3 et 4 du sommeil lent et à augmenter

le sommeil paradoxal. Ainsi, de plus en plus de consommateurs l'utilisent à leur domicile à faibles doses (0,5g) pour favoriser le sommeil ou ses effets anxiolytiques et relaxants.

D. Soumission chimique

La soumission chimique consiste en l'administration d'une substance psychoactive à l'insu d'une personne pour affaiblir sa résistance à des fins délictueuses ou criminelles comme par exemple pour exploiter ses biens (vols) ou son corps (viols) sans son consentement et sans qu'elle en ait le moindre souvenir par la suite. Les criminels ont tendance à utiliser des substances telles que le GHB et ses précurseurs pour faciliter la réalisation de leurs délits. En effet, ce sont des liquides incolores, transparents et presque entièrement dépourvus de goût qui peuvent donc facilement être mélangés à des boissons pour être administrés à des victimes sans méfiance et sans qu'elles ne s'en rendent compte. Cette facilité d'administration associée à leurs propriétés amnésiante, hypnotique et sédative leur confère les caractéristiques idéales d'agents de soumission chimique. De plus, leur demi-vie étant très courte, leur détection toxicologique est limitée à quelques heures. Or les victimes d'agressions ne portent généralement plainte qu'après un délai de plusieurs heures voire plusieurs jours. Ainsi les buts de la soumission chimique sont généralement les agressions sexuelles et le vol.

1. Abus sexuels et vols

Cette triste réalité connue depuis les années 80 réapparaît au grand jour en octobre 2021 avec la création d'une page Instagram « #Balance ton bar » (64). La création de ce mouvement s'inspire de « #Balance ton folklore » créé par des étudiantes en Belgique peu de temps avant. Il a pour but de partager le récit d'agressions sexuelles subies par des jeunes femmes après avoir ingéré des drogues à leur insu dans des bars et des discothèques. En quelques semaines, l'écho de ce hashtag se propage à la France, l'Angleterre et le Québec. Les témoignages des victimes se multiplient sur les réseaux sociaux révélant les agressions dont elles ont été victimes. Le sujet des drogues du viol connaît donc un regain d'intérêt et de nouvelles enquêtes sont ouvertes en France suite au dépôt de plaintes de plusieurs jeunes femmes pour avoir subi l'administration de substance par piqûre ou ajouté à une boisson alcoolisée à leur insu en discothèques ou au cours d'événements festifs.

Dès lors, l'intoxication aiguë facilite l'agression (64). Les femmes sont le plus souvent victimes d'agression sexuelle et les hommes victimes de vol. Plus rarement, les faits peuvent également se dérouler au domicile de la victime ou de l'agresseur lorsque ce dernier, après avoir entretenu une relation virtuelle sur Internet propose un premier rendez-vous. Ce type de viol est connu sous l'appellation « *date rape* » en anglais.

2. L'Affaire des piqûres

Aux alentours de mars 2022, une nouvelle affaire qui impliquerait plus ou moins le GHB explose, le cas des piqûres en discothèques, concerts et festivals. Une vague de piqûre « sauvage » fait son apparition (65). En effet, plusieurs victimes ont porté plainte (environ 800

en France) (66) pour avoir été piquées par une seringue et parfois droguées au cours d'évènements festifs. Cependant de nombreuses victimes n'auraient ressenti que la sensation de piqûre et auraient seulement vu apparaître ensuite des bleus, des points rouges ou des rougeurs sur différentes parties de leur corps sans pour autant avoir présenté d'autres symptômes. Quelques rares victimes disent avoir ressenti des effets plus graves comme des malaises, des vertiges, des vomissements, des troubles de la mémoire, ou même une paralysie d'une partie du corps. Ce qui reste étonnant, c'est que les motivations des piqueurs ainsi que le contenu des seringues est souvent inconnu, du GHB a été détecté seulement dans quelques rares cas. De plus, les victimes n'ont généralement pas subi de violences quelconques ni de vol.

Étant donné que le GHB ne reste que quelques heures dans le sang et les urines, si la détection n'est pas réalisée rapidement après l'agression, cela peut expliquer le fait qu'il ne soit pas retrouvé. Cet argument reste tout de même à vérifier par d'autres analyses et la substance présente dans les seringues encore à confirmer.

E. Usage sexuel

Le GHB est également utilisé comme aphrodisiaque notamment dans les milieux gay même s'il commence à se propager aussi chez les hétérosexuels. En effet plusieurs consommateurs disent ressentir une augmentation de leur libido et une meilleure activité sexuelle. Cela s'explique principalement par la désinhibition qui facilite le passage à l'acte mais également par une amplification du sens du toucher, une meilleure capacité érectile et une intensification de l'orgasme. Il est donc consommé comme stimulant sexuel principalement dans des situations de « drague » et dans des lieux d'échanges sexuels comme les chemsex ou les clubs échangistes afin d'augmenter le désir sexuel, l'endurance et la performance.

F. Prise de risque

La désinhibition associée à l'euphorie peut conduire les consommateurs à prendre des risques car ils se sentent invulnérables. Par exemple, quelques cas de conduite associée à la prise de GHB ont été rapportés. Avec la confusion, la somnolence et la diminution des réflexes, le risque d'accident de la route est important. De même, les rapports sexuels sont facilités et ceux à risques d'avantage. Cela expose les usagers à des contaminations d'infections sexuellement transmissibles comme le VIH.

XII. Analyse toxicologique

Le dépistage du GHB est compliqué du fait de sa disparition rapide de l'organisme et de sa présence naturelle dans le corps humain. Après sa prise, il reste présent dans le sang et les urines pendant moins de douze heures. Au-delà de ce délai, le taux retombe à une valeur qui correspond à la présence normale du GHB dans l'organisme. C'est pourquoi si un test n'est pas réalisé dans les heures qui suivent la prise, il y a une forte probabilité pour que la substance ne soit plus détectable. Il est dépistable dans le sang ou dans les urines par certains laboratoires d'analyses spécialisés. Si le délai est dépassé, il est possible de se tourner vers des instituts médico-légaux spécialisés en toxicologie afin d'analyser des mèches de cheveux, qui gardent des traces pendant 6 à 8 semaines. Les tests capillaires permettent de dater la prise de GHB à 10 jours près. Néanmoins, ces tests sont extrêmement onéreux et leur montant peut parfois s'élever jusqu'à 4000 euros. En cas d'agression, porter plainte permet dans certains cas la prise en charge de ces frais médicaux (67).

Ainsi le dosage du GHB en lui-même ne pose à priori pas de problème, il existe même de nombreuses méthodes pour le détecter. La difficulté concerne plutôt son délai de détection et l'interprétation des résultats du fait de sa présence naturelle dans l'organisme et que ce soit un métabolite de la GBL et du 1,4-BD. Il est donc justifié d'établir des protocoles de prélèvement et d'analyse stricts en concertation avec les services d'urgence afin d'optimiser les résultats. D'excellentes recommandations pour les analyses toxicologiques ont été publiées par un groupe de travail de l'Académie Américaine des Sciences Judiciaires (AAFS) (voir annexe n°3, 8).

A. Les valeurs de référence

Comme le GHB est une molécule endogène, la seule présence de cette substance dans l'organisme n'est pas une indication de sa consommation. Afin de pouvoir confirmer cette prise, volontaire ou involontaire, il est nécessaire de déterminer une valeur seuil de concentration qui se situe au-dessus des valeurs physiologiques déterminées dans la population générale, non consommatrice de GHB.

1. Seuils de positivité chez le sujet vivant

Plusieurs études ont cherché à déterminer ces valeurs physiologiques (50, 52, 68). Après plusieurs tests réalisés sur des sujets vivants, il est généralement admis que ces valeurs sont inférieures à 3 mg/l dans l'urine et à 6 mg/l dans le sérum chez des adultes n'ayant pas consommé de GHB. Il a donc été proposé de prendre comme seuils d'interprétation pour déterminer l'origine exogène du GHB 5 mg/L dans le sang et 10 mg/L dans l'urine. Cependant il n'y aurait pas de consensus général de ces valeurs car elles peuvent varier d'une personne à une autre.

D'autres matrices biologiques ont donc été testés afin d'apporter une éventuelle discrimination à ces résultats comme la salive, la sueur ou les cheveux (69). La concentration physiologique retrouvée dans la salive est inférieure à 2 mg/l et ne permet pas d'augmenter la fenêtre de détection par rapport au sang. Dans la sueur, elle a été dosée par l'analyse de patchs de cellulose. A l'état physiologique, la concentration en GHB dans la sueur est inférieure à 300 ng/patch/24h contre 539 à 649 ng/patch/12h lors d'une consommation exogène. Ce dosage pourrait donc apporter des informations complémentaires à l'analyse et ce, jusqu'à 12 heures après. Enfin, les cheveux sont également un élément discriminant avec un seuil de positivité de 2 ng/mg et permettant d'établir un calendrier historique.

2. Seuils de positivité chez le sujet décédé

Dans cette situation, plusieurs études ont montré que les concentrations endogènes de GHB dans le sang sont largement plus élevées chez le sujet décédé que chez le sujet vivant pour plusieurs raisons (70, 71, 72, 73). La première étant que le catabolisme du GHB se fait grâce au cycle de Krebs, une diminution de l'activité de ce cycle induit donc une augmentation des concentrations *post mortem*. S'ajoute à cela les conditions de conservation du corps et des échantillons. Si ces conditions ne sont pas optimales, les processus de putréfaction peuvent être accélérés et ainsi être responsables d'une altération plus rapide des mécanismes du catabolisme.

La concentration sanguine s'avère donc difficile à interpréter et un dosage urinaire est préféré. Dans certains cas, un prélèvement et une analyse de l'humeur vitrée sont aussi réalisés car il n'y a pas de formation de GHB endogène *post mortem* dans ce milieu (73).

Ainsi, chez le sujet décédé, la conclusion pourrait se faire à partir des seuils suivants mais uniquement si les analyses ont été faites sur l'ensemble des prélèvements : la concentration sanguine est supérieure à 50 mg/l, la concentration urinaire supérieure à 10 mg/l, la concentration dans les cheveux supérieure à 2 ng/mg et une présence de GHB dans l'humeur vitrée à hauteur d'environ 50 mg/l.

B. Les prélèvements

Idéalement, toute analyse toxicologique doit s'appuyer sur trois principaux prélèvements réalisés de façon systématique (74) :

- Un prélèvement sanguin : réalisé exclusivement sur de l'EDTA (pour éviter la formation *in vitro* de GHB) dans 3 tubes de 10 ml (2 pour l'analyse, 1 pour la contre-expertise éventuelle)
- Un prélèvement urinaire : réalisé dans 2 tubes secs stériles (type ECBU) de 30 ml (1 pour l'analyse et 1 pour la contre-expertise éventuelle)

- Un prélèvement de cheveux : 4 mèches (3 pour l'analyse et 1 pour la contre-expertise éventuelle) coupées à ras du cuir chevelu dans le sens racine-pointe de diamètre environ égale à celui d'un crayon à papier. Il est impératif de prélever les cheveux 3 à 5 semaines après les faits, en plusieurs fois afin de pouvoir constater les variations de concentrations en GHB.

Les autres prélèvements (salive, sueur) ne sont pas réalisés de façon systématique, ils sont uniquement utilisés dans le but de compléter l'analyse.

En ce qui concerne leur conservation, il faut impérativement que le sang et les urines soient conservés à froid, à environ -20°C. Il a été démontré que le froid permet de limiter l'augmentation de la concentration en GHB dans les échantillons au cours de leur conservation (75). Les cheveux sont à conserver à température ambiante et au sec. L'analyse doit être effectuée sans délai et dans le cas contraire, les échantillons seront congelés.

Dans le cadre d'une affaire judiciaire, les échantillons doivent être conservés jusqu'à la fin de la procédure, sinon ils sont détruits au bout d'un an.

C. Les méthodes analytiques

Lors d'une analyse toxicologique et notamment dans le cadre d'une soumission chimique, l'information *a priori* concernant la ou les substances ingérées est généralement très incomplète. Il convient donc d'utiliser une succession de procédures analytiques pouvant différer par le mode de préparation des échantillons ainsi que par les techniques instrumentales mises en place. Ces méthodes complémentaires servent à apporter des preuves concordantes permettant de confirmer ou d'infirmer la présence de la substance.

Pour déterminer une consommation en GHB, les dépistages par immunochimie sont à proscrire. En effet, les tests de dépistage actuellement présents sur le marché n'incluent pas de réactifs capables de le détecter, ils sont pour l'instant seulement capables de détecter une intoxication aux benzodiazépines ou aux opioïdes. On privilégie donc l'utilisation de techniques séparatives et de détections sensibles et spécifiques.

1. Analyse chromatographique en phase gazeuse

De nombreuses méthodes de chromatographie existent pour déterminer la présence de GHB dans le sang, l'urine et l'humeur vitrée. Ces méthodes ont un principe de base en commun, la dérivation du GHB couplé à la même méthode séparative, la chromatographie en phase gazeuse (GC). Les facteurs qui diffèrent entre ces méthodes sont principalement le choix de l'étalon interne et la méthode de détection (par ionisation de flamme (FID) ou par spectrométrie de masse (SM)) qui est couplée à la GC.

La méthode d'analyse se décline en trois grandes étapes : la préparation de l'échantillon comprenant l'extraction et la dérivation, l'analyse par chromatographie en phase gazeuse

qu'on choisira ici, couplée avec un spectromètre de masse (GC-MS) car c'est la plus utilisée et le traitement des résultats (75).

La préparation :

Le standard interne (SI) est du GHB-D6 deutéré. Une substance deutérée est une substance où les atomes d'hydrogène ont été remplacés par un atome de Deutérium. Il permet de contrôler le bon fonctionnement de l'extraction et d'aplanir les différences lors de la préparation des tubes pour l'analyse (75). Le rapport aire du GHB/aire du SI est calculé et utilisé pour la droite de calibration.

Le but de l'extraction est de récupérer seulement les substances à analyser. Pour se faire, on mélange à notre échantillon un solvant, de l'acétonitrile (73). On centrifuge le mélange ce qui permet le passage des substances dans le solvant qu'on prélève ensuite et qu'on évapore. Il ne reste plus qu'un résidu sec contenant le GHB et le GHB-D6.

La dérivation permet de stabiliser la molécule avant de l'injecter dans le GC-MS et d'augmenter sa spécificité lors de la détection car elle augmente son poids moléculaire. Les fragments obtenus après passage dans le spectromètre de masse auront donc une masse plus élevée et seront donc plus spécifiques (plus la masse est petite plus elle se rapproche du bruit de fond). Cela se fait par l'ajout d'un agent de dérivation au mélange, sur la figure 17, le BSTFA, qui vient ajouter un groupe silyl, aussi appelé TMS, à chaque extrémité de la molécule de GHB à la place des atomes d'hydrogène.

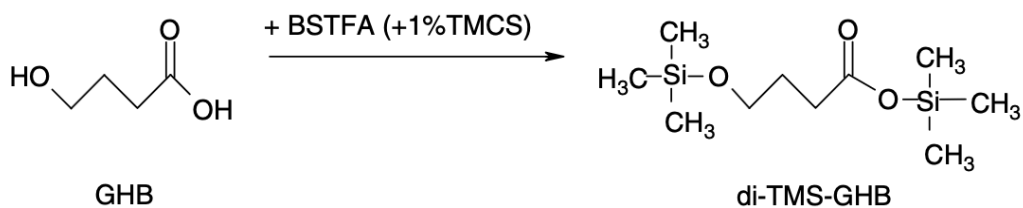


Figure 17 : Principe de dérivation (50)

L'analyse :

La chromatographie est une méthode de séparation et de quantification de composés présents dans une phase homogène ici gazeuse (GC). On injecte donc au préalable le mélange GHB/GHB-D6 dans un liner (tube en verre) où il est vaporisé puis passe dans la colonne capillaire. Les molécules migrent dans la colonne et se déplacent entre deux phases dont l'une est dite stationnaire (fixe), emprisonnée dans la colonne et l'autre mobile qui se déplace grâce au vecteur (ici le gaz qui est de l'hélium) en entraînant les substances (69, 71, 72, 75). Les composés se séparent selon leur taille et leur affinité avec la phase fixe.

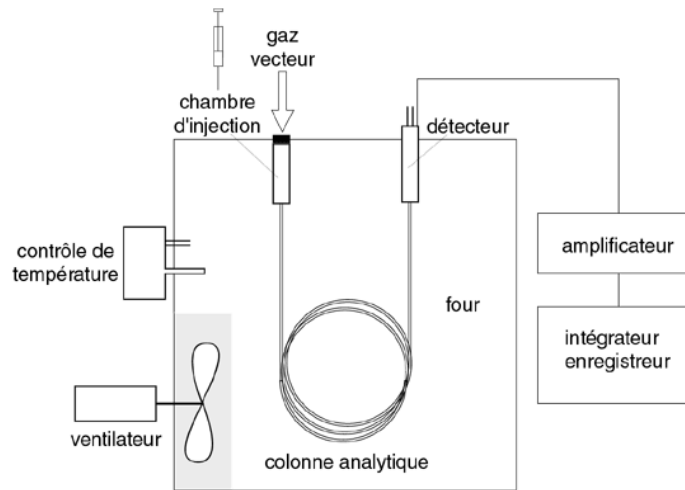


Figure 18 : Schéma d'une chromatographie en phase gazeuse (76)

La détection :

Les molécules passent ensuite par un détecteur, ici le spectromètre de masse. Elles sont bombardées par des électrons qui entraînent leur fragmentation. Les fragments migrent et sont séparés selon leurs charges par passage entre 4 électrodes (quadripôle). Chaque fragment arrive à l'amplificateur qui multiplie leur signal. Ce signal est transformé en un spectre de masse comme sur la figure 19.

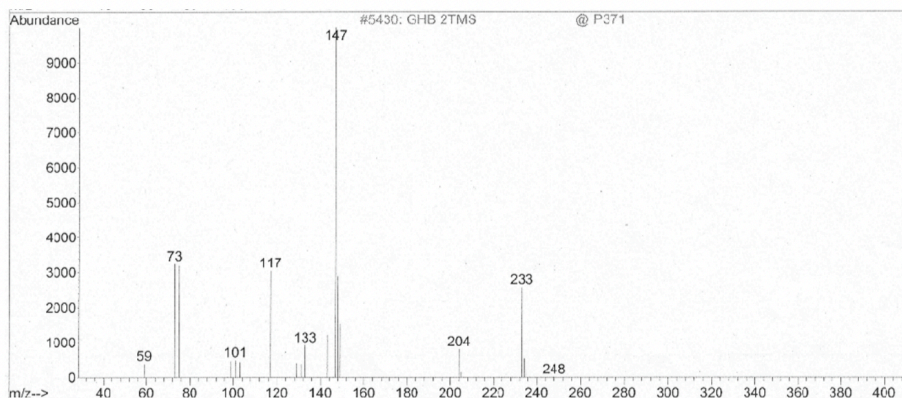


Figure 19 : Spectre de masse du GHB (75)

Traitement des résultats :

Pour calculer la concentration de chaque molécule, on utilise l'aire des pics obtenus pour chaque ion au temps de rétention de la molécule (voir fig.20). L'aire des pics est normalement obtenue automatiquement grâce à un programme informatique qui traite des résultats. On divise ensuite l'aire des pics des ions GHB par ceux des pics des ions GHB-D6 que l'on compare aux droites de calibration. Cela nous permet d'obtenir les différentes concentrations en ions GHB dans l'échantillon. Le résultat final est obtenu en faisant la moyenne de la concentration de ces ions.

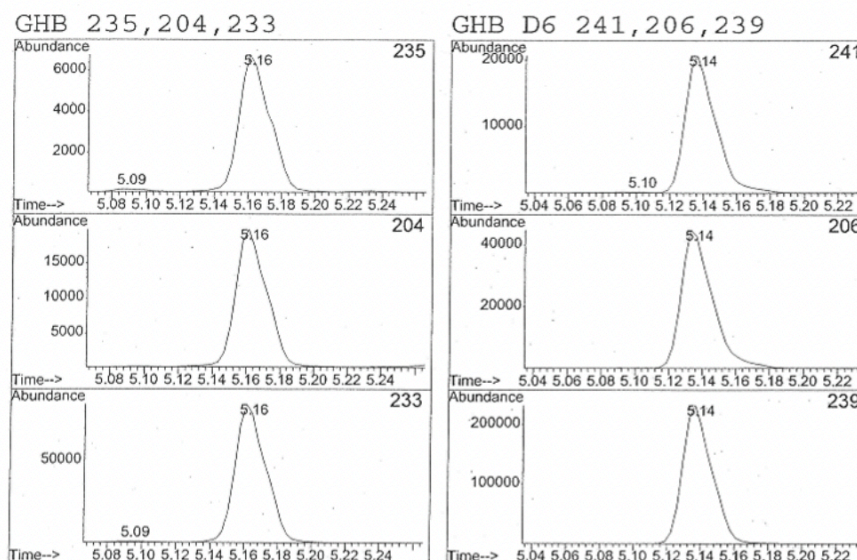


Figure 20 : Exemple de pics obtenus en SM pour des ions GHB et GHB-D6 (75)

Grâce à ce procédé, on peut donc obtenir la concentration en GHB et ses précurseurs dans différents échantillons notamment le sang, l'urine et l'humeur vitrée. Comme évoqué précédemment, un dépistage est alors considéré comme positif si la concentration en GHB est supérieure aux concentrations physiologiques, soit 5 mg/l dans le sang, 10 mg/l dans les urines et 50 mg/l dans l'humeur vitrée (68).

2. Analyse colorimétrique

Cette analyse permet d'identifier la présence ou non de GHB dans l'urine. Son principe est basé sur la conversion du GHB en GBL en milieu acide auquel on ajoute des ions ferriques. Si une coloration violette apparaît, c'est qu'il y a formation d'un complexe d'ions ferriques avec la GBL attestant de la présence initiale de GHB dans l'échantillon (77).

L'avantage de ce test est qu'il est relativement simple et les résultats sont obtenus en à peine 5 min (71). S'il est réalisé rapidement, on peut donc très vite savoir s'il y a eu une intoxication ou une soumission chimique.

3. Analyse enzymatique

En 2009, un kit enzymatique automatisable de dépistage du GHB sur sérum et urine a été commercialisé et a permis l'essor de ce type de dépistage. D'autres chercheurs se sont même intéressés à l'utilisation en routine de ce test sur des automates fonctionnant 24 heures sur 24 afin d'optimiser la prise en charge d'urgence des patients intoxiqués (78, 79). En effet, cette méthode est facile d'utilisation et rapide d'exécution par rapport à un dépistage classique en GC-MS. Les résultats sont obtenus en à peine 10 min (71).

Cette réaction enzymatique se base sur la dégradation du GHB en son métabolite, le succinic semialdéhyde (SSA) par la GHB déshydrogénase, une enzyme qui lui est spécifique associé à du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) dans sa forme oxydée (voir fig. 21).

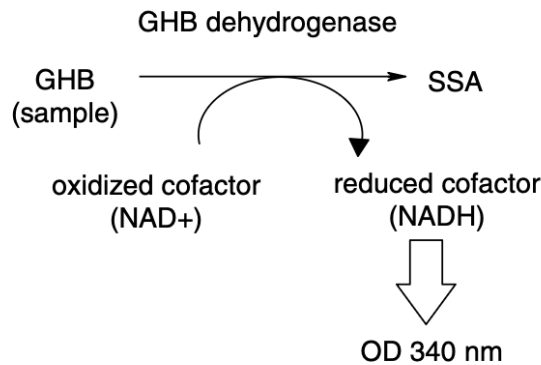


Figure 21 : Principe de l'analyse enzymatique du GHB (50)

On mesure ensuite à l'aide d'un spectrophotomètre, l'absorbance à 340 nm provenant de la réduction de NAD⁺ en NADH. Cette absorbance est proportionnelle à la quantité de GHB présent dans l'échantillon (79). Les seuils de positivité établis par les chercheurs sont identiques à ceux proposés pour les autres méthodes analytiques (78). À noter toutefois que pour cette méthode, il existe une interférence avec l'éthanol qui est responsable de faux positifs. Il faut donc systématiquement doser l'éthanol en même temps, d'autant que la consommation en GHB est souvent associée à celle de l'alcool.

Cette méthode est intéressante car elle permet de répondre à une demande urgente 24H/24H, notamment dans un contexte actuel de consommation en milieux festifs où les demandes de dosage par les services d'urgence et de réanimation augmentent. Elle permet d'orienter au mieux le patient vers un service spécialisé et ainsi d'éviter de devoir réaliser des examens complémentaires à la recherche d'un diagnostic différentiel et prévoir une évolution de l'état clinique du patient rapidement favorable.

4. Analyse des cheveux

L'analyse des cheveux présente un réel intérêt car elle permet d'évaluer une consommation de GHB des mois après alors qu'il ne reste plus aucune trace dans les autres matrices (80).

Le prélèvement :

La première étape consiste au prélèvement des mèches de cheveux à analyser. Il doit être fait au minimum 1 mois après les faits pour laisser le temps aux cheveux de pousser et de sortir de l'épiderme. Il faut prélever 4 mèches comme évoqué précédemment en notant quelques détails comme la couleur des cheveux, leur longueur et les traitements (teinture ou autre)

qu'ils ont subi. Dans un cas où un crime a été commis, il faut noter la date présumée de l'événement.

La préparation des échantillons :

Cette étape comprend le lavage et la segmentation des cheveux. Le but du lavage est d'enlever tout ce qui se trouve à la surface du cheveu pour limiter toutes interférences éventuelles. Le solvant de lavage le plus utilisé est le dichlorométhane suivi d'un lavage à l'eau puis au méthanol. On segmente ensuite les mèches d'une longueur déterminée afin d'établir l'historique de consommation. En estimant que les cheveux poussent d'1 cm par mois, le fait de segmenter permet de voir l'évolution des concentrations au fil du temps. S'il n'y a pas eu d'exposition exogène, les concentrations de chaque segment doivent rester assez proches. Inversement, une exposition conduit à une augmentation des concentrations sur les différents segments de cheveux.

L'extraction des molécules :

Le but de cette étape est de libérer les molécules emprisonnées de la kératine sans les dénaturer. On va utiliser pour ce faire un solvant basique, ici du NaOH, qui va rentrer dans le cheveu, le faire gonfler et libérer par diffusion les molécules piégées. On évite les solvants acides pour ne pas transformer le GHB en GBL.

L'analyse :

On analyse ensuite les molécules recueillies par GC-SM comme décrit précédemment. Les niveaux endogènes de GHB obtenus par les différents auteurs se situent majoritairement entre 0,2 et 2 ng/mg donc le seuil de positivité est supérieur à 2 ng/mg (68).

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.

XIII. Comment réagir

A. Que faire en cas de suspicion d'ingestion forcée ?

Dans un premier temps, il conviendra de savoir repérer les signes faisant suspecter l'ingestion d'une substance psychoactive telle que le GHB ou la GBL :

- Des sensations d'ivresse inexplicables en l'absence d'absorption d'alcool ou de consommation volontaire de drogue
- Une ébriété excessive au regard de la quantité d'alcool ou de drogue absorbée volontairement
- Une perte de la coordination des mouvements
- De la confusion et de la désorientation
- Des étourdissements
- Une fatigue soudaine et sans raison particulière
- Des nausées et des vomissements
- Des bouffées de chaleur ou de froid intense
- Une faiblesse musculaire
- Une perte de connaissance

Si l'un ou plusieurs de ces signes apparaissent et que la personne est encore en capacité de réagir, il faudra qu'elle se dirige rapidement vers quelqu'un susceptible de l'aider (amis, personnel du lieu, policiers, services de sécurité, Croix-Rouge).

Depuis 2016, on voit apparaître en Grande Bretagne et aux Etats-Unis l'utilisation de nom de code dans certains lieux festifs. Par exemple, la commande d'un Angel Shot au bar est un appel à l'aide. Cette boisson ne figure pas à la carte, elle signale au serveur que la personne est dans une situation inconfortable ou menaçante et qu'elle souhaite être raccompagnée à son véhicule (81). Cette idée provient de la campagne #NoMore, lancée dans le comté du Lincolnshire en Grande Bretagne. Pour que les clientes des bars, pubs et restaurants se sentent en sécurité, des posters sont placés dans les toilettes des femmes (voir fig. 22) et les informent qu'elles peuvent « demander à parler à Angela » auprès du personnel afin d'obtenir de l'aide.

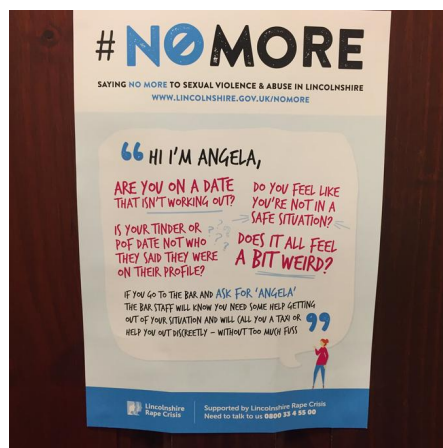


Figure 22 : Affiche issue de la campagne #NoMore placée dans les toilettes des femmes en Grande Bretagne (81)

On commence aussi, en France, à voir la mise en place de telles initiatives (voir annexe n°4). L'une des plus anciennes fédérations d'associations étudiants de Bretagne, la Fédé B, luttant contre les violences sexuelles et sexistes faites dans le milieu étudiant, proposent de mettre en place ce genre de dispositif, ainsi qu'une safe zone et la distribution de kit de prévention aux cours de leurs évènements pour prévenir les violences à caractère sexuel (82).

B. Que faire en cas d'agression sexuelle ?

Plusieurs signes en plus de ceux évoqués précédemment peuvent faire penser à une agression sexuelle :

- Se réveiller dans un lieu inattendu : dans la nature, une chambre d'hôtel, chez un inconnu ou une connaissance et/ou aux côtés d'une personne dont la présence est inexplicée
- Être convaincu d'avoir subi des actes de nature sexuelle même s'il n'y a pas de souvenirs des faits
- Être partiellement déshabillé, nu ou mal rhabillé
- Éprouver des douleurs vaginales ou abdominales
- Remarquer la présence de préservatifs usagés ou constater la présence de sperme
- Avoir des flashes de relations sexuelles

A son réveil, si la personne croit qu'elle a subi une agression sexuelle sous l'emprise d'un toxique, il faut questionner les éventuels témoins présents sur les lieux pour chercher à en savoir davantage. Il faut ensuite se rendre le plus vite possible auprès des services de police ou de gendarmerie pour réaliser une analyse médico-légale. Comme évoqué précédemment, la fenêtre de détection du GHB et de la GBL étant très courte, cette étape doit être réalisée le plus tôt possible. Même si plusieurs jours se sont passés après l'agression, il est important de procéder à un signalement des faits dans l'éventualité où plusieurs évènements similaires seraient rapportés ce qui pourrait conduire à l'ouverture d'une enquête. Consulter ensuite un médecin qui évaluera les risques et prendra les mesures qui s'imposent en cas de viol telles que la prophylaxie des maladies sexuellement transmissibles, la prévention de grossesse ou la nécessité d'un accompagnement psychologique.

C. Conseils associés

Si la consommation est volontaire, il existe plusieurs conseils à associer pour limiter le risque de survenu d'évènements graves :

- Consommer le GHB ou ses dérivés en présence de personnes de confiance, de préférence à éviter seul

- Faire attention à la dose ingérée. Cette dose étant très variable d'un produit à l'autre et associée aux variations interindividuelles, le risque de surdosage est élevé. Il est préférable de diluer la dose dans une boisson non alcoolisée
- Éviter l'association du GHB avec d'autres substances dépressives du SNC, notamment l'alcool, qui potentialisent les effets toxiques
- Prévenir l'apparition des maladies sexuellement transmissibles en utilisant un préservatif s'il y a un rapport à risque
- Ne pas conduire en cas d'ingestion de GHB

XIV. Prévention

A. Moyens légaux

L'une des principales mesures s'attaque à la source du problème, c'est-à-dire l'accès et le détournement des substance psychoactives. Pour se faire, depuis le 1^{er} juillet 1999, les ordonnances sécurisées on fait leur apparition et sont maintenant obligatoires pour la prescription et la délivrance des médicaments stupéfiants et assimilés stupéfiants, dont le GHB (83). Elles présentent les caractéristiques suivantes (voir annexe n°5) :

- Papier filigrané blanc
- Identification du prescripteur
- Présence d'un carré préimprimé en bas de l'ordonnance pour renseigner le nombre de médicaments prescrits
- Numéro de lot permettant la traçabilité
- Nom de l'éditeur agréé par l'association française de normalisation (AFNOR)

Concernant leurs conditions de prescription et de délivrance :

- Prescription uniquement sur une ordonnance sécurisée
- Prescription en toutes lettres (date de la prescription, nombre d'unité de prise, dosage et durée du traitement)
- Durée limitée à 7, 14 ou 28 jours
- Non renouvelable
- A présenter dans les 3 jours pour une délivrance totale
- Chevauchement avec une ordonnance antérieure interdit sauf si mention expresse portée sur l'ordonnance
- La première prescription doit être faite par un spécialiste en neurologie ou un médecin exerçant dans un centre du sommeil, qui devra refaire une ordonnance une fois par an
- Tout médecin, spécialiste ou généraliste pourra renouveler l'ordonnance entre temps

Cette sécurisation permet de limiter la falsification des ordonnances même si le vol d'ordonnancier sécurisé reste possible. En plus de devoir être prescrites sur ce type d'ordonnance, les spécialités contenant du GHB, comme le Xyrem®, ne sont délivrées qu'en pharmacies hospitalières. Ce médicament n'est pas disponible en pharmacie de ville. Il existe donc une double sécurité relative à son détournement.

En ce qui concerne la GBL et le 1,4-BD, ils sont inscrits sur la liste des produits surveillés. C'est-à-dire que les industriels doivent déclarer tout soupçon d'utilisation détournée de ces produits. Leur inscription sur la liste des substances stupéfiantes ou précurseurs chimiques contrôlés n'est pas encore envisagée du fait de leur utilisation en très grandes quantités dans l'industrie. Cependant, depuis l'arrêté du 2 septembre 2011, leur quantité dans les produits industriels est tout de même contrôlée. Il interdit la vente au public des produits qui en contiennent en concentration supérieure à 10% et à un volume de plus de 100 mL.

Le second moyen est la peine encourue en cas de soumission chimique : l'article L 3421-4 du code de la santé publique prévoit une peine de 5 ans d'emprisonnement et 75 000 euros d'amende pour celui qui tenterait de faire absorber, par violence ou par ruse, une substance à quelqu'un. Cette personne est susceptible d'être poursuivie par la justice et est passible de peines pouvant aller jusqu'à 15 ans de réclusion criminelle.

L'un des derniers moyens existants est la généralisation du DP et du DMP qui permet au pharmacien de contrer le nomadisme médical et ainsi contrôler la quantité de médicaments délivrée à une personne.

B. Campagnes de prévention

Plusieurs campagnes de prévention se sont déroulées en ce qui concerne la soumission chimique avec ou sans agression (8, 84). Leur but est de diffuser des informations et de sensibiliser la population sur ce que c'est, les effets et les risques d'un tel évènement pour éviter sa survenue. Ces campagnes évoluent au cours du temps, initialement elles ciblaient principalement les victimes en elles-mêmes. Elles préconisaient une vigilance accrue de ses consommations liquides en cours de soirée ainsi qu'une surveillance de ses proches. Cela a eu pour effet de stigmatiser les victimes et de les présenter comme responsables de leur agression : si elles avaient été agressées, c'est qu'elles n'avaient pas été assez vigilantes. Par la suite, ces campagnes ont donc plutôt été orientées pour sensibiliser les témoins et les spectateurs afin qu'ils apprennent à reconnaître les signes d'une agression (voir fig.23).

**EN SOIRÉE,
JE FAIS ATTENTION AU GHB !**

QU'EST-CE QUE C'EST ?
Le GHB (acide gamma-hydroxybutyrique) est un produit anesthésiant incolore et inodore présenté sous la forme de poudre ou de liquide. Il peut entraîner des « trous noirs » et l'altération du discernement de la personne qui en consomme 2h à 4h après son ingestion.

6 BONS GESTES POUR RÉDUIRE LES RISQUES

- 1** JE GARDE UN ŒIL SUR LA PRÉPARATION DE MON VERRE
- 2** JE NE LAISSE JAMAIS MON VERRE SANS SURVEILLANCE
- 3** JE PROTÈGE MON VERRE (CACHE DE PROTECTION, COUVERCLE)
- 4** JE NE CONSOMME PAS LE VERRE DE QUELQU'UN D'AUTRE
- 5** JE SURVEILLE LES PERSONNES DE MON ENTOURAGE ET NE LES LAISSE JAMAIS SEULES
- 6** EN CAS DE DOUTE J'ALERTE LE PERSONNEL DE L'ÉTABLISSEMENT OU L'ORGANISATEUR DE LA SOIRÉE

JE SUIS VICTIME OU TÉMOIN ?

NUMÉROS UTILES
Drogues info service 0 800 23 13 13
Fil Santé jeunes 0 800 235 236

SITES UTILES
Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie
Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)
Santé Publique France, Institut National de Prévention de la Santé

mpedia.
L'association des pharmaciens

Figure 23 : Affiche issue d'une campagne de prévention de Mpedia en 2022 (85)

L'une des dernières campagnes lancées par le gouvernement français en février 2022 cherche à sensibiliser les professionnels des établissements de nuit et à les former aux problématiques du consentement (86). Des affiches « drogué malgré toi » sont distribuées dans les discothèques et les bars de nuit. Pour les victimes, il est prévu un dispositif d'échanges "individualisés et anonymisés" avec un gendarme ou un policier spécialement formé. Un QR code permet en effet, une fois scanné, d'accéder à un tchat en ligne gratuit et ouvert 24 h/24 et 7 j/7 (voir annexe n°6).

C. Les agents de santé

Le prescripteur est en première ligne face aux demandes des patients. Il possède plusieurs rôles de prévention : il filtre les demandes des patients qui, parfois bien renseignés, peuvent biaiser le diagnostic du médecin pour obtenir ce qu'ils veulent. Il a également pour rôle de stocker ses ordonnanciers et plus particulièrement ceux sécurisés dans un lieu sous clef. Le vol d'ordonnancier est une pratique occasionnelle mais encore répandue. Enfin, il a un rôle d'information vis-à-vis des patients. En effet, la prescription d'une substance psychoactive n'est pas anodine, il faut connaître ses effets et risques potentiels. Elle transmet une responsabilité au patient qui la détient en quantité limitée et pour une certaine durée.

En seconde ligne, le pharmacien possède un rôle tout aussi essentiel. Il assure la délivrance, cela implique qu'il vérifie la prescription en s'assurant de son authenticité et de sa validité (durée de prescription, renouvellement, dossier pharmaceutique, etc.). Il possède également un rôle d'information, en effet même si les patients ont consulté le médecin en amont, il n'est pas rare qu'ils n'aient pas retenu ou compris toutes les informations nécessaires à la bonne prise de leur traitement. Le pharmacien doit donc également s'assurer et/ou réexpliquer, si besoin, ces informations. Enfin, il reste le gardien des médicaments et notamment des stupéfiants qui doivent être stockés sous clef selon un protocole réglementé.

En prévention secondaire mais tout aussi essentiel, les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance collectent, trient et analysent les données. Les résultats de leurs travaux de sentinelles sont transmis aux autorités de santé et permettent ainsi à l'État de prendre les mesures nécessaires pour améliorer les méthodes de préventions (8).

D. Les nouveaux modes de prévention

Malgré les moyens déjà mis en place, le constat reste alarmant. Cependant ces dernières années, grâce à l'augmentation de la médiatisation sur la prévention et l'usage du GHB, on voit apparaître l'usage de nouveaux outils de prévention personnel :

- Les sécurisations de verre qui ont pour but de protéger le verre de manière physique tels que le *Billglass*, une sorte de verre retourné ou encore *les capotes de verre* (voir fig. 24) qui forment un capuchon hermétique en silicone, réutilisable et adaptable sur n'importe quel verre. On peut les acheter sur les sites français *Drink Watch* et *My Safe*

Cup ou américain *My Cup Condom*. Ces protections sont même maintenant parfois distribuées à l'entrée des discothèques et bars de nuit ou au cours de campagnes de prévention. En 2021, la ville et l'université de Tours ont distribué gratuitement près de 5000 couvercles de verre (84).



Figure 24 : Couvercle de verre en silicone (84)

- Plusieurs idées de pailles anti-GHB ont été suggérées. La première est celle de la paille *Smart Straw*, développée par trois étudiantes américaines (voir fig. 25). Elle est en plastique et contient un anneau qui devient bleu au contact du GHB, de la kétamine ou du rohypnol. Elle met tout de suite en évidence la présence d'une drogue dans le verre. L'autre idée de paille, en inox cette fois, a été proposée par cinq étudiantes de Nantes. Elle se base sur le même principe, elle possède un arceau qui devient vert foncé au contact du GHB. Ces pailles permettent d'être emportées partout pour aller en soirée l'esprit tranquille (87, 88). Elles restent cependant encore à l'étape de prototype et ne sont pas commercialisées pour le moment.



Figure 25 : Paille Smart Straw (87)

- En 2017, quatre étudiants de l'Université de Caroline du Nord aux États-Unis ont proposé un vernis à ongles permettant de détecter la présence de GHB dans un verre (voir fig.26). Pour cela, il suffit de glisser son doigt dans la boisson et d'observer si la couleur du vernis change, signe de la présence ou non de drogue dans le verre. Actuellement il n'existe aucune trace de la commercialisation de ce produit, cependant l'entreprise *Undercover Colors* serait en train de développer le concept (89).



Figure 26 : Vernis à ongle anti-GHB (89)

- Dernièrement (2018), cette même société a également proposé un nouveau test de diagnostic rapide (TDR) sous la forme d'un badge rond (voir fig. 27) qui permet de détecter plusieurs drogues en même temps (GHB, rohypnol et ketamine) le *SipChip* (89). Il fonctionne comme un test de grossesse, c'est-à-dire qu'il suffit d'appliquer à la surface quelques gouttes de la boisson à analyser et laisser agir 30 secondes. Si deux barres apparaissent, le test est négatif, s'il y'en a qu'une seule, il est positif. Le dispositif étant de la taille d'une pièce de monnaie, il a l'avantage de pouvoir être transporté facilement dans un sac, un portefeuille ou même dans une poche.



Figure 27 : Test de diagnostic rapide anti-GHB SipChip (89)

- Le *DrinkSavvy* est cette fois, un concept de verre qui change de couleur (88). Des barres verticales colorées apparaissent si son contenu contient des drogues. Cette idée est celle d'un ingénieur britannique. Elle n'est également pas encore commercialisée pour le moment.
- Comme pour les pailles, le vernis ou les verres, le bracelet *Xantus* peut indiquer si le verre contient ou non du GHB en fonction de sa couleur (88). Il suffit de mettre quelques gouttes dessus et d'attendre deux minutes. S'il devient bleu, la boisson contient une drogue. Il est disponible à la vente.

En pratique, ces méthodes sont encore peu utilisées et gagnent à être connues du grand public. Il serait intéressant qu'au moins l'un de ces moyens soit directement accessible dans les lieux à risque (discothèques, bar dansant) ou vendu en pharmacie ou grandes surfaces.

E. Pistes pour l'avenir

Ainsi, certains moyens de prévention qui existent déjà peuvent encore être améliorés ou étendus. Par exemple, le rôle des professionnels de santé pourrait d'avantage être développé et notamment celui du pharmacien pour relayer les messages de prévention.

Cependant, de nouvelles pistes prometteuses commencent à voir le jour et restent à explorer :

- Développer les nouveaux outils de détection et de prévention individuel
- Rendre l'un de ces moyens accessibles à tous de façon simple et rapide (pharmacie, grande surface, discothèques, bar dansant, festival)
- Sensibilisation courte mais obligatoire auprès des jeunes sur la soumission chimique au cours de la journée d'appel
- Ajout d'un marqueur dans les produits à risque de détournement
- Interdiction de la vente au public des produits contenant de la GBL ou ajout d'un amérisant dedans
- Inscription de la GBL et du 1,4-BD sur la liste des stupéfiants ou comme substances dangereuses
- Augmentation des peines encourues en cas de détournement des substances psychoactives
- Utilisation de caméra de surveillance dans les lieux festifs comme moyen dissuasif

Conclusion

Contrairement à l'idée répandue, cette étude nous a montré que l'acide gamma-hydroxybutyrique a initialement été développée dans un but thérapeutique avant de devenir l'une des drogues les plus médiatisées du XXIème siècle : « la drogue du violeur ». Comme de nombreuses autres substances avant d'être détournées de leur usage, le GHB était et est encore utilisé aujourd'hui dans l'arsenal thérapeutique comme traitement. Initialement utilisé en anesthésie avant de tomber en désuétude dans ce domaine, il est actuellement toujours utilisé dans la prise en charge de la narcolepsie. Cependant, suite à ses nombreuses propriétés psychotropes et à sa détection difficile, son utilisation a rapidement été détournée. Cette substance devient donc réglementée en France et classée comme stupéfiante. D'autres molécules proches, ses précurseurs de synthèse, la GBL et le 1,4-BD sont alors apparues. Elles deviennent des drogues de choix utilisées à des fins festives mais aussi dans plusieurs affaires de soumissions chimiques, d'agressions sexuelles et de vols. Le GHB est ainsi aujourd'hui connu du grand public pour être une substance dont il faut se méfier parce qu'il est versé dans les verres des victimes à leur insu ou injecté de force et à cause de ses effets indésirables comme le G-Hole.

Suite à de récentes polémiques, une sensibilisation des professionnels de santé a été mise en place ainsi que de nombreux moyens de préventions tels que les campagnes de prévention ou encore les moyens de détection personnel. Ces derniers comme les capotes de verres, les pailles et les vernis qui changent de couleur ou encore les tests de diagnostic rapide, qui ont l'avantage de pouvoir détecter plusieurs drogues en même temps, sont encore trop peu connus malgré leur utilisation simple, rapide et efficace. Ils gagnent donc à être connus et pour se faire, il serait intéressant à l'avenir de sensibiliser d'avantage la population à leur existence et à leur utilisation. Les pharmacies ont déjà été associées à la mise en place de plusieurs systèmes de prévention (distribution gratuite de préservatifs chez les moins de 26 ans ; vente pour 1 euro de Stéribox puis de Kit Expert'). Il pourrait être utile que dans les années à venir, un tel dispositif de distribution ou de vente soit mis en place au sein des pharmacies pour favoriser l'accès et l'utilisation de ces moyens de détection à la population et limiter de ce fait, le risque de soumission chimique, d'agressions sexuels, de maladies sexuellement transmissibles et de vols.

Bibliographie

1. *Gamma-hydroxybutyrate (GHB), gamma-butyrolactone (GBL), 1,4-butanediol (BD) - PDF Free Download*. <https://docplayer.fr/12981172-Gamma-hydroxybutyrate-ghb-gamma-butyrolactone-gbl-1-4-butanediol-bd.html>. Consulté le 1 février 2022.
2. *L'Anses propose d'engager une procédure de restriction pour la gamma-butyrolactone et la 1,4-butanediol afin d'interdire leur vente au public au plan européen | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-propose-dengager-une-proc%C3%A9dure-de-restriction-pour-la-gamma-butyrolactone-et-la-14>. Consulté le 23 février 2022.
3. *Le GHB*. <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/le-ghb>. Consulté le 3 février 2022.
4. Gérome Clément, et Cécile Chevallier. « Surdoses de GHB/GBL : mise en perspective et état des lieux des données récentes ». *Publication de l'OFDT*, Note n°2018-01, avril 2018, p. 11
5. Gérome Clément, et al. *Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2017-2018)*. OFDT, décembre 2018, p. 8, <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxcgyc.pdf>.
6. Josse Evelyne. *GHB, GBL et autres drogues du viol et d'escroquerie : effets, conséquences et prévention*. 30 avril 2022, p. 28, <http://www.resilience-psy.com/>.
7. Lovera, Mathieu, et al. *TREND : SUBSTANCES PSYCHOACTIVES, USAGERS ET MARCHÉS TENDANCES RÉCENTES À PARIS ET EN ÎLE-DE-FRANCE EN 2022*. OFDT, juin 2023, p. 51, <http://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/paris22.pdf>.
8. Samaille, Maxime. *La soumission chimique, état des lieux, mutations, prévention et perspectives*. 2021. UFR de pharmacie de grenoble , Thèse , <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03274477/document>.
9. Maitre Michel. « THE γ -HYDROXYBUTYRATE SIGNALLING SYSTEM IN BRAIN: ORGANIZATION AND FUNCTIONAL IMPLICATIONS ». *Progress in Neurobiology*, vol. 51, n° 3, février 1997, p. 337-61. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(96\)00064-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00064-0).

10. Maitre Michel, et al. « Mécanismes d'action d'un médicament détourné : le γ -hydroxybutyrate ». *médecine/sciences*, vol. 21, n° 3, mars 2005, p. 284-89. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1051/medsci/2005213284>.
11. Schep Leo J., et al. « The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol ». *Clinical Toxicology*, vol. 50, n° 6, juillet 2012, p. 458-70. Taylor and Francis+NEJM, <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.702218>.
12. « gamma-Butyrolactone ». *Wikipédia*, 25 novembre 2022. *Wikipedia*, <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Gamma-Butyrolactone&oldid=198956250>.
13. Rashmi Deo, et al. « γ -Aminobutyric Acid (GABA): Biosynthesis, Role, Commercial Production, and Applications ». *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 57, Elsevier, 2018, p. 413-52. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64057-4.00013-2>.
14. Snead O. Carter, et K. Michael Gibson. « γ -Hydroxybutyric Acid ». *New England Journal of Medicine*, vol. 352, n° 26, juin 2005, p. 2721-32. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1056/NEJMr044047>
15. Snead O. Carter. « Evidence for a G Protein-Coupled γ -Hydroxybutyric Acid Receptor ». *Journal of Neurochemistry*, vol. 75, n° 5, janvier 2002, p. 1986-96. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0751986.x>.
16. Karila Laurent, et al. « Acide gamma-hydroxy-butyrique (GHB) : plus qu'un agent de soumission chimique, une véritable source d'addiction ». *La Presse Médicale*, vol. 38, n° 10, octobre 2009, p. 1526-38. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.05.017>.
17. Drasbek, K. R., et al. « Gamma-Hydroxybutyrate – a Drug of Abuse ». *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 114, n° 3, septembre 2006, p. 145-56. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00712.x>.
18. Kamal Rama M., et al. « The Neurobiological Mechanisms of Gamma-Hydroxybutyrate Dependence and Withdrawal and Their Clinical Relevance: A Review ». *Neuropsychobiology*, vol. 73, n° 2, 2016, p. 65-80. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1159/000443173>.

19. *La Présentation – le circuit de la récompense (ou système de récompense)*. <https://projetsnumeriques.univ-tours.fr/l2pn2020/groupe2-10/7-2/>. Consulté le 14 juillet 2023.
20. Nava, Felice, et al. « γ -Hydroxybutyric Acid and Baclofen Decrease Extracellular Acetylcholine Levels in the Hippocampus via GABAB Receptors ». *European Journal of Pharmacology*, vol. 430, n° 2-3, novembre 2001, p. 261-63. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01163-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01163-3).
21. Schmidt-Mutter, Catherine, et al. « The Anxiolytic Effect of γ -Hydroxybutyrate in the Elevated plus Maze Is Reversed by the Benzodiazepine Receptor Antagonist, Flumazenil ». *European Journal of Pharmacology*, vol. 342, n° 1, janvier 1998, p. 21-27. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(97\)01503-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(97)01503-3).
22. Van Cauter E., et al. « Simultaneous Stimulation of Slow-Wave Sleep and Growth Hormone Secretion by Gamma-Hydroxybutyrate in Normal Young Men. » *Journal of Clinical Investigation*, vol. 100, n° 3, août 1997, p. 745-53. DOI.org (Crossref) <https://doi.org/10.1172/JCI119587>.)
23. Barbaccia, M. L., et al. « GABAB Receptor-Mediated Increase of Neurosteroids by γ -Hydroxybutyric Acid ». *Neuropharmacology*, vol. 42, n° 6, mai 2002, p. 782-91. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(02\)00026-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(02)00026-6).
24. Tête Xavier, et al. « Mise au point sur l'utilisation du GammaOH en anesthésie-réanimation ». *Anesthésie & Réanimation*, vol. 7, n° 5, septembre 2021, p. 356-61. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2021.06.006>.
25. Hämmig R. « GHB: substance naturelle, drogue et médicament ». *Swiss Medical Forum*, vol. 11, n° 42, octobre 2011. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.4414/fms.2011.07649>.
26. Nicholson Katherine L., et Robert L. Balster. « GHB: A New and Novel Drug of Abuse ». *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 63, n° 1, juin 2001, p. 1-22. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(00\)00191-5](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(00)00191-5).
27. Goodwin A. K., et al. « Behavioral Effects and Pharmacokinetics of Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) Precursors Gamma-Butyrolactone (GBL) and 1,4-Butanediol (1,4-BD) in Baboons ». *Psychopharmacology*, vol. 204, n° 3, juin 2009, p. 465-76. DOI.org

(Crossref), <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1477-8>.

28. Busardò, Francesco P., et Alan W. Jones. « GHB Pharmacology and Toxicology: Acute Intoxication, Concentrations in Blood and Urine in Forensic Cases and Treatment of the Withdrawal Syndrome ». *Current Neuropharmacology*, vol. 13, n° 1, janvier 2015, p. 47-70. *PubMed*, <https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210215423>.
29. Ferrara S. D., et al. « Effect of Moderate or Severe Liver Dysfunction on the Pharmacokinetics of Gamma-Hydroxybutyric Acid ». *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 50, n° 4, 1996, p. 305-10. *PubMed*, <https://doi.org/10.1007/s002280050113>.
30. Brennan Rebekah, et Marie Claire Van Hout. « Gamma-Hydroxybutyrate (GHB): A Scoping Review of Pharmacology, Toxicology, Motives for Use, and User Groups ». *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 46, n° 3, mai 2014, p. 243-51. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1080/02791072.2014.921746>.
31. Scharf Martin B., et al. « Pharmacokinetics of Gammahydroxybutyrate (GHB) in Narcoleptic Patients ». *Sleep*, vol. 21, n° 5, août 1998, p. 507-14. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1093/sleep/21.5.507>.
32. Felmlee, Melanie A., et al. « γ -Hydroxybutyric Acid: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicology ». *The AAPS Journal*, vol. 23, n° 1, janvier 2021, p. 22. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00543-z>.
33. Kleinschmidt S., et al. « Continuous Sedation during Spinal Anaesthesia: Gamma-Hydroxybutyrate vs. Propofol ». *European Journal of Anaesthesiology*, vol. 16, n° 1, janvier 1999, p. 23-30. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1097/00003643-199901000-00006>.
34. Montplaisir, Jacques, et Et Maurice Barbezieux. « Article ». *The Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 26, n° 3, avril 1981, p. 162-66. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1177/070674378102600305>.
35. « Clinical Applications of Sodium Oxybate (GHB): From Narcolepsy to Alcohol Withdrawal Syndrome ». *European Review*, 9 décembre 2015, <https://www.europeanreview.org/article/9952>.
36. « Hypersomnies et narcolepsie · Inserm, La science pour la santé ». *Inserm*, <https://www.inserm.fr/dossier/hypersomnies-et-narcolepsie/>. Consulté le 22 mars 2022.

37. Chick, Jonathan, et David J. Nutt. « Substitution Therapy for Alcoholism: Time for a Reappraisal? » *Journal of Psychopharmacology*, vol. 26, n° 2, février 2012, p. 205-12. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1177/0269881111408463>.
38. Gallimberti, Luigi, et al. « Gamma-Hydroxybutyric Acid in the Treatment of Alcohol and Heroin Dependence ». *Alcohol*, vol. 20, n° 3, avril 2000, p. 257-62. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0741-8329\(99\)00089-0](https://doi.org/10.1016/S0741-8329(99)00089-0).
39. Galloway, G. P., et al. « Abuse and Therapeutic Potential of Gamma-Hydroxybutyric Acid ». *Alcohol*, vol. 20, n° 3, avril 2000, p. 263-69. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0741-8329\(99\)00090-7](https://doi.org/10.1016/S0741-8329(99)00090-7).
40. Agabio, R., et al. « -HYDROXYBUTYRIC ACID REDUCING EFFECT ON ETHANOL INTAKE: EVIDENCE IN FAVOUR OF A SUBSTITUTION MECHANISM ». *Alcohol and Alcoholism*, vol. 33, n° 5, septembre 1998, p. 465-74. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1093/alcalc/33.5.465>.
41. Rosen, Marc I., et al. « Effects of Gamma-Hydroxybutyric Acid (GHB) in Opioid-Dependent Patients ». *Journal of Substance Abuse Treatment*, vol. 14, n° 2, mars 1997, p. 149-54. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0740-5472\(96\)00157-2](https://doi.org/10.1016/S0740-5472(96)00157-2).
42. Gallimberti, Luigi, et al. « Gamma-Hydroxybutyric Acid for Treatment of Opiate Withdrawal Syndrome ». *Neuropsychopharmacology*, vol. 9, n° 1, août 1993, p. 77-81. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/npp.1993.45>
43. *Gamma OH : naissance, intérêt, déclin (?)*. <https://char-fr.net/Gamma-OH-naissance-interet-declin.html>. Consulté le 31 mars 2022.
44. *Résumé des caractéristiques du produit - GAMMA-OH 200 mg/ml, solution injectable (IV) - Base de données publique des médicaments*. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64146936&typedoc=R>. Consulté le 5 avril 2022.
45. ANSM. *Lettre erreurs médicamenteuses SOMSANIT*. ANSM, <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/12/eff022f901a0d34c64ce5cdbcf7cfb1b.pdf>.

46. European Medicines Agency, éditeur. *Xyrem, INN-sodium oxybate*. European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_fr.pdf.
47. *XYREM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/XYREM>. Consulté le 6 avril 2022.
48. *Fiche info - XYREM 500 mg/ml, solution buvable - Base de données publique des médicaments*. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60913012#AutresInfos>. Consulté le 11 avril 2022.
49. « Oxybate de Sodium ». *site de l'ANSM*, ANSM, 2 août 2021, <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/oxybate-de-sodium>.
50. Andresen H., et al. « An Overview of Gamma-Hydroxybutyric Acid: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Toxic Effects, Addiction, Analytical Methods, and Interpretation of Results ». *Drug Testing and Analysis*, vol. 3, n° 9, septembre 2011, p. 560-68. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1002/dta.254>.
51. Mason Phillip E., et William P. Kerns. « Gamma Hydroxybutyric Acid (GHB) Intoxication ». *Academic Emergency Medicine*, vol. 9, n° 7, juillet 2002, p. 730-39. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1197/aemj.9.7.730>.
52. Deveaux Marc. « L'acide γ -hydroxybutyrique (GHB) : un vieux produit, de nouveaux problèmes ». *Annales de Toxicologie Analytique*, vol. 14, n° 4, 2002, p. 417-23. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1051/ata/2002010>.
53. Zvosec Deborah L., et al. « Adverse Events, Including Death, Associated with the Use of 1,4-Butanediol ». *New England Journal of Medicine*, vol. 344, n° 2, janvier 2001, p. 87-94. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1056/NEJM200101113440202>.
54. *gamma-Butyrolactone (FT 247). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS*. https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_247. Consulté le 13 avril 2022.

55. Galloway Gantt P., et al. « Gamma-Hydroxybutyrate: An Emerging Drug of Abuse That Causes Physical Dependence ». *Addiction*, vol. 92, n° 1, janvier 1997, p. 89-96. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1997.tb03640.x>.
56. Sporer Karl A., et al. « γ -Hydroxybutyrate Serum Levels and Clinical Syndrome after Severe Overdose ». *Annals of Emergency Medicine*, vol. 42, n° 1, juillet 2003, p. 3-8. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1067/mem.2003.253>.
57. van Amsterdam Jan G. C., et al. « Possible Long-Term Effects of γ -Hydroxybutyric Acid (GHB) Due to Neurotoxicity and Overdose ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 36, n° 4, avril 2012, p. 1217-27. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.002>
58. Gonzalez Alejandro, et David J. Nutt. « Gamma Hydroxy Butyrate Abuse and Dependency ». *Journal of Psychopharmacology*, vol. 19, n° 2, mars 2005, p. 195-204. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1177/0269881105049041>.
59. Gibson K. Michael, et al. « Significant Behavioral Disturbances in Succinic Semialdehyde Dehydrogenase (SSADH) Deficiency (Gamma-Hydroxybutyric Aciduria) ». *Biological Psychiatry*, vol. 54, n° 7, octobre 2003, p. 763-68. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00113-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00113-6).
60. White C. Michael. « Pharmacologic, Pharmacokinetic, and Clinical Assessment of Illicitly Used γ -Hydroxybutyrate: Xxxx ». *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 57, n° 1, janvier 2017, p. 33-39. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/jcph.767>.
61. Kamal Rama M., Martijn S. van Noorden, Wim Wannet, et al. « Pharmacological Treatment in γ -Hydroxybutyrate (GHB) and γ -Butyrolactone (GBL) Dependence: Detoxification and Relapse Prevention ». *CNS Drugs*, vol. 31, n° 1, janvier 2017, p. 51-64. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0402-z>.
62. Eckstein Marc, et al. « Gamma Hydroxybutyrate (Ghb): Report of a Mass Intoxication and Review of the Literature ». *Prehospital Emergency Care*, vol. 3, n° 4, janvier 1999, p. 357-61. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1080/10903129908958969>.
63. Cadet-Tairou Agnès, et Michel Gandilhon. *Usages de GHB et GBL Données issues du dispositif TREND*. note, 09-3, OFDT, 5 juillet 2009, p. 7, <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxaccp5.pdf>.

64. Girard April L., et Charlene Y. Senn. « The Role of the New “Date Rape Drugs” in Attributions About Date Rape ». *Journal of Interpersonal Violence*, vol. 23, n° 1, janvier 2008, p. 3-20. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1177/0886260507307648>.
65. « Piqûres en boîte de nuit : témoignages, produits détectés, pistes envisagées, ce que l’on sait du phénomène ». *ici, par France Bleu et France 3*, 28 avril 2022, <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/piqures-en-boite-de-nuit-enquetes-ouvertes-temoignages-ce-que-l-sait-du-phenomene-1650988198>.
66. « 800 plaintes pour des piqûres en soirée, pas de GHB retrouvé ». *www.20minutes.fr*, 17 juin 2022, <https://www.20minutes.fr/societe/3310587-20220617-piqures-boite-nuit-plus-800-plaintes-deposees-france-trace-ghb-analyses>.
67. *Le GHB*. <https://www.lecrips-idf.net/ghb-drogue>. Consulté le 23 juillet 2023.
68. Busardò Francesco Paolo, et Alan Wayne Jones. « Interpreting γ -Hydroxybutyrate Concentrations for Clinical and Forensic Purposes ». *Clinical Toxicology*, vol. 57, n° 3, mars 2019, p. 149-63. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1519194>.
69. Kintz P., et al. « USAGE CRIMINEL DE SUBSTANCES PSYCHO-ACTIVES : LE PROBLÈME DE LA DURÉE DE DÉTECTION: CRIME UNDER INFLUENCE OF PSYCHO-ACTIVE DRUGS : HOW TO ENHANCE THE WINDOW OF DETECTION? » *Acta Clinica Belgica*, vol. 57, n° sup1, janvier 2002, p. 24-30. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1179/acb.2002.072>.
70. Augsburger Marc, et al. *Analyse systématique du GHB dans les échantillons biologiques*. Centre universitaire romand de médecine légale, janvier 2022, p. 21, [https://www.curml.ch/sites/default/files/fichiers/documents/UTCF/GHB_rapport_2021\(Vfinale_public\).pdf](https://www.curml.ch/sites/default/files/fichiers/documents/UTCF/GHB_rapport_2021(Vfinale_public).pdf).
71. Ingels Ann-Sofie M. E., et al. « Screening and Confirmation Methods for GHB Determination in Biological Fluids ». *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 406, n° 15, juin 2014, p. 3553-77. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7586-6>.
72. Elian Albert A. « Determination of Endogenous Gamma-Hydroxybutyric Acid (GHB) Levels in Antemortem Urine and Blood ». *Forensic Science International*, vol. 128, n° 3, août 2002, p. 120-22. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(02\)00183-4](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(02)00183-4).

73. Kintz Pascal, et al. « GHB in Postmortem Toxicology ». *Forensic Science International*, vol. 143, n° 2-3, juillet 2004, p. 177-81. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2004.02.036>.
74. Consensus de la Société Française de Toxicologie Analytique sur les recommandations concernant la prise en charge toxicologique des cas de soumission chimique 2003.
75. JORDAN Annette. *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*. Ecole Supérieure de la Santé, Lausanne, avril 2008.
76. 123bio.net - Chromatographie : introduction.
<http://www.123bio.net/cours/chromato/gaz.html>. Consulté le 19 septembre 2023.
77. Alston William C., et Karno Ng. « Rapid Colorimetric Screening Test for γ -Hydroxybutyric Acid (Liquid X) in Human Urine ». *Forensic Science International*, vol. 126, n° 2, avril 2002, p. 114-17. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(02\)00050-6](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(02)00050-6).
78. Soichot Marion, et al. « Intérêt d'une méthode enzymatique pour le diagnostic des intoxications par GHB/GBL ». *Toxicologie Analytique et Clinique*, vol. 31, n° 2, mai 2019, p. 106-15. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2019.03.137>.
79. Laboratoires bühlmann. *Gamma-Hydroxybutyric Acid Enzymatic Assay*. BÜHLMANN LABORATORIES AG, 8 février 2016.
80. HUDON, ANNY-FRANCE. *DÉVELOPPEMENT D'UN NOUVEAU TEST DIAGNOSTIQUE POUR LA DÉTECTION DU GHB EXOGÈNE DANS LES CHEVEUX HUMAINS*. Memoire.
81. « Angel shot », le nom de code lancé par un restaurant pour éviter les agressions.
https://www.terrafemina.com/article/-angel-shot-le-nom-de-code-lance-par-un-restaurant-pour-eviter-les-agressions_a325830/1. Consulté le 9 août 2023.
82. « Angel Shot, un projet de prévention à Brest par la Fédé B ». *Fédé B*, <https://fedeb.net/angel-shot/>. Consulté le 9 août 2023.

83. Article R5132-5 - Code de la santé publique - Légifrance.
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915537/2011-04-14#:~:text=La%20prescription%20ainsi%20que%20toute,r%C3%A9pondant%20%C3%A0%20des%20sp%C3%A9cifications%20techniques. Consulté le 9 août 2023.
84. « Tours : une campagne de sensibilisation sur le GHB lancée par l'université et la Ville ». *lanouvellerepublique.fr*, 12 février 2021, <https://www.lanouvellerepublique.fr/tours/tours-une-campagne-de-sensibilisation-sur-le-ghb-lancee-par-l-universite-et-la-ville>.
85. « GHB : définition, effets secondaires et prévention ». *mpedia.fr*, <https://www.mpedia.fr/art-ghb-definition-effets-prevention/>. Consulté le 19 septembre 2023.
86. magazine, Le Point. « Une campagne anti-GHB lancée dans les boîtes de nuit par le gouvernement ». *Le Point*, 15 février 2022, https://www.lepoint.fr/societe/une-campagne-anti-ghb-lancee-dans-les-boites-de-nuit-par-le-gouvernement-15-02-2022-2464935_23.php.
87. « Smart Straw, la paille anti-viol ». *parismatch.com*, 5 juin 2017, <https://www.parismatch.com/Actu/Insolite/Smart-Straw-la-paille-anti-viol-1277555>.
88. « GHB. Capuchons de verre, pailles... Ces initiatives pour se protéger de la "drogue du violeur" ». *actu.fr*, 19 février 2022, https://actu.fr/societe/ghb-capuchons-de-verre-paille-ces-initiatives-pour-se-protoger-de-la-droque-du-violeur_48758173.html.
89. « Undercover Colors : après le vernis anti-droque du violeur, un nouveau test ultra-efficace ». *Cosmopolitan.fr*, <https://www.cosmopolitan.fr/undercover-colors-le-verniss-anti-viol,1904375.asp>. Consulté le 11 août 2023.

ANNEXE N°1

DATES DE CONSULTATION /DISPENSATION

ANNÉE 1

	Consultation	Dispensation
1	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%;"></div> Coordonnées du prescripteur (ou cachet) : []	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%;"></div> Médicament délivré : [Cachet du pharmacien]
	└┘	└┘
2	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%;"></div> Coordonnées du prescripteur (ou cachet) : []	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%;"></div> Médicament délivré : [Cachet du pharmacien]
	└┘	└┘
3	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%;"></div> Coordonnées du prescripteur (ou cachet) : []	<div style="border-bottom: 1px solid black; width: 100%;"></div> Médicament délivré : [Cachet du pharmacien]
	└┘	└┘

Journal du patient qui se trouve dans son carnet de suivi. A présenter à chaque consultation chez le médecin et à chaque délivrance à la pharmacie afin d’assurer le contrôle et le suivi de la distribution du médicament.

ANNEXE N°2

N'oubliez pas d'emporter pour chaque dispensation :

- Pièce d'identité
- Carte vitale ou attestation de droits sécurité sociale en cours de validité
- Prise en charge mutuelle
- Carnet de suivi

A chaque dispensation, merci de vous munir de l'original de prescription sécurisée hospitalière valide **datant de moins de 3 jours**. Au-delà de 3 jours, votre pharmacien vous délivrera uniquement la quantité de médicament correspondant à la durée restante de votre prescription.

Prenez contact avec votre pharmacie hospitalière avant la première dispensation afin de connaître :

- La disponibilité du produit
- Les modalités administratives pour la création du dossier de facturation (un passage par le bureau des admissions est parfois nécessaire avant la première dispensation)

Ma pharmacie hospitalière :

N° de téléphone : _____

Adresse : _____

Mon médecin traitant :

N° de téléphone : _____

Adresse : _____

Ce document ne remplace pas la notice de votre médicament que vous devez lire attentivement avant de prendre votre médicament car elle contient des informations complémentaires importantes pour vous.

Fiche réalisée par la Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon
Version : Mars 2019

Qu'est ce que XYREM® ? Dans quel cas est-il utilisé ?

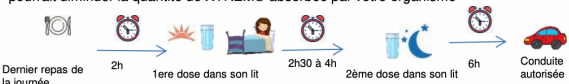
XYREM® agit en **consolidant le sommeil nocturne**. Il diminue les cataplexies et réduit la somnolence la journée. Il est indiqué dans le **traitement de la narcolepsie avec cataplexie** (perte du tonus musculaire au rire)

Comment prendre XYREM® ?

La dose habituelle initiale est de **4,5 g/jour au coucher en 2 prises**. La dose sera adaptée individuellement jusqu'à une **dose maximale de 9 g / jour en 2 prises**.

Chaque dose doit être mise dans le godet doseur puis diluée avec 60 ml d'eau soit 4 cuillères à soupe (préparer les deux doses avant d'aller vous coucher et les placer sur la table de nuit). Ne pas mélanger avec du lait.

Prendre la première dose assis dans son lit puis la deuxième 2h30 à 4h plus tard (vous aurez peut-être besoin d'un réveil). La dernière prise doit avoir lieu avant 3h du matin. La prise de XYREM® doit avoir lieu **minimum 2h après un repas** car la prise d'un repas pourrait diminuer la quantité de XYREM® absorbée par votre organisme



En cas d'oubli de prise ou de vomissement :
-Si vous avez oublié la première dose : **prenez-la dès que vous vous en apercevez** et continuez votre traitement comme d'habitude.
-Si vous avez oublié de prendre la seconde dose : **sautez cette dose et ne prenez pas de ce médicament jusqu'à la prochaine nuit.**
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Comment conserver XYREM® ?

A **température ambiante**.
Après ouverture, le flacon de Xyrem® doit être utilisé dans les **40 jours**.
Après dilution dans les godets doseurs, Xyrem® doit être utilisé dans les **24h**.

Ne prenez jamais XYREM® dans les cas suivants :

Consommation d'alcool (lors d'une soirée par exemple)

Grossesse : l'utilisation de XYREM® n'est pas recommandée.
Allaitement : non recommandé pendant le traitement.
Demandez toujours l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de grossesse ou d'allaitement.
Conduite de véhicule et utilisation de machine : non recommandée pendant au moins 6h après la deuxième prise

Ne modifiez pas le rythme d'administration sans avis du prescripteur.



XYREM® Oxybate de sodium 500 mg/mL solution buvable

Médicament STUPEFIANT
Prescription limitée à 28 jours
Prescription initiale annuelle* réservée aux neurologues ou aux médecins des centres du sommeil
Renouvellement non restreint
Médicament disponible en pharmacie hospitalière



* La délivrance de ce médicament par votre pharmacien ne peut être réalisée que sur présentation de la prescription initiale hospitalière ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée d'une prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an. Il est donc important que vous conserviez avec précaution ces documents.

Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Classification organique	Type d'effet ressenti	Conduite à tenir
Neuropsychiatrique	Vertiges, troubles du sommeil, céphalées, rêves anormaux, somnambulisme, agitation, hallucinations, tremblements, visions troubles	Contre-indication avec l'alcool. Evitez les médicaments pouvant provoquer étourdissements ou confusion. Pour éviter l'énurésie (pipi au lit), faire une miction avant le coucher.
Digestif	Nausées, douleurs abdominales	Buvez entre les repas. Evitez les aliments frits, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.
	Diarrhées	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.
Systémique	Sueurs	Evitez le stress et la chaleur.
Cardiaque	Hypertension artérielle	Prévenez votre médecin en cas d'apparition de ces symptômes
Respiratoire	Risque de dépression respiratoire	Prévenez votre médecin en cas d'apparition de ces symptômes

Si vous ressentez un effet indésirable, qu'il soit précis ou non dans la notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien

Utilisation d'autres médicaments

Certains médicaments peuvent interagir avec XYREM®, prévenez votre médecin si vous prenez :

- Valproate de sodium, phénytoïne, éthosuximide
- Antidépresseur tricyclique : amitriptyline, clomipramine
- Benzodiazépine : augmentation du risque de dépression respiratoire
- Alcool : augmente l'effet du XYREM®

Si vous prenez d'autres médicaments sans ordonnance ou à base de plantes ou compléments alimentaires, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Fiche récapitulative sur le traitement au Xyrem réalisée par le pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon en 2019.

LE ROLE DES TOXICOLOGUES ANALYSTES

Le laboratoire doit disposer d'un matériel adapté aux exigences requises permettant la recherche et le dosage des produits psychoactifs. Dans le cas contraire, le toxicologue enverra tous les échantillons (sans délai, en emballage réfrigéré à l'exception des cheveux qui seront adressés à température ambiante) à un autre laboratoire compétent, qui transmettra directement les résultats au toxicologue.

La moitié des prélèvements sera conservée en vue d'une procédure judiciaire ultérieure.

Qui peut effectuer la recherche et le dosage de produits psychoactifs ?

Le laboratoire doit disposer au minimum :

- d'un chromatographe en phase liquide à haute performance couplée à une barrette de diode et
- d'un chromatographe en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse,
- d'appareillage permettant la conservation des échantillons à -20°C

Le CEIP régional peut orienter un laboratoire vers les laboratoires compétents pour la recherche de substances psychoactives pour lesquels une liste indicative sera prochainement disponible sur le site de l'Afssaps

Quelles sont les molécules à rechercher et à doser prioritairement ?

Alcool éthylique / benzodiazépines et analogues (zopiclone, zolpidem) / antihistaminiques H1 et sédatifs / anticholinergiques (butyrophénones, phénothiazines, benzamides...) / méprobamate / GHB / kétamine / cannabinoïdes / opioïdes, cocaïne, LSD, amphétamines.

D'autres molécules devront être recherchées en fonction des antécédents de traitements de la victime, des constatations et orientations cliniques après concertation avec le médecin ayant pris en charge la victime.

Rôles du toxicologue analyste

1. Procéder aux analyses sanguines et urinaires, en accord avec le médecin
2. Analyser les cheveux si le médecin en a fait la demande en fonction des éléments de l'anamnèse et du délai par rapport à l'agression
3. Assurer la conservation des échantillons : à -20°C à l'abri de la lumière pour tous les échantillons sauf pour les cheveux qui seront conservés dans un endroit sec à température ambiante et à l'abri de la lumière



Tous les résultats des analyses, même négatifs, doivent être communiqués par le toxicologue au médecin clinicien qui en avait fait la demande.

Si le laboratoire est directement requis par l'autorité judiciaire, les résultats doivent être rendus à l'autorité requérante et le laboratoire déclare le cas au CEIP régional.

En cas de dépôt de plainte, la destruction des échantillons nécessitera l'autorisation de l'autorité judiciaire.

Au décours de ces résultats, le CEIP régional fait parvenir au toxicologue comme au médecin un bilan annuel des cas de soumission chimique avec les résultats locaux ainsi qu'un bilan annuel national.

Protocole de prise en charge des victimes potentielles de soumission chimique par les toxicologues analystes

Fédé B

VICTIME DE VIOLENCES
SEXISTES OU SEXUELLES ?
BESOIN D'AIDE ?

CONTACTE NOUS

BENEVOLE

Angel shot

♂ ♀ ⚧

♂ ♀ ⚧

Personne non binaire

NUMÉROS SÛRS DE BÉNÉVOLES PRÉSENT-E-S
DISPONIBLES TOUT AU LONG DE LA SOIRÉE

Ceci est un dispositif de sécurité mis en place par les organisateurices, merci de le respecter.

Affiche mise en place par la Fédé B au cours de leurs évènements festifs qui se base sur le principe de l'Angel Shot comme moyen de prévention contre les agressions à caractère sexuel.

ANNEXE N°5

CABINET MÉDICAL DES DOCTEURS S. BENOIST - N. DANINO - P. LERAT - A. TABART
41, AVENUE PÈRE CHARLES DE FOUCAULD - 14000 CAEN - TÉL : 02-31-83-20-47
FAX : 02-31-52-29-04

DOCTEUR STEPHANE BENOIST

MÉDECINE GÉNÉRALE

N° RPPS



10100658250

17-c

SECRETARIAT OUVERT
DE 9 H A 19 H
SAMEDI DE 9 H A 12 H

Le 24/08/23

XYREM Buvable

Quatre vingt cinq grammes au coucher puis
Quatre vingt cinq grammes trois heures plus
tard.

PHARMACIE CENTRALE
CHU Côte de Nacre
CHU - CS 30001 - 14033 CAEN Cedex

QSP VIT. - HUIT JOURS -

6A9978758001

N° AM



141004309

RPPS

POUR LES VISITES A DOMICILE, DE PRÉFÉRENCE TÉLÉPHONER AVANT 11 HEURES.
MEMBRE D'UNE ASSOCIATION DE GESTION AGEE, LE RÈGLEMENT DES HONORAIRES PAR CHEQUE
EN CAS D'URGENCE, LA NUIT ET LE WEEK-END, APPELER LE 15

11/10/27

2027

Vuni

m° 148673

Prescription de Xyrem en provenance du CHU de Caen sur une ordonnance sécurisée.

ANNEXE N°6



Tu penses
avoir été
drogué(e) ?

Un tchat en ligne gratuit 24h/24 et 7j/7.
Un échange individualisé avec un gendarme
ou un policier spécialement formé.
Aucune obligation de déclarer son identité.



Scannez-moi maintenant
pour démarrer une discussion
instantanée avec un gendarme
ou un policier.

#NeRienLaisserPasser

En cas d'urgence, appelez le 17 ou le 112.
<https://arretonslesviolences.gouv.fr/>



Drogué(e)
malgré toi ?

Un tchat en ligne gratuit 24h/24 et 7j/7.
Un échange individualisé avec un gendarme
ou un policier spécialement formé.
Aucune obligation de déclarer son identité.



Scannez-moi maintenant
pour démarrer une discussion
instantanée avec un gendarme
ou un policier.

#NeRienLaisserPasser

En cas d'urgence, appelez le 17 ou le 112.
<https://arretonslesviolences.gouv.fr/>



Ton ami(e)
a été
drogué(e) ?

Un tchat en ligne gratuit 24h/24 et 7j/7.
Un échange individualisé avec un gendarme
ou un policier spécialement formé.
Aucune obligation de déclarer son identité.



Scannez-moi maintenant
pour démarrer une discussion
instantanée avec un gendarme
ou un policier.

#NeRienLaisserPasser

En cas d'urgence, appelez le 17 ou le 112.
<https://arretonslesviolences.gouv.fr/>

Affiches de prévention issues de la campagne du gouvernement français datant du 16 février 2022 pour la réouverture des discothèques.