



Juillet 2015

Fiche d'information

Gamma-hydroxybutyrate (GHB), gamma-butyrolactone (GBL), 1,4-butanediol (BD)

Identification et chimie

GHB

γ -hydroxybutyrate, acide γ -hydroxybutyrique. GHB désigne à la fois l'acide libre et les sels de sodium et de potassium

Les noms de rue du GHB sont notamment Fantasy, gouttes KO, ecstasy liquide, oxybate de sodium, Gamma OH, Salty Water. Bien que le GHB soit commercialisé sous le nom d'« ecstasy liquide », il n'a rien à voir avec l'« ecstasy » dérivée de l'amphétamine (méthylène-dioxy-méthamphétamine, MDMA).

Formule brute: $C_4H_8O_3$ N° CAS: 591-81-1

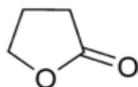


GBL

γ -butyrolactone, 4-butanolide, γ -lactone de l'acide 4-hydroxybutyrique, dihydro-2(3H)-furanone^[1-3]

Les noms de rue de la GBL sont notamment Renewtrient, Blue Nitro, Gamma G.

Formule brute: $C_4H_6O_2$ N° CAS: 96-48-0



BD (1,4-BD)

butanediol, 1,4-butanediol, 1,4-butylèneglycol, tétraméthylèneglycol, 1,4-dihydroxybutane^[2-5]
Les noms de rue du BD sont notamment Borametz, BVM, Promusol, Thunder Nectar.

Formule brute: C₄H₁₀O₂ N° CAS: 110-63-4



Description

Le GHB est commercialisé sous forme de sel (poudre) ou de liquide incolore. Parfois, la solution est colorée pour la rendre plus attrayante. Elle a un goût salé et légèrement savonneux et est pratiquement inodore.

La GBL est un liquide incolore avec une légère odeur. Elle est miscible à l'eau et donne une réaction faiblement acide. La GBL est difficilement inflammable; toutefois, lorsque la substance est chauffée au-dessus de son point d'inflammation (55° à 100° C), les vapeurs peuvent former avec l'air un mélange explosif. Elles sont plus lourdes que l'air.^[1,3]

Le BD est un liquide hygroscopique incolore, pratiquement inodore. Il est aisément soluble dans l'eau, les alcools, les cétones et d'autres solvants organiques. Outre le 1,4-BD, il existe trois autres isomères, le 2,3-BD, le 1,2-BD et le 1,3-BD, dont les métabolites sont différents de ceux du 1,4-BD.^[3]

Informations sur la situation

Le GHB a été synthétisé pour la première fois en 1960 en raison de sa similitude avec l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur, dans le but d'obtenir un médicament induisant une dépression du système nerveux central.^[6] Le GHB s'est également révélé avoir une action sédatrice semblable à celle de la GBL, dont les effets avaient été découverts 13 ans plus tôt. Le GHB a trouvé une application clinique en tant qu'anesthésiant intraveineux, mais a été remplacé par des anesthésiants plus efficaces à cause de ses effets secondaires (convulsions épileptiformes). Aujourd'hui, le GHB est utilisé avec succès dans le traitement de la narcolepsie (hypersomnie).^[7] Le GHB est une substance que l'on trouve naturellement à de très faibles concentrations dans le cerveau humain.^[8,9]

Le GHB est utilisé de manière illégale depuis les années 1980. Il a été employé dans les milieux culturistes (bodybuilding) en tant que complément nutritionnel et prétendu stimulant de la production d'hormone de croissance. Puis, dans les 1990, il est apparu dans les soirées festives en tant que drogue de loisirs. Les premiers pays ont réagi en interdisant son utilisation. En Suisse, le GHB a été soumis à la loi sur les stupéfiants en 2002, après que l'on a enregistré une augmentation importante des cas d'intoxication à partir de 1998 (30 à 50 cas par an). Les consultations auprès du Tox Info Suisse concernant des intoxications par le GHB n'ont toutefois subi qu'une légère baisse passagère.^[10,11]

La GBL et le BD sont des précurseurs du GHB.

Utilisation

Le GHB n'a jamais été utilisé à des fins techniques, alors que la GBL a de multiples applications techniques.^[12] Elle est utilisée en tant que solvant pour le polyacrylonitrile, l'acétate de cellulose, le polystyrène, la gomme-laque et les résines, en tant qu'additif dans les huiles de coupe, les produits de décapage et les produits auxiliaires textiles et en tant que composante de dissolvants pour vernis à ongles « exempts d'acétone »; c'est également un réactif très employé en synthèse organique (produit de départ pour la fabrication de la pyrrolidone, de la N-méthylpyrrolidone et de la polyvinylpyrrolidone, de la pipéridine, de la méthionine, des résines synthétiques, des plastifiants, etc.). Plus de 200 produits chimiques contenant notamment de la GBL (dans des proportions pouvant aller jusqu'à 100%) étaient

enregistrés en Suisse en 2005, principalement dans le domaine des matériaux de construction, des peintures, des pâtes à teinter et des produits chimiques photographiques.

Le BD est fabriqué à l'échelle industrielle (plus de 500 000 tonnes en 1995) et est un produit intermédiaire important dans l'industrie chimique. Le principal domaine d'application est la production de polyuréthanes. Le BD est également une matière première pour la fabrication du tétrahydrofurane et de la GBL.

Métabolisme du GHB, de la GBL et du BD

Le GHB est rapidement absorbé dans l'intestin. Chez l'homme, les taux plasmatiques maximaux, qui sont dose-dépendants, sont déjà atteints après 25 à 45 minutes.^[13] La demi-vie d'élimination est de 30 à 50 minutes et la durée d'action de 1 à 3 heures. Le GHB peut être décelé dans le sang pendant 8 heures et dans l'urine pendant 12 heures; il est dégradé en dioxyde de carbone et en eau.^[14]

La GBL est métabolisée en GHB dans l'organisme par une lactonase sérique.^[15] La GBL n'a en elle-même pas d'activité biologique. Ses effets pharmacologiques reposent sur sa transformation rapide en GHB.

Le BD est également métabolisé en GHB dans l'organisme; cette transformation en deux étapes par l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase^[16] s'effectue très rapidement, raison pour laquelle ce produit est aussi utilisé en tant que drogue. Les symptômes cliniques sont les mêmes que ceux d'une intoxication par le GHB.

Effets et propriétés toxicologiques du GHB, de la GBL et du BD

Après absorption orale, le GHB induit une euphorie et un état semblable à l'ébriété.^[17-19] L'effet se manifeste très rapidement, après 15 minutes déjà.^[20] L'ébriété est similaire à celle provoquée par l'alcool et évolue vers une fatigue et une détente. Pendant la durée de l'état d'ébriété, la perception des sensations est intensifiée. On prête également au GHB un effet aphrodisiaque.

Un surdosage lors de l'ingestion de GHB, de GBL ou de BD peut provoquer des nausées, des vomissements, des vertiges, une somnolence, une détresse respiratoire et une perte de connaissance.^[21,22] En cas d'augmentation, même faible, de la dose, l'effet dépressif exercé sur le système nerveux central ou l'effet narcotique en cas d'utilisation orale ou intraveineuse entraînent rapidement un coma profond.

Une analyse de séries relativement importantes de cas de surdosage de GHB a montré que jusqu'à 28 % des patients présentaient un coma profond (GCS=3 ; Glasgow Coma Scale: GCS = 15 correspond à un éveil complet et GCS = 3 à un coma profond) et près de 60 % des patients un coma moyen (GCS <9). Les patients se réveillent après quelques heures (valeur médiane 2 heures) et ne présentent plus de troubles. Typiquement, on observe un réveil rapide et complet en 15 à 20 minutes.^[21-23]

Lors de la prise de GHB, il existe en outre un risque de corrosion de la bouche et du tractus gastro-intestinal supérieur lié à l'hydroxyde de sodium non entièrement transformé lors de la fabrication du produit. En cas de contact avec la peau, le GBL peut provoquer une irritation cutanée. Des projections dans les yeux (GBL et BD) peuvent entraîner une irritation de la conjonctive (rougeur de l'œil).

Consommation chronique et dépendance

Le GHB, la GBL et le BD n'entraînent pas de dépendance chez les consommateurs occasionnels de ces substances.^[26] La prise chronique à des doses élevées induit une dépendance psychique et physique.^[27-29] Des symptômes de manque apparaissent après l'arrêt de ces substances chez les consommateurs ayant pris des doses élevées à intervalles rapprochés pendant des semaines ou des mois. Les symptômes de manque se manifestent après 1 à 6 heures et comprennent des tremblements, un pouls rapide, une agitation, des insomnies, de l'anxiété, des nausées et des vomissements. Dans les cas graves, les

patients présentent également un délire, des sueurs et une chute de la tension artérielle.^[18, 30-32] Les effets secondaires observés lors d'une thérapie chronique (traitement de la narcolepsie) sont des céphalées, une énurésie et des crampes dans les jambes.^[33]

Exposition et risques

En Suisse, les intoxications par les trois substances, GHB, GBL et BD, sont pratiquement exclusivement dues à des abus. Sont principalement touchés des hommes jeunes (proportion d'hommes: 63 %, âge: 16 à 41 ans, âge médian: 24 ans) qui fréquentent des soirées festives ou font du bodybuilding. Dans 65 % des cas examinés par le Tox Info Suisse, d'autres drogues, telles qu'alcool, cocaïne, amphétamines ou ecstasy, avaient également été prises.^[10,11]

Risques lors de l'absorption

La marge entre les quantités de GHB, de GBL ou de BD nécessaires pour obtenir l'effet souhaité et celles entraînant des effets toxiques indésirables étant très faible, il existe un risque de surdosage. Ce risque est augmenté par le fait que l'on ne connaît souvent pas le degré de pureté et la concentration des substances.

La prise de GHB, de GBL ou de BD en combinaison avec d'autres drogues, de l'alcool ou des médicaments est dangereuse. Elle peut renforcer les effets toxiques dans des proportions susceptibles de mettre la vie de la personne en danger. De plus, les symptômes d'une intoxication par le GHB (la GBL ou le BD) ne sont pas toujours reconnus immédiatement.

Un coma sans surveillance médicale ni possibilités de traitement comporte un risque de complications graves mettant la vie en danger, telles qu'arrêt respiratoire, chute de la tension artérielle, hypothermie ou convulsions. Des décès consécutifs à l'absorption de GHB ont également été recensés à travers le monde^[34].

Il est important de mentionner l'utilisation du GHB en tant que « drogue du viol » (date rape drug), lorsque la substance est mélangée à des boissons par des tiers à des fins malveillantes, afin d'endormir la victime pour la voler ou en abuser sexuellement (gouttes KO).^[19] Les victimes présentent une baisse de la conscience et ne se souviennent souvent plus de ce qui leur est arrivé.

Intoxications et fréquence

GHB

Entre 1997 et 2005, le Tox Info Suisse a été confronté à 334 cas d'intoxication par le GHB. Pour 271 d'entre eux, il s'agissait d'une intoxication aiguë consécutive à une absorption volontaire de GHB et pour 28, d'une intoxication aiguë non intentionnelle. 23 cas concernaient une exposition chronique. Sept cas d'intoxication ont été recensés chez des enfants, dont six concernaient des jeunes (de 14/15 ans) qui avaient intentionnellement pris du GHB; un cas concernait un petit enfant (de 4 ans) qui avait bu dans un flacon de GHB qui traînait.

Pour ces cas, le Tox Info Suisse a reçu 87 rapports médicaux concernant l'évolution de l'intoxication qui révèlent 80 cas graves et un cas mortel. Chez les enfants, aucun cas d'intoxication grave n'a été rapporté.

GBL

Entre 1997 et 2005, le Tox Info Suisse a enregistré 101 cas d'intoxication par la GBL qui étaient tous dus à des abus. Bien que ce produit ait des applications techniques, aucun cas d'intoxication accidentelle n'a été signalé au Tox Info Suisse. On rapporte à l'étranger des cas très divers d'intoxication accidentelle. On connaît notamment deux cas d'intoxication par du dissolvant pour vernis à ongles contenant de la GBL chez des petits enfants (de 1 et de 2 ans) au Canada.^[35] L'intoxication s'est manifestée par des symptômes typiques d'une

intoxication à la GHB: la petite fille d'un an présentait des apnées a dû être intubée (GCS = 6); le petit garçon de deux ans a vomi plusieurs fois et présentait des troubles de la coordination des mouvements (ataxie). Les deux enfants ont entièrement récupéré. Deux cas (14 et 27 ans) consécutifs à l'ingestion de dissolvant pour vernis à ongles ont également été rapportés en France.^[36] Ici aussi, des symptômes typiques d'une intoxication par la GHB ont été observés, avec un état comateux et un réveil sans séquelles après quelques heures.

BD

De par son utilisation à des fins techniques, le BD peut donner lieu à des intoxications accidentelles. Quatre cas d'intoxication par le BD ont été signalés au Tox Info Suisse entre 1997 et 2005, dont trois étaient dus à des abus. Le quatrième cas était une intoxication accidentelle par contact avec la peau et la bouche. On n'a aucune information sur l'évolution de l'intoxication.

Premiers secours

En cas d'ingestion	En cas de détresse respiratoire ou de perte de connaissance, appeler immédiatement les urgences sanitaires (144).
En cas de contact avec la peau	Enlever immédiatement les vêtements contaminés. Laver immédiatement et abondamment la peau à l'eau et au savon. Ne pas frotter la peau.
En cas de contact avec les yeux	Rincer immédiatement et abondamment à l'eau pendant au moins 10 minutes, paupières ouvertes. En cas de troubles persistants, consulter un médecin / téléphoner au Tox Info Suisse.

En appelant le médecin / le Tox Info Suisse, avoir si possible le récipient (la bouteille de produit) en question ou son étiquette à portée de main et l'emporter chez le médecin ou à l'hôpital.

Traitement

Les patients présentant une intoxication aiguë requièrent une surveillance médicale et un maintien des voies respiratoires. Dans les cas graves (principalement des intoxications combinées), une intubation est nécessaire. Le traitement consiste en une thérapie de soutien. Il n'existe pas d'antidote pour supprimer les effets du GHB.^[37,38]

Le traitement du sevrage de patients ayant une dépendance chronique au GHB nécessite une hospitalisation. Des tranquillisants puissants s'avèrent souvent nécessaires.^[39]

Conseils de sécurité

L'OFSP et le Tox Info Suisse déconseillent vivement la consommation des drogues que sont le GHB, la GBL et le BD. Ne prendre en aucun cas ces substances en même temps que de l'alcool, des médicaments ou d'autres drogues.

Dans certains établissements, ne pas accepter de boissons ouvertes proposées par des inconnus. Ne pas laisser son verre sans surveillance (gouttes KO!).

Respecter les précautions requises lors de l'utilisation de produits techniques contenant de la GBL.

Réglementations légales

Selon l'ordonnance sur les tableaux des stupéfiants (OTStup-DFI, RS 812.121.11, voir annexe 2, tableau a), le GHB et la GLB sont des substances soumises à contrôle. A noter que la GBL utilisée dans l'industrie fait l'objet d'une dérogation. La GBL destinée à un usage

privé, par contre, ne fait pas exception à la règle et est soumise à la législation sur les stupéfiants.

Pour les produits chimiques c'est la réglementation de l'UE relative à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage qui s'applique. Il n'existe pas encore de classification officielle de l'UE pour ces substances. La GBL et le BD sont classifiés par les fabricants sous leur propre responsabilité.

Pour tout complément d'information

Office fédéral de la santé publique, division Produits chimiques, 3003 Berne
Tél: +41 31 322 96 40, courriel: bag-chem@bag.admin.ch

Tox Info Suisse
Freiestrasse 16, 8032 Zurich
Tél: +41 44 251 66 66, courriel: info@toxi.ch

Bibliographie

1. **BGIA** Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz, GESTIS-Datenbank
2. **Römpf** Chemie Lexikon, online Version 2.12 vom 17.12.2006; <http://www.roempp.com/prod/index1.html>
3. **Ullmann's** Encyclopedia of Industrial Chemistry, online, März 2007; http://www.mrw.interscience.wiley.com/ueic/ueic_articles_fs.html
4. **Cavender** FL, **Sowinski** EJ. Glycols. In: Bingham E, Cohns B, Powell C (eds.): Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 5th ed. (Vol 7) John Wiley & Sons, Inc., New York 2001: 1-71.
5. **SIDS** Initial Assessment Report, 10th SIAM, 1,4-Butanediol. Tokyo, 2000
6. **Laborit** H. Sodium 4-hydroxybutyrate. Int J Neuropharmacol 1964; 32: 433-51.
7. **Dauvilliers** Y, **Arnulf** I, **Mignot** E. Narcolepsy with cataplexy. Lancet 2007; 369(9560): 499-511
8. **Snead III** OC, **Gibson** KM. γ -Hydroxybutyric Acid. N Engl J Med 2005; 352(26): 2721-2732.
9. **Trendelenburg** G, **Strohle** A. Gamma-hydroxybutyrate – a neurotransmitter, medicine, and drug. Nervenarzt 2005; 76(7): 832-838
10. **Liechti** ME, **Kupferschmidt** H et al. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. Drug Alcohol Depend 2006; 81:323-6.
11. **Liechti** ME, **Kupferschmidt** H. γ -hydroxybutyrate (GHB) and γ -butyrolactone (GBL): analysis of overdose cases reported to the Swiss Toxicological Information Centre. Swiss Med Wkly 2004; 134: 534-7
12. Toxikologische Bewertung: γ -Butyrolacton. BG-Chemie, Heidelberg 2005; 78p.
13. **Kupferschmidt** H, **Fattinger** K. Medizinische Probleme beim Konsum illegaler Drogen. In: Grundlagen der Arzneimitteltherapie, Documed, Basel 2005: 274-283
14. **Martin** TG. Drug Facilitated Sexual Assault – Epidemic or Urban Myth? Clinical Toxicology 2005; 43:388-390
15. **Dyer** JE. Evolving abuse of GHB in California – bodybuilding drug to date-rape drug. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38(2): 184
16. **Haller** CA, **Thai** D, **Dyer** JE et al. 1,4-Butanediol Pharmacokinetics and Clinical Effects in Humans. Clinical Toxicology 2006; 44: 430.
17. Suchtpräventionsstelle der Stadt Zürich, Schul- und Sportdepartement. GHB/GBL. <http://www.stadt-zuerich.ch/internet/stzh/home.html> Suchbegriff: GHB.
18. **Donovan** JW. Gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone, and butanediol – abuse and effects. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38(2): 183

19. **Varela M**, Nogué S, Miró Ò et al. Gamma hydroxybutyrate use for sexual assault. *Emerg Med J* 2004; 21:255-256
20. **Iten PX**, Oestreich A, Lips R et al. Eine neue Droge erreicht die Schweiz: Koma nach Einnahme von Gamma-Hydroxybuttersäure. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 356-61
21. **LoVeccio F**, Curry SC, Bagnasco T. Butyrolactone induces central nervous system depression after ingestion of RenewTrient, a "dietary supplement". *New Engl J Med* 1998; 339 (12): 847-8.
22. **Smith SW** et al. Adverse events associated with ingestion of gammabutyrolactone – Minnesota, New Mexico, and Texas, 1998-1999. *JAMA* 1999; 281 (11): 979-8.
23. **Chin RL**, Sporer KA, Dyer JE et al. Clinical Course of gamma-Hydroxybutyrate Overdose. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 716-722
24. **Liechti ME**, Kupferschmidt H. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) and gamma-Butyrolactone (GBL) poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(5): 758-759
25. **Miró Ò**, Nogué S, Espinosa G et al. Trends in Illicit Drug Emergencies: The Emerging Role of Gamma-Hydroxybutyrate. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 40(2): 129-135
26. **Schneir AB**, Ly BT, Clark RF. A case of withdrawal from the GHB precursor gammabutyrolactone and 1,4-butanediol. *J. Emerg Med* 2001; 21(1): 31-3.
27. **Dyer JE**, Roth B, Hyma B. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 147-53.
28. **Galloway GP**, Frederick SL, Stagers F Jr. Physical dependence on sodium oxybate. *Lancet* 1994; 343: 57.
29. **Galloway GP**, Frederick SL, Stagers F Jr et al. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug abuse that causes physical dependence. *Addiction* 1997; 92: 89-96.
30. **Zvosec DL**, Smith SW, Ladmer D. Gamma Hydroxybutyrate Withdrawal Syndrome in the Emergency Department : Clinical Course and Autonomic Instability. *Ann Emerg Med* 2006; 48(4): 335
31. **Dyer JE**, Roth B, Hyma BA. GHB withdrawal syndrome: eight cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(5): 650
32. **Chin MY**, Kreutzer RA. Acute Poisoning from gamma-Hydroxybutyrate in California. *West J Med* 1992; 156 : 380-384
33. **Borgen LA**, Okerholm RA, Lai A, Scharf MB. The pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution following acute and chronic administration to narcoleptic patients. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 253-7
34. **Ropero-Miller JD**, Goldberger BA. Recreational drugs. Current trends in the 90s. *Clin Lab Med* 1998; 18: 727-46.
35. **Leblanc F**, Blais R. Gamma-Butyrolactone exposure from nail polish remover. *Clinical Toxicology* 2000; 38: 535
36. **Rambourg-Schepens M**, Buffet M, Durak C et al. Gamma-Butyrolactone Poisoning and its similarities to Gamma-Hydroxybutyric Acid: Two Case Reports. *Vet Hum Toxicol* 1997; 39: 234-235
37. **Osterwalder JJ**. Intoxikationen durch "Designerdrogen". Teil 2. Empfehlungen für das Notfallmanagement. *Schweiz Med Forum* 2006; 6(26):620-625
38. **Kupferschmidt H**, Pletscher W, Vetter W. Fälle mit unklarem Koma : Informationen für die Notfallärzte in der Schweiz. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000; 89: 106-107
39. **Sharma AN**, Nelson L, Hoffmann RS. Severe Gamma Butyrolactone Withdrawal. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38(5): 535

Réalisé en collaboration avec le Tox Info Suisse.