Document généré le 11 août 2025 18:35

M/S : médecine sciences

Mécanismes d'action d'un médicament détourné : le γ-hydroxybutyrate

A mechanism for γ-hydroxybutyrate (GHB) as a drug and a substance of abuse

Michel Maitre, Jean-Paul Humbert, Véronique Kemmel, Dominique Aunis et Christian Andriamampandry

Volume 21, numéro 3, mars 2005

URI : https://id.erudit.org/iderudit/010692ar

Aller au sommaire du numéro

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

Découvrir la revue

Citer cet article

Maitre, M., Humbert, J.-P., Kemmel, V., Aunis, D. & Andriamampandry, C. (2005). Mécanismes d'action d'un médicament détourné : le γ-hydroxybutyrate. *M/S : médecine sciences*, *21*(3), 284–289.

Résumé de l'article

Le γ-hydroxybutyrate (GHB), synthétisé dans les années 1960 pour ses propriétés GABAergiques (GABA, acide γ-amino-butyrique), est une substance qui pénètre facilement et rapidement dans le cerveau. Il induit un sommeil proche du sommeil physiologique, avec un réveil de bonne qualité, et possède des indications en anesthésiologie et dans le traitement des troubles narcoleptiques et de l'addiction à l'alcool. Ses propriétés sédatives, anxiolytiques et euphorisantes ont détourné ce composé de ses indications en thérapeutique, pour une utilisation à des fins récréatives et une consommation illicite. Le GHB à doses pharmacologiques interagit avec les récepteurs $GABA_B$ cérébraux et avec une famille de récepteurs spécifiques, exprimés principalement par le système nerveux central. Cette dernière famille représente l'un des constituants essentiels d'un système GHB endogène qui aurait comme rôle principal de contrôler l'activité de certaines synapses GABA du système nerveux central.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2005

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

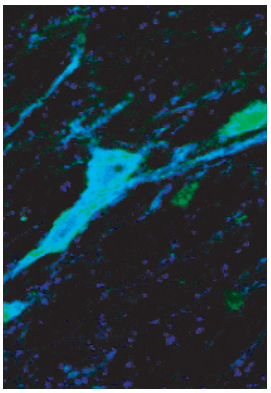
https://www.erudit.org/fr/

MEDECINE/SCIENCES 2005; 21: 284-9

Mécanismes d'action d'un médicament détourné : le γ-hydroxybutyrate

Michel Maitre, Jean-Paul Humbert, Véronique Kemmel, Dominique Aunis, Christian Andriamampandry

> Le γ-hydroxybutyrate (GHB), synthétisé dans les années 1960 pour ses propriétés GABAergiques (GABA, acide γ-amino-butyrique), est une substance qui pénètre facilement et rapidement dans le cerveau. Il induit un sommeil proche du sommeil physiologique, avec un réveil de bonne qualité, et possède des indications en anesthésiologie et dans le traitement des troubles narcoleptiques et de l'addiction à l'alcool. Ses propriétés sédatives, anxiolytiques et euphorisantes ont détourné ce composé de ses indications en thérapeutique, pour une utilisation à des fins récréatives et une consommation illicite. Le GHB à doses pharmacologiques interagit avec les récepteurs $GABA_B$ cérébraux et avec une famille de récepteurs spécifiques, exprimés principalement par le système nerveux central. Cette dernière famille représente l'un des constituants essentiels d'un système GHB endogène qui aurait comme rôle principal de contrôler l'activité de certaines synapses GABA du système nerveux central. <



Institut de Chimie biologique
et Inserm U.575,
Faculté de médecine,
11, rue Humann,
67085 Strasbourg Cedex, France.
maitre@neurochem.u-strasbg.fr

Le γ-hydroxybutyrate (GHB), connu en raison de sa consommation illicite et des intoxications qu'il peut entraîner, est devenu populaire dans les années 1980 auprès des *body builders* californiens, du fait d'actions supposées trophiques et lipolytiques. En réalité, l'absorption de GHB à doses pharmacologiques (plusieurs grammes) entraîne une forte sédation ou un sommeil profond de stade IV qui s'accompagnent de la sécrétion d'hormone de croissance. En raison de ses propriétés sédatives, anxiolytiques et euphorisantes, la consommation de GHB s'est répandue chez les participants aux *rave parties* ; à doses toxiques, les médecins urgentistes et les toxicologues ont pu constater des comas plus ou moins profonds avec, dans de rares cas, une issue fatale liée à son association avec d'autres substances telles que l'alcool, les barbituriques ou la MDMA (méthylène dioxyméthamphétamine, *ecstasy*) [1].

Pour le médecin et le biologiste, l'histoire du GHB commence beaucoup plus tôt, dans les années 1960, date à laquelle le laboratoire de H. Laborit [2] synthétise le GHB dans le but d'obtenir un GABA mimétique capable de franchir facilement la barrière hémato-encéphalique. Ce composé a rapidement été utilisé, surtout en France, dans certaines indications en anesthésiologie. Actuellement supplanté par d'autres médications dans ce domaine, le GHB est utilisé officiellement aux États-Unis et en Europe pour diminuer les attaques de sommeil diurne et les épisodes de cataplexie chez le narcoleptique [3]. En Italie et dans certains autres pays européens, le GHB est employé pour aider au sevrage et à l'abstinence chez le sujet alcoolodépendant. Il fait l'objet d'études cliniques pour le traitement d'autres assuétudes et pharmacodépendances, et pour la réduction des symptômes chez le patient atteint de fibromyalgie.

Le GHB est aussi et avant tout une molécule endogène, présente dans plusieurs organes et dans le sang circulant en quantité micromolaire. Du fait de ses effets psychotropes, ce sont surtout les effets du GHB endogène cérébral qui font l'objet de cet article.

Le GHB : une molécule signal de la communication synaptique

Dans le cerveau, le GABA est désaminé, puis oxydé ou réduit pour conduire soit à l'acide succinique dans la mitochondrie, soit au GHB dans le cytosol. Il semble que cette dernière transformation soit l'apanage de certains neurones dont la grande majorité expriment également la glutamate décarboxylase (GAD), qui fabrique le GABA à partir de l'acide glutamique. Dans les neurones qui produisent du GHB cohabitent donc la GAD et la SSR (acide succinique semi-aldéhyde réductase), l'enzyme de synthèse du GHB [4]. De localisation cytosolique comme la GAD, la SSR est donc le marqueur des neurones GHB *(Figure 1)*. Il semble exister plusieurs isoformes de cette SSR, dont plusieurs ont été clonées. À part le GABA, d'autres précurseurs mineurs endogènes du GHB ont été identifiés (γ-butyrolactone et 1,4 butanediol), mais il semble que ces voies aient peu d'importance fonctionnelle *in vivo*.

Le GHB synthétisé dans le cerveau possède un temps de renouvellement rapide (entre 9 et 30 minutes suivant les régions cérébrales) [5] et est distribué de façon hétérogène en quantité micromolaire (1 à 20 µM). Il a été récemment démontré que le GHB était capturé de façon active par une population de vésicules synaptiques et que ce transport était inhibé par le GABA et la glycine [6]. Cela conforte l'idée que le GHB est synthétisé et accumulé dans les vésicules synaptiques de neurones GABAergiques exprimant à la fois la GAD et le VIAAT (*vesicular inhibitory aminoacid transporter*).

Le GHB est présent dans le milieu extracellulaire cérébral à des concentrations encore inconnues. Des études ont montré qu'il était libéré dans ce milieu du fait de la dépolarisation neuronale induite par la vératridine ou les ions potassium, par des mécanismes inhibés par la tétrodotoxine ou les agents complexant les ions Ca^{2+} [7]. Participant à la régulation des concentrations extracellulaires de GHB, une capture active de cette substance a été mise en évidence dans des lignées neuronales ou des synaptosomes. Ce transport possède un Km de 35 à 46 µM et est dépendant du gradient de Na^+/Cl^- [8]. Différents analogues structuraux du GHB, dont le GABA lui-même, interfèrent avec ce transport ; la sélectivité de ces inhibiteurs n'a toutefois pas encore été testée [9].

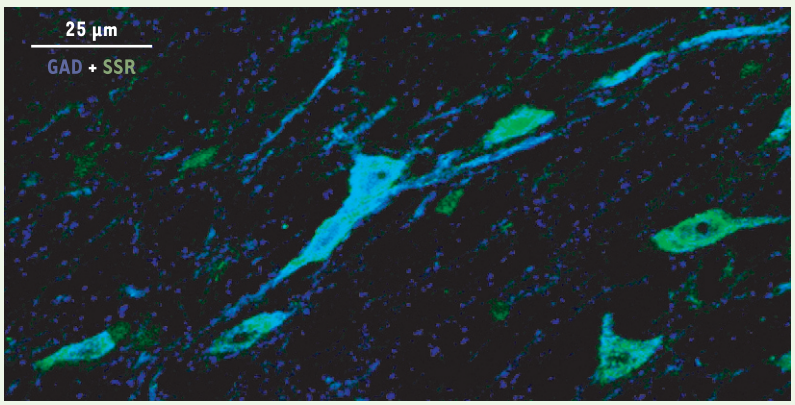


Figure 1. ***Localisation de la SSR et de la GAD dans la substance noire réticulée chez le rat.*** La détection effectuée par immunofluorescence indirecte marque la SSR (acide succinique semi-aldéhyde déshydrogénase) en vert (CY3) et la GAD (glutamate décarboxylase) en bleu (CY5). Les cellules SSR positives sont dans 70 % des cas également GAD-positives. Un réseau dense de fibres GAD-positives coexiste avec un réseau plus discret de prolongements contenant de la SSR. Dans les cellules qui n'expriment que la SSR, la synthèse de GHB pourrait se faire à partir du GABA transporté de l'espace extracellulaire.

Le GHB endogène du cerveau possède une famille de récepteurs propres

Depuis 1982, on sait qu'il existe pour le GHB, dans le cerveau de rat, un ou plusieurs sites de fixation membranaire, saturable et réversible [10]. Les valeurs des affinités du GHB radioactif pour ces sites sont compatibles avec les concentrations de GHB endogène. Ces sites de fixation sont de distribution hétérogène, avec un maximum dans les couches superficielles du cortex, dans l'hippocampe et dans les bulbes olfactifs de l'animal. Le striatum, le thalamus et certains noyaux dopaminergiques du mésencéphale expriment une densité moyenne de sites [11]. En revanche, il n'a pas été possible de mettre en évidence une fixation de GHB radioactif de forte affinité dans l'hypothalamus et les régions caudales du cerveau (à l'exception d'une expression très faible dans le cervelet). Durant le développement chez l'animal, ces sites de fixation pour le GHB apparaissent après les sites récepteurs $GABA_B$ et possèdent une pharmacologie spécifique [12]. Seuls les analogues structuraux synthétiques du GHB déplacent le GHB radioactif de ses sites, les ligands $GABA_A$ et $GABA_B$ n'ayant pas d'effets.

La fixation du GHB sur ses sites membranaires semble dépendre du couplage de ces sites avec des protéines G, car l'affinité pour le GHB est significativement altérée par un traitement des membranes par la toxine pertussique ou un analogue non hydrolysable du GTP [13].

Un premier récepteur GHB a été cloné récemment à partir d'une banque d'ADNc d'hippocampe de cerveau de rat [14]. Les algorithmes utilisés pour prédire sa structure proposent 5 à 6 domaines transmembranaires, et 7 domaines si on impose quelques faibles contraintes de modélisation. Par ailleurs, la séquence

du récepteur comporte un site consensus pour la fixation de protéines G sur une boucle intracellulaire. Enfin, des expériences de *patch-clamp* réalisées sur des cellules CHO transfectées par le récepteur et stimulées par le GHB expriment une activation irréversible sous l'effet du GTP-γ-S : il semble donc s'agir d'un récepteur couplé à une protéine G (RCPG). Une partie de la molécule présente une forte homologie avec la tétraspanine de type 5 issue du cerveau de rat *(Figure 2)*. La stimulation par le GHB induit une réponse en *patch-clamp* sur des cellules hétérologues transfectées, avec une EC_{50} de 4 µM. Néanmoins, ce récepteur ne possède pas d'homologie significative avec les autres classes de RCPG connus, et n'a pas été retrouvé chez d'autres espèces comme l'homme ou la souris. De plus, il n'est pas sensible à l'antagoniste NCS-382, qui est le seul antagoniste actuellement connu capable de bloquer certains des effets électrophysiologiques et neuropharmacologiques du GHB *in vivo* ou en culture de cellules. De ce fait, il a été postulé l'existence de deux grandes classes pharmacologiques de récepteurs GHB, l'une sensible et l'autre insensible au NCS-382. Notre équipe a d'ailleurs isolé, à partir du cerveau humain, une autre famille de récepteurs GHB dont certains membres sont sensibles à l'action inhibitrice du NCS-382.

Les sites récepteurs cérébraux du GHB se désensibilisent facilement. La plupart des résultats dans ce domaine ont été obtenus en explorant l'évolution des densités de sites de liaison pour le GHB après hyperstimulation. La présence de fortes concentrations de GHB (500 à 1 000 µM) soit chez l'animal, soit dans le surnageant d'une culture de neurones, induit très rapidement une diminution de la densité des sites de fixation membranaire pour le GHB [15]. Cette baisse est réversible après élimination du GHB. Du point de vue de la réponse cellulaire, les mouvements de ^{86}Rb induits par de faibles concentrations de GHB (5 à 25 µM) dans la lignée NCB-20 disparaissent rapidement dès que les concentrations de GHB atteignent 50 à 100 µM [16]. Enfin, des expériences de *patch-clamp* réalisées sur certains des récepteurs GHB déjà clonés ont montré un épuisement de la réponse au GHB dès la deuxième application de cette substance. Ces résultats pourraient expliquer qu'aux doses thérapeutiques ou récréatives de GHB utilisées chez l'homme, une partie au moins des récepteurs GHB évoluent vers une activité fonctionnellement très réduite.

Quel rôle physiologique pour le GHB cérébral ?

Compte tenu des connaissances actuelles, le GHB endogène du cerveau, en quantité micromolaire, est suffisant pour solliciter les récepteurs décrits précédemment, à l'exclusion de tout autre type de récepteurs. Bien que l'on ne connaisse pas les concentrations de GHB dans le milieu extracellulaire, les expériences de neurochimie ou de neuropharmacologie fonctionnelle pratiquées *in vivo* ou sur des coupes de cerveau en survie ont montré que l'application de quantités micromolaires de GHB induisait des modifications de certains seconds messagers. Des inhibitions d'adénylate cyclase [17] et des stimulations de la cascade Ca^{2+}/NO/GMPc [18, 19] ont notamment été décrites. La lignée de neuroblastome NCB-20 a été particulièrement étudiée à cet égard, car elle exprime la plupart des marqueurs du système GHB (enzyme de synthèse, transporteur[s], certains sites récepteurs, libération dépendante du Ca^{2+} de GHB induite par la dépolarisation...)

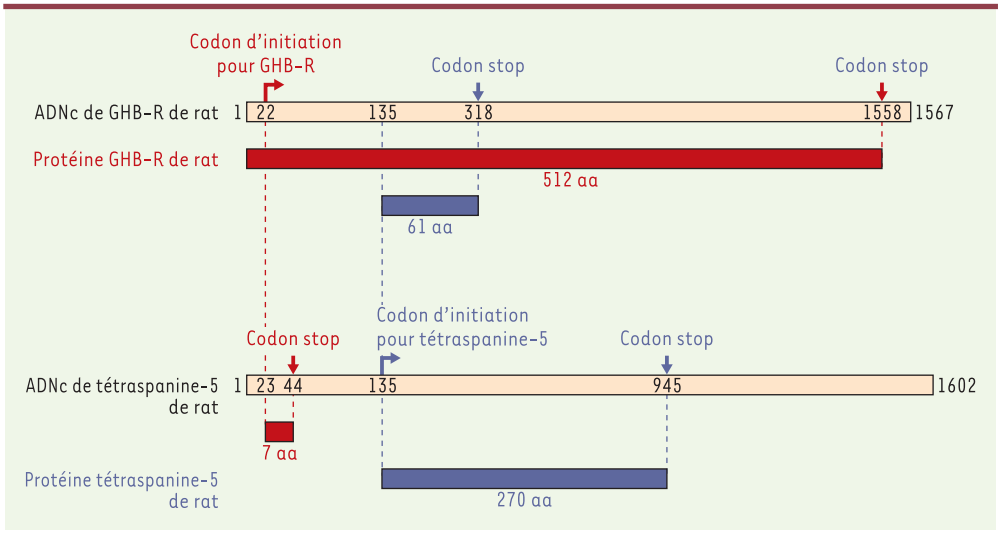


Figure 2. ***ADNc de GHB-R et de la tétraspanine, et protéines GHB-R et tétraspanine.*** L'homologue humain du récepteur GHB (GHB-R) de rat n'a pas encore été identifié. Il existe, cependant, une très forte homologie (sur 105 acides aminés) entre le GHB-R et la tétraspanine-5 (4TMSF) de rat. Un certain nombre d'insertions et de délétions dans la séquence nucléotidique conduisent à un décalage de la phase de lecture et, par conséquent, à la production de deux protéines différentes (512 aa pour GHB-R contre 270 aa pour la tétraspanine-5). En effet, si l'on considère le codon d'initiation pour GHB-R (➔) pour les deux ADNc (position 22 pour le GHBR et 23 pour la tétraspanine-5), cela conduit à la synthèse d'une protéine de 512 aa (GHB-R, en rouge) et un peptide de 7 aa (en rouge). Mais si le codon d'initiation pour la tétraspanine-5 (➔) est considéré (position 135 pour les deux ADNc), il y a formation d'un peptide de 61 aa (en bleu) et d'une protéine de 270 aa (tétraspanine-5) (en bleu); aa: acides aminés.

lorsqu'elle est différenciée par l'AMP cyclique [20]. Dans cette lignée, l'application de faibles quantités de GHB module des perméabilités membranaires pour des ions Ca^{2+} et K^+, en fonction du potentiel de membrane. Ces modifications de conductance sont bloquées par l'antagoniste NCS-382 [21].

D'une façon générale, l'application de quantités micromolaires de GHB dans divers modèles induit une hyperpolarisation neuronale. Ce phénomène est confirmé par les expériences de microdialyse menées *in vivo* chez l'animal éveillé. Lorsque les quantités de GHB administrées soit localement (*via* la sonde de dialyse), soit à la périphérie (voie intrapéritonéale généralement) sont faibles (de telle façon que les concentrations de GHB cérébral ne s'élèvent pas durablement à des niveaux supérieurs à environ 100 µM), on observe généralement une inhibition de la libération des transmetteurs étudiés (GABA, glutamate, dopamine surtout) [22, 23]. Cela est cohérent avec l'installation d'une hyperpolarisation neuronale et une inhibition de l'entrée présynaptique des ions Ca^{2+} dans la terminaison dépolarisée.

Compte tenu des arguments formulés en faveur de la synthèse et de la libération du GHB par des neurones synthétisant et libérant également du GABA, ce GHB, co-libéré avec le GABA, pourrait participer à la régulation de l'activité de la synapse GABAergique *via* un récepteur GHB présynaptique, la sollicitation de ce récepteur ralentissant l'activité de la synapse *(Figure 3)*.

Un mécanisme pour les effets thérapeutiques et récréatifs du GHB

Que ce soit pour ses effets thérapeutiques ou récréatifs, l'induction d'un effet neuropharmacologique par le GHB nécessite l'absorption d'une grande quantité de cette substance (200 mg/kg au minimum chez le rat, 2 à 3 grammes chez l'homme). Ces doses de GHB se répartissent en quelques minutes dans l'organisme, y compris dans le cerveau. Malgré un métabolisme rapide, les concentrations de GHB cérébral atteignent très vite au minimum 300 µM pendant plusieurs dizaines de minutes. Pourquoi faut-il des concentrations de GHB aussi élevées pour obtenir un effet neuropharmacologique, alors que les récepteurs GHB sont saturés à ces concentrations ? Trois explications sont possibles à ce niveau, et il est possible que toutes les trois concourent au mécanisme d'action du GHB.

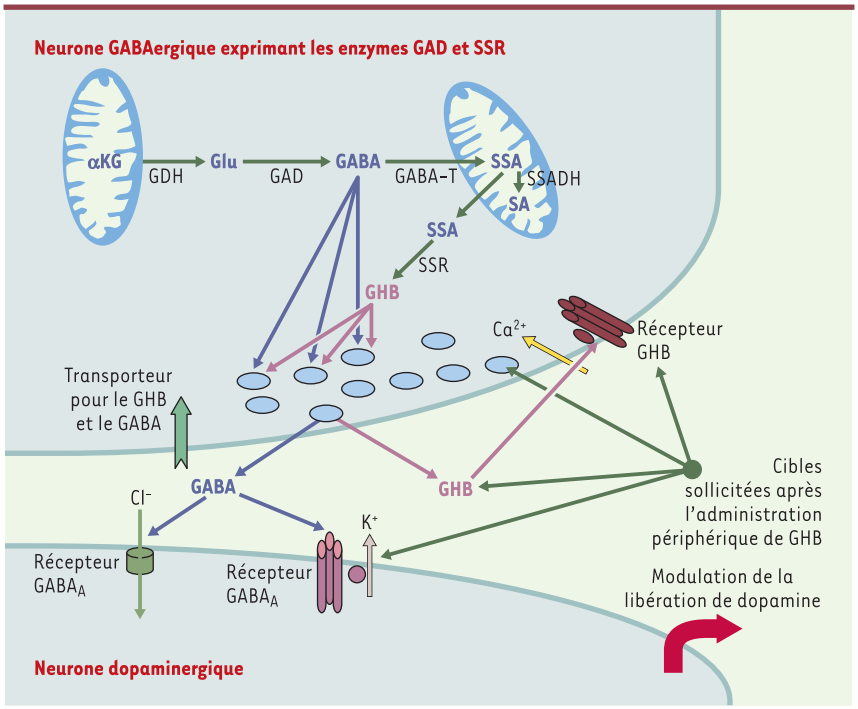


Figure 3. ***Organisation d'une synapse mixte GABA/GHB.*** Le neurone présynaptique contient à la fois la glutamate décarboxylase (GAD), qui synthétise le GABA, et l'acide succinique semi-aldéhyde réductase (SSR), qui synthétise le GHB. Le GABA et le GHB sont accumulés dans les vésicules synaptiques par le même transporteur (VIAAT, *vesicular inhibitory aminoacids transporter*). Il existe donc une co-libération des deux transmetteurs, le GHB, se liant avec un récepteur peut-être présynaptique, exerçant un rétrocontrôle de l'activité de la synapse. L'administration périphérique de grandes quantités de GHB augmente considérablement les concentrations de GHB extracellulaire, ce qui stimule les récepteurs $GABA_B$ et désensibilise les récepteurs GHB. Une désensibilisation des récepteurs $GABA_B$ n'a jamais été rapportée jusqu'à présent. Ces modifications retentissent sur l'activité post-synaptique (ici un neurone dopamine). αKG : α-cétoglutarate ; GDH : glutamate déshydrogénase ; Glu : glutamate ; GABA-T : GABA transaminase ; SSADH : acide succinique semi-aldéhyde déshydrogénase ; SA : acide succinique.

De fortes concentrations cérébrales de GHB sont nécessaires pour désensibiliser les récepteurs correspondants

Les expériences de microdialyse *in vivo* conduites chez le rat montrent que, à la suite de l'administration de quantités de GHB nécessaires et suffisantes pour induire un effet neuropharmacologique, les concentrations de glutamate, de GABA ou de dopamine (pour se limiter à ce qui a été étudié) dans le milieu extracellulaire fluctuent selon un mode biphasique. Après une première période courte (10 à 20 minutes) pendant laquelle la libération de ces transmetteurs est réduite par le GHB, une seconde période s'installe où, pendant 60 à 120 minutes (selon la dose de GHB administrée), la concentration de ces

mêmes neurotransmetteurs augmente largement au-dessus des concentrations basales [24, 25]. Ce rythme biphasique semble indiquer que, après une période courte d'hypersollicitation des récepteurs GHB (qui installent une hyperpolarisation neuronale et une chute de la libération des neurotransmetteurs étudiés), succède une période de désensibilisation de ces mêmes récepteurs GHB avec dépolarisation neuronale et libération accrue de GABA, dopamine et glutamate. Ce phénomène se produit dans la plupart des régions cérébrales étudiées. Le rôle bénéfique du GHB en thérapeutique ou son utilisation comme substance récréative serait donc la conséquence d'une adaptation des circuits GHB endogènes contrôlant la libération de certains neurotransmetteurs à la suite de l'augmentation importante des taux de GHB cérébral.

À fortes concentrations, le GHB cérébral active également les récepteurs $GABA_B$

Plusieurs études font état de la participation des récepteurs $GABA_B$ au mécanisme d'action neuropharmacologique du GHB. Cette conviction repose sur deux types de résultats: d'une part, le GHB à des doses variables (IC_{50} = 150 µM pour la plus faible valeur, jusqu'à IC_{50} = 3 à 5 mM pour les valeurs les plus fortes) [26] déplace *in vitro* le GABA ou le baclofène radioactif de leurs sites de fixation $GABA_B$. D'autre part, de nombreuses situations expérimentales (*in vivo* ou *in vitro*) montrent que les effets neuropharmacologiques du GHB sont exclusivement bloqués par les antagonistes $GABA_B$ et n'existent pas chez les souris dont les gènes codant pour ces récepteurs ont été invalidés [27]. Sur la base de ces résultats, le rôle des récepteurs GHB dans la médiation de ses effets pharmacologiques apparaît obscur. Il semble néanmoins que l'on puisse mettre en évidence des effets proprement GHB (*via* des récepteurs GHB) en bloquant au préalable les sites $GABA_B$ [28]. Le caractère massif de l'effet $GABA_B$ masquerait les effets du GHB *via* ses propres récepteurs. De plus, ces derniers participent très probablement à la réponse pharmacologique puisque des ligands spécifiques (dont l'antagoniste NCS-382) possèdent des effets propres alors qu'ils n'ont pas d'affinité pour les récepteurs $GABA_B$ [29]. Une autre hypothèse, déjà mentionnée plus haut, serait de postuler une participation des récepteurs GHB dans la régulation de l'activité de certains circuits GABAergiques stimulant des récepteurs $GABA_B$ *(Figure 3)*. La disparition de ces derniers récepteurs abolirait les effets pharmacologiques du GHB. Enfin, il faut constater que les effets pharmacologiques du GHB et du baclofène ne sont pas identiques et qu'ils possèdent des indications thérapeutiques bien distinctes [30].

L'administration de GHB à fortes concentrations peut-elle servir de précurseur à un compartiment de GABA endogène ?

La dégradation du GHB cérébral comporte son oxydation en acide succinique semi-aldéhyde (SSA). Le devenir de cette substance est classiquement son oxydation en acide succinique (SA). Certaines études proposent qu'une partie de ce SSA serve à la fabrication de GABA *via* la GABA transaminase [31]. Le rôle de ce compartiment de GABA formé à la suite de la prise de GHB pourrait être la stimulation de certaines classes de récepteurs GABA, dont les $GABA_B$ *(Figure 4)*.

Conclusions et perspectives

Les données disponibles semblent indiquer que le GHB, *via* ses propres récepteurs et les récepteurs $GABA_B$, participe à la régulation des influences GABAergiques dans le cerveau. Le système GHB endogène

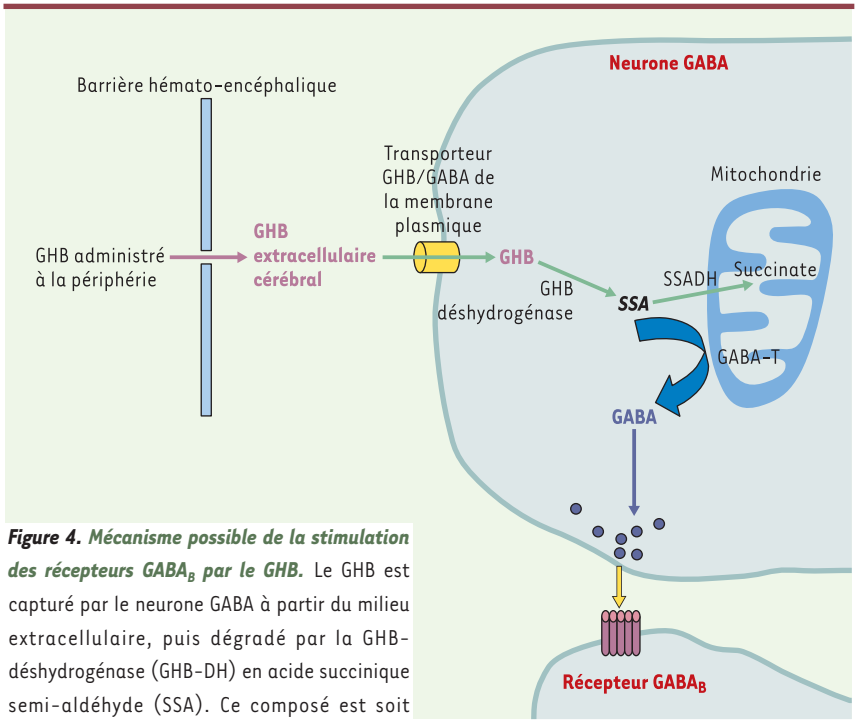


Figure 4. ***Mécanisme possible de la stimulation des récepteurs $GABA_B$ par le GHB.*** Le GHB est capturé par le neurone GABA à partir du milieu extracellulaire, puis dégradé par la GHB-déshydrogénase (GHB-DH) en acide succinique semi-aldéhyde (SSA). Ce composé est soit oxydé en acide succinique, pour alimenter le cycle de Krebs (acide succinique semi-aldéhyde déshydrogénase, SSADH), soit transaminé par la GABA transaminase (GABA-T) mitochondriale, pour produire un compartiment de GABA spécifique qui pourrait être utilisé pour la stimulation de récepteurs $GABA_B$.

constitue un ensemble de cibles nouvelles pour des substances modulant l'activité GABA du cerveau. Il est intéressant de signaler à cet égard que des ligands synthétiques, ligands exclusifs des récepteurs GHB, modulent la vigilance, l'anxiété et le sommeil chez le rat.

SUMMARY

A mechanism for γ-hydroxybutyrate (GHB) as a drug and a substance of abuse

γ-hydroxybutyrate (GHB) is mainly known because of its popularity as a drug of abuse among young individuals. However this substance increases slow-wave deep sleep and the secretion of growth hormone and besides its role in anaesthesia, it is used in several therapeutic indications including alcohol withdrawal, control of daytime sleep attacks and cataplexy in narcoleptic patients and is proposed for the treatment of fibromyalgia. GHB is also an endogenous substance present in several organs, including brain where it is synthesized from GABA in cells containing glutamic acid decarboxylase, the marker of GABAergic neurons. GHB is accumulated by the vesicular inhibitory aminoacid transporter (VIAAT) and released by depolarization *via* a Ca^{2+} dependent-mechanism. A family of GHB receptors exists in brain which possesses hyperpolarizing properties through Ca^{2+} and K^+ channels. These receptors - one of them has been recently cloned from rat brain hippocampus - are thought to regulate GABAergic activities *via* a subtle balance between sensitized/desensitized states. Massive absorption of GHB desensitize GHB receptors and this modification, together with a direct stimulation of $GABA_B$ receptors by GHB, induce a perturbation in GABA, dopamine and opiate releases in several region of the brain. This adaptation phenomenon is probably responsible for the therapeutic and recreative effects of exogenous GHB.

RÉFÉRENCES

1. Wong CG, Gibson KM, Snead OC 3rd. From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug gamma-hydroxybutyric acid. *Trends Pharmacol Sci* 2004 ; 25 : 29-34.
2. Laborit H, Jouany JM, Gerard J, Fabiani F. Generalities concerning the experimental study and clinical use of gamma hydroxybutyrate of Na. *Agressologie* 1960 ; 1 : 397-406.
3. Borgen LA, Cook HN, Hornfeldt CS, Fuller DE. Sodium oxybate (GHB) for treatment of cataplexy. *Pharmacotherapy* 2002 ; 22 : 798-9.
4. Hedou G, Chasserot-Golaz S, Kemmel V, *et al.* Immunohistochemical studies of the localization of neurons containing the enzyme that synthesizes dopamine, GABA, or gamma-hydroxybutyrate in the rat substantia nigra and striatum. *J Comp Neurol* 2000 ; 426 : 549-60.
5. Maitre M. The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol* 1997 ; 51 : 337-61.
6. Muller C, Viry S, Miehe M, *et al.* Evidence for a gamma-hydroxybutyrate (GHB) uptake by rat brain synaptic vesicles. *J Neurochem* 2002 ; 80 : 899-904.
7. Vayer P, Maitre M. Regional differences in depolarization-induced release of gamma-hydroxybutyrate from rat brain slices. *Neurosci Lett* 1988 ; 87 : 99-103.
8. Benavides J, Rumigny JF, Bourguignon JJ, *et al.* A high-affinity, Na^+-dependent uptake system for gamma-hydroxybutyrate in membrane vesicles prepared from rat brain. *J Neurochem* 1982 ; 38 : 1570-5.
9. McCormick SJ, Tunnicliff G. Inhibitors of synaptosomal gamma-hydroxybutyrate transport. *Pharmacology* 1998 ; 57 : 124-31.
10. Benavides J, Rumigny JF, Bourguignon JJ, *et al.* High affinity binding sites for gamma-hydroxybutyric acid in rat brain. *Life Sci* 1982 ; 30 : 953-61.
11. Hechler V, Gobaille S, Maitre M. Selective distribution pattern of gamma-hydroxybutyrate receptors in the rat forebrain and midbrain as revealed by quantitative autoradiography. *Brain Res* 1992 ; 572 : 345-8.
12. Snead OC, 3rd. The ontogeny of ^{3}Hgamma-hydroxybutyrate and ^{3}HGABAB binding sites: relation to the development of experimental absence seizures. *Brain Res* 1994 ; 659 : 147-56.
13. Ratomponirina C, Hode Y, Hechler V, Maitre M. Gamma-hydroxybutyrate receptor binding in rat brain is inhibited by guanyl nucleotides and pertussis toxin. *Neurosci Lett* 1995 ; 189 : 51-3.
14. Andriamampandry C, Taleb O, Viry S, *et al.* Cloning and characterization of a rat brain receptor that binds the endogenous neuromodulator gamma-hydroxybutyrate (GHB). *FASEB J* 2003 ; 17 : 1691-3.
15. Ratomponirina C, Gobaille S, Hode Y, *et al.* Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates gamma-hydroxybutyrate receptors *in vivo* and in cultured cells. *Eur J Pharmacol* 1998 ; 346 : 331-7.
16. Kemmel V, Taleb O, Andriamampandry C, *et al.* Gamma-hydroxybutyrate receptor function determined by stimulation of rubidium and calcium movements from NCB-20 neurons. *Neuroscience* 2003 ; 116 : 1021-31.
17. Snead OC 3rd. Evidence for a G protein-coupled gamma-hydroxybutyric acid receptor. *J Neurochem* 2000 ; 75 : 1986-96.
18. Cash CD, Gobaille S, Kemmel V, *et al.* Gamma-hydroxybutyrate receptor function studied by the modulation of nitric oxide synthase activity in rat frontal cortex punches. *Biochem Pharmacol* 1999 ; 58 : 1815-9.
19. Vayer P, Gobaille S, Mandel P, Maitre M. 3'-5' cyclic-guanosine monophosphate increase in rat brain hippocampus after gamma-hydroxybutyrate administration. Prevention by valproate and naloxone. *Life Sci* 1987 ; 41 : 605-10.
20. Kemmel V, Taleb O, Perard A, *et al.* Neurochemical and electrophysiological evidence for the existence of a functional gamma-hydroxybutyrate system in NCB-20 neurons. *Neuroscience* 1998 ; 86 : 989-1000.
21. Maitre M, Hechler V, Vayer P, *et al.* A specific gamma-hydroxybutyrate receptor ligand possesses both antagonistic and anticonvulsant properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1990 ; 255 : 657-63.
22. Howard SG, Feigenbaum JJ. Effect of gamma-hydroxybutyrate on central dopamine release *in vivo*. A microdialysis study in awake and anesthetized animals. *Biochem Pharmacol* 1997 ; 53 : 103-10.
23. Brancucci A, Berretta N, Mercuri NB, Francesconi W. Gamma-hydroxybutyrate and ethanol depress spontaneous excitatory postsynaptic currents in dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Brain Res* 2004 ; 997 : 62-6.
24. Gobaille S, Hechler V, Andriamampandry C, *et al.* Gamma-hydroxybutyrate modulates synthesis and extracellular concentration of gamma-aminobutyric acid in discrete rat brain regions *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 ; 290 : 303-9.
25. Hechler V, Gobaille S, Bourguignon JJ, Maitre M. Extracellular events induced by gamma-hydroxybutyrate in striatum: a microdialysis study. *J Neurochem* 1991 ; 56 : 938-44.
26. Lingenhoehl K, Brom R, Heid J, *et al.* Gamma-hydroxybutyrate is a weak agonist at recombinant $GABA_B$ receptors. *Neuropharmacology* 1999 ; 38 : 1667-73.
27. Kaupmann K, Cryan JF, Wellendorph P, *et al.* Specific gamma-hydroxybutyrate-binding sites but loss of pharmacological effects of gamma-hydroxybutyrate in $GABA_B$(1)-deficient mice. *Eur J Neurosci* 2003 ; 18 : 2722-30.
28. Berton F, Brancucci A, Beghe F, *et al.* Gamma-hydroxybutyrate inhibits excitatory postsynaptic potentials in rat hippocampal slices. *Eur J Pharmacol* 1999 ; 380 : 109-16.
29. Godbout R, Jelenic P, Labrie C, *et al.* Effect of gamma-hydroxybutyrate and its antagonist NCS-382 on spontaneous cell firing in the prefrontal cortex of the rat. *Brain Res* 1995 ; 673 : 157-60.
30. Vacher CM, Bettler B. $GABA_B$ receptors as potential therapeutic targets. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord* 2003 ; 2 : 248-59.
31. Vayer P, Mandel P, Maitre M. Conversion of gamma-hydroxybutyrate to gamma-aminobutyrate *in vitro*. *J Neurochem* 1985 ; 45 : 810-4.

TIRÉS À PART

M. Maitre