



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## Mise au point sur l'utilisation du GammaOH en anesthésie-réanimation

Xavier Tête<sup>1</sup>, Yannick Masson<sup>1</sup>, Nicolas Donat<sup>2</sup>, Gwendoline Rager<sup>1</sup>, Thomas Leclerc<sup>2</sup>, Bruno Fontaine<sup>1</sup>

Disponible sur internet le :  
7 août 2021

1. Hôpital d'instruction des armées Robert-Picqué, service d'anesthésie-réanimation, 351, route de Toulouse, 33140 Villenave d'Ornon, France
2. Hôpital d'instruction des armées Percy, centre de traitement des brûlés, 101, avenue Henri-Barbusse BP 406, 92141 Clamart, France

### Correspondance :

Xavier Tête, Hôpital d'instruction des armées Robert-Picqué, service d'anesthésie-réanimation, 351, route de Toulouse, 33140 Villenave d'Ornon, France.  
[xavier.tete@intradef.gouv.fr](mailto:xavier.tete@intradef.gouv.fr)

### Mots clés

Gamma-OH  
4-hydroxybutyrate de sodium  
Sédation-analgésie  
COVID-19  
Hypnotique

### ■ Résumé

La vague épidémique de COVID-19 de mars 2020 et l'afflux de patients en soins critiques requérant ventilation mécanique et sédation-analgésie ont mis sous tension l'approvisionnement en médicaments hypnotiques. En réponse à ce problème, les autorités sanitaires françaises se sont massivement dotées de Gamma-OH, dont l'usage en anesthésie-réanimation était devenu exceptionnel. Cet hypnotique de cinétique lente se distingue par sa très bonne tolérance hémodynamique et respiratoire au prix d'effets secondaires métaboliques notables nécessitant une surveillance régulière de l'ionogramme et du statut acido-basique. En raison de ces caractéristiques pharmacologiques, son utilisation à large échelle en réanimation ne peut être recommandée qu'en situation de crise sanitaire imposant une épargne des sédatifs conventionnels. Sa prescription comme co-sédatif doit alors être de courte durée (idéalement moins de 72 heures) et assortie d'un contrôle rapproché de la profondeur de la sédation et des effets secondaires métaboliques. Si pour beaucoup ce médicament relève de l'histoire de l'anesthésie-réanimation, son utilisation, bien que rare, subsiste encore en médecine de guerre, en médecine de catastrophe et dans les centres de traitement des brûlés.

### Keywords

Gamma-OH  
Sodium oxybate  
Sedation-analgesia  
COVID-19  
Hypnotics

### ■ Summary

#### Update on the use of GammaOH in anesthesia-reanimation

*The COVID-19 epidemic wave of March 2020 and the influx of critical patients requiring mechanical ventilation and sedation-analgesia has put the supply of hypnotic drugs under strain. In response to this problem, the French health authorities massively imported Gamma-OH, the use of which had become exceptional. This hypnotic of slow kinetics has an excellent haemodynamic and respiratory tolerance at the cost of notable metabolic side effects requiring regular monitoring of the ionogram and acid-base status. Because of this pharmacological profile, its extensive*

*use in intensive care can only be recommended in health crisis situations where conventional sedatives must be spared. Its prescription as a co-sedative must then be of short duration (ideally less than 72 hours) and accompanied by a close control of the depth of sedation and metabolic side effects. If for many this drug is a part of the history of anaesthesia and intensive care, its use, although rare, still exists in war medicine, in disaster medicine and in burn treatment centers.*

## Introduction

Découvert en 1960 par Henri Laborit et son équipe [1], le 4-hydroxybutyrate de sodium ou oxybate de sodium, en dénomination commune internationale, est un agent sédatif utilisé pendant plusieurs décennies en anesthésie et en réanimation, notamment chez le patient cérébrolésé. Il s'agit du sel de sodium de l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB), commercialisé sous le nom de Gamma-OH (GOH). Cependant, en France, son usage intraveineux est tombé dans l'oubli, depuis une vingtaine d'années, en raison de l'émergence d'hypnotiques plus maniables, plus efficaces et aux effets plus prévisibles. L'épidémie de SARS-CoV-2 et le nombre très important de patients, admis en soins intensifs et nécessitant une ventilation mécanique sous sédation, ont pu mettre localement sous tension l'approvisionnement en médicaments essentiels, dont les hypnotiques. Afin de prévenir et de pallier ces difficultés, un approvisionnement centralisé des établissements de santé en médicaments dits « prioritaires » est assuré par le ministère de la Santé et Santé Publique France via une plateforme de suivi des stocks déployée au niveau national. Il s'agit d'une liste de médicaments prioritaires passée de 5 à 10 depuis le 27 juillet 2020 (article 49 du décret n° 2020-911), incluant le GOH [2]. L'objectif de cet article est de rappeler les notions essentielles de pharmacocinétique et de pharmacodynamie du GOH en s'appuyant sur les données cliniques et expérimentales disponibles.

## Pharmacologie

### Présentation physicochimique et galénique

L'acide 4-hydroxybutyrique (PM 104 Da) est un acide gras à chaîne courte de formule brute  $C_4H_8O_3$  [3]. Le GOH qui en découle se présente sous la forme d'une solution contenant un sel de sodium : le 4-hydroxybutyrate de sodium dont le poids moléculaire est de 126 Da [4]. Le pKa du couple acide 4-hydroxybutyrique/4-hydroxybutyrate est de 4,72 ; ainsi, au pH physiologique, la forme ionisée est très majoritaire, empêchant un passage passif de la barrière hématoencéphalique [5].

Le GOH est conditionné sous forme d'ampoules de 10 mL prêtes à l'emploi, contenant 2,42 g de 4-hydroxybutyrate de sodium, correspondant à 2 g d'acide 4-hydroxybutyrique et 420 mg de sodium. La conservation doit se faire à une température inférieure à 25 °C. Le GOH est un médicament incolore et hydrophile. Il présente une incompatibilité physique avec le propofol

en raison de la formation de globules lipidiques. Il convient donc de l'administrer sur une voie différente en cas de co-sédation [6].

### Données de pharmacocinétique et métabolisme

Le GOH s'administre par voie intraveineuse. Il ne se lie pas aux protéines plasmatiques et franchit les barrières hématoencéphaliques et utéroplacentaires par des transports actifs via les *Monocarboxylate Transporters* (MCT) [7].

Le volume apparent de distribution est de 0,2 à 0,4 L/kg [8]. La dégradation du GHB est principalement hépatique. Elle passe d'abord par la formation de semi-aldéhyde succinique qui est, lui-même, métabolisé, soit en GABA via une GABA transférase, soit en succinate, via la semi-aldéhyde succinique déshydrogénase. L'intégration du succinate dans le cycle de Krebs produira de l'eau et du dioxyde de carbone, éliminés par voie respiratoire [9-11].

Seulement 2 % du GHB administré sont éliminés sous forme inchangée dans les urines [12,13].

À notre connaissance, aucune donnée n'est disponible quant à la demi-vie contextuelle du GOH ; cependant, après administration de doses croissantes, l'élimination n'est pas linéaire et le métabolisme est saturable, conduisant à une certaine accumulation du produit en cas de perfusion prolongée [10,14]. L'accumulation des métabolites pourrait également avoir un rôle dans la prolongation de l'effet sédatif [15].

En pratique, le GOH n'est pas un hypnotique d'action rapide. Après une dose de charge de 50-60 mg/kg IV, le délai d'action est d'environ 5 min et sa durée d'action de 90 à 120 min pour une demi-vie d'élimination d'environ 30 min.

S'il n'existe pas de données sur les délais de réveil après sédation prolongée par GOH en réanimation, quelques données sont disponibles en anesthésie. Kleinschmidt et al. rapportent des délais de réveil entre 2 et 10 minutes après un bolus d'environ 40 mg/kg, suivi d'une administration continue de 10 mg/kg sur une heure [16]. Dans une étude en chirurgie de pontage coronarien, avec anesthésie intraveineuse par GOH 20 mg/kg en bolus, puis 20 mg/kg/h, la même équipe rapporte un délai d'extubation inférieur à 5 heures pour tous les malades inclus [17].

Enfin, en postopératoire d'une chirurgie de pontage coronarien, la durée de réveil est significativement plus courte en cas de sédation par propofol ou GOH par rapport à une sédation par midazolam [18].

Les données pédiatriques sont similaires en anesthésie avec des délais de réveil variant de 8 à 105 minutes après des bolus, respectivement de 10 à 50 mg/kg, chez des enfants sédatisés, pour des réfections de pansements de brûlures [19].

## Effets cliniques et mode d'action du GOH

### Effets sur le système nerveux central

Le GHB est un neurotransmetteur naturel du système nerveux central et un métabolite du GABA [20,21]. Il est présent à des concentrations micromolaires au niveau cérébral, mais également dans certains organes périphériques [22].

Après administration de GHB exogène, celui-ci se fixe à la fois sur un récepteur spécifique (GHBR) et sur les récepteurs métabotropes GABA-B (GABA<sub>B</sub>) [23,24]. Il semble que la fixation directe sur les récepteurs ionotropes GABA-A soit marginale et dépourvue d'effets cliniques, contrairement au propofol et aux benzodiazépines, dont l'effet passe par une fixation au récepteur GABA-A [25].

L'action pharmacologique du GOH est donc très majoritairement médiée par la liaison au GABA<sub>B</sub> par une action directe du GHB, mais surtout indirecte après transformation *in vivo* du GHB en GABA [9,20,26]. La fixation du GHB à son récepteur spécifique GHBR est dépourvue d'effets pharmacologiques significatifs [27].

Le récepteur GABA-B est un récepteur métabotrope couplé à une protéine G. Son activation conduit à une cascade de signalisation intracellulaire aboutissant à la création d'un courant potassique sortant, maintenant la membrane cellulaire dans un état d'hyperpolarisation [20]. Cette hyperpolarisation neuronale est à la base de l'action clinique et électroencéphalographique du GOH.

Les effets sédatifs et hypnotiques du GHB consécutifs à sa fixation au GABA<sub>B</sub> sont dose-dépendants et plusieurs phases sont individualisables au niveau électroencéphalographique [28]. Dans un premier temps, on note une disparition du rythme alpha et l'apparition de bouffées d'ondes delta à 3 Hz. Lors de cette phase, des myoclonies d'intensité variable sont parfois retrouvées, pouvant être atténuées par une co-administration de benzodiazépines. Les ondes delta deviennent ensuite continues et peuvent laisser place à un tracé de *burst-suppression* en cas de surdosage (7-8 g IVD).

La ressemblance des bouffées d'ondes delta à 3 Hz avec le tracé EEG des absences épileptiques a pu faire penser que le GHB induisait des crises d'épilepsies analogues d'absences chez l'homme. En réalité, aucune étude n'a retrouvé d'authentique épilepsie lors de l'administration de GOH à des patients sans épilepsie préalable connue [28,29]. En revanche, des données anciennes suggèrent que chez le patient souffrant de crises généralisées tonico-cloniques, l'emploi du GHB peut faire apparaître à l'EEG un tracé typique d'épilepsie absence, bien qu'il ne soit que temporaire avant l'installation d'un rythme delta lent [30].

En pratique clinique, l'évaluation de la profondeur de l'hypnose induite par le GHB a été évaluée en pédiatrie sur un petit effectif d'enfants sédatisés pour des réfections de pansements de brûlures. Après des bolus de 10, 25 ou 50 mg/kg, le BIS le plus bas mesuré était respectivement de 72, 27 et 22 [19].

Par ailleurs, le GHB a longtemps été employé comme sédatif chez le patient cérébrolésé en réanimation. En effet, on note une réduction de la pression intracrânienne après administration, ainsi qu'un découplage perfusion-métabolisme, aboutissant à une augmentation du rapport CBF/CMRO<sub>2</sub> [31-34]. L'effet sur la pression intracrânienne pourrait être attribué à l'hyperosmolarité du GOH.

Il faut noter enfin que le GOH est un hypnotique pur dépourvu d'effets analgésiques.

### Effets cardiovasculaires et respiratoires

Le GOH se distingue du propofol et des benzodiazépines par sa très bonne tolérance hémodynamique, quelles que soient les doses administrées. Ce respect de la pression artérielle moyenne, du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque, a particulièrement bien été observé dans les travaux de Kleinschmidt en chirurgie de pontage coronarien chez des patients à FEVG conservée ou altérée [17,35]. Chez ces patients équipés d'un cathéter artériel pulmonaire, on notait une diminution maximale de 10 % de la pression artérielle moyenne après l'induction, et ce, à 20 ou 40 mg/kg/h de GOH. Il n'y avait aucune modification significative de la fréquence cardiaque, de l'index cardiaque ni des pressions de remplissage gauches.

De nombreux autres travaux sont concordants avec ces résultats et notent de faibles variations du débit cardiaque, de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque chez l'adulte comme chez l'enfant [17,19,36-38].

De même, sur le plan respiratoire, le GOH est peu dépresseur respiratoire et autorise particulièrement la réalisation d'actes opératoires sous sédation avec conservation de la ventilation spontanée. En anesthésie, la réduction de la ventilation minute est d'environ 24 % après un bolus de 30 à 50 mg/kg et un entretien par 7 à 15 mg/kg/h, sans désaturation artérielle chez des patients sédatisés en ventilation spontanée lors d'une chirurgie sous rachianesthésie [16]. Là encore, cette bonne tolérance respiratoire lors d'une sédation par GOH est retrouvée dans plusieurs essais cliniques [19,36-38].

### Effets secondaires métaboliques

Pour obtenir un effet pharmacologique significatif, des concentrations élevées de GOH sont nécessaires au niveau cérébral. Ainsi, du fait de sa présentation sous la forme d'un sel de sodium, l'emploi du GOH est très pourvoyeur d'hypernatrémie, et dans une moindre mesure d'alcalose métabolique. Cette alcalose s'explique, selon la théorie de Stewart, par l'accroissement de la différence des ions forts liée à l'augmentation de la charge sodée après métabolisation du GHB. Cet effet est relativement précoce dès 24 heures de perfusion continue,

nécessitant une surveillance régulière de l'ionogramme sanguin, et est une limite à l'emploi du GOH au-delà de 72 heures d'utilisation prolongée en perfusion continue [39]. De plus, une hypokaliémie apparaît également en cas d'administration prolongée en raison d'un transfert intracellulaire de potassium [40]. Un apport de chlorure de potassium est donc souvent nécessaire. S'il n'existe presque aucune donnée de qualité dans la littérature concernant l'hypernatrémie et l'hypokaliémie induites par le GOH, dans notre expérience clinique courante, le retentissement décrit sur l'ionogramme et l'équilibre acido-basique est bien réel et requiert un monitoring.

Le GHB interfère également avec le système neuroendocrine. Il possède un effet biphasique sur la sécrétion de dopamine inhibant son relargage à faibles doses et favorisant sa sécrétion à fortes doses [9,20]. À fortes doses, il favorise la libération d'endorphine, d'hormone de croissance, et accroît les concentrations intracérébrales de sérotonine [41,42].

#### Autres effets cliniques

En anesthésie, il faut noter que le GOH est associé à une incidence particulièrement élevée de nausées et vomissements, probablement en lien avec ses effets dopaminergiques et sérotoninergiques. Selon les études, la fréquence varie de 30 à 50 % des patients avec, néanmoins, une bonne réponse aux traitements antiémétiques [16,35,36].

Le GHB, et plus particulièrement ses deux précurseurs, la GBL (gammabutyrolactone) et le 1,4 BD (butanediol), sont des molécules d'accès facile, dont l'usage détourné à des fins récréatives est maintenant bien connu. Ces produits exposent à un risque de dépendance avec syndrome de sevrage en cas d'exposition prolongée [43].

Un syndrome de sevrage est possible mais non documenté concernant l'usage en anesthésie-réanimation [20,44,45].

La forme injectable du GHB (c'est-à-dire le GOH) n'est pas considérée comme un médicament stupéfiant, à la différence de la forme per os (Xyrem), dont la délivrance se fait sur ordonnance sécurisée [46,47].

#### Indications actuelles

L'usage du GOH en anesthésie et en réanimation est devenu très rare en France depuis plusieurs années. En Allemagne, un usage un peu plus important, quoique marginal, persiste [48].

C'est finalement la forme per os (Xyrem) qui est encore beaucoup employée, à la fois en addictologie pour les sevrages en alcool et en opiacés [49], mais aussi en médecine du sommeil dans le traitement de la narcolepsie [50].

#### Expérience dans le service de santé des armées

Au sein du service de santé des armées (SSA), le GOH est utilisé couramment en pratique clinique au Centre de traitement des brûlés à l'HIA Percy, notamment au regard des vertus rappelées ci-dessus (très bonne tolérance hémodynamique). Il est utilisé

pour l'accueil des brûlés les plus graves, éventuellement poly-traumatisés en qualité de co-sédatif. Après induction à séquence rapide, le GOH en entretien est injecté à la dose initiale de 20-30 mg/kg potentialisée par une dose de 1 à 5 mg de midazolam selon l'état clinique. Le GOH est ensuite administré itérativement toutes les 45 à 60 minutes à la même dose durant la réalisation du pansement initial.

En cas de brûlures étendues, un choc vasoplégique et distributif s'installe, caractérisé par une réponse inflammatoire intense. Dans les cas les plus sévères, spécialement si la surface cutanée brûlée est supérieure à 50 %, le GOH est alors utilisé comme hypnotique à la dose de 10 à 20 mg/kg/h IVSE, associé au midazolam en co-sédation titrée.

De même, en cas d'électrisation, de rhabdomyolyse traumatique ou de syndrome compartimental par brûlures circulaires, le GOH est utilisé pour ses actions hypokaliémiante et alcalinisante opportunes.

Par ailleurs, le GOH a été choisi par le SSA pour une utilisation dans la prise en charge du choc hémorragique à l'avant pour plusieurs raisons :

- sa longue durée d'action, permettant d'assurer une sédation par injections espacées de 45-60 minutes sans besoin de pouce seringue électrique ;
- sa bonne tolérance hémodynamique ;
- et son index thérapeutique étendu.

Son utilisation est enseignée aux médecins de l'avant et le produit est disponible pour les premiers intervenants (Rôle 1) comme pour les antennes chirurgicales (Rôle 2) [51].

#### Utilisation pratique proposée en milieu de réanimation

Le GOH doit être considéré comme un co-sédatif uniquement et dans des circonstances d'utilisation spéciales, voire exceptionnelles (tension sur les sédatifs traditionnels tels que le midazolam et le propofol, ou en milieu isolé et conditions dégradées). Une co-sédation titrée par midazolam ou propofol doit être associée en raison de ses qualités sédatives modestes et moins prévisibles. Pour les mêmes raisons, l'emploi du GOH doit s'accompagner systématiquement d'un monitoring de la profondeur d'anesthésie.

En pratique, il s'utilise pur, par voie IVD et/ou en perfusion continue.

Après une dose de charge de 2 g, soit une ampoule (20 à 30 mg/kg), un entretien peut être mis en place à la posologie de 1 g/heure IVSE, soit 1/2 ampoule par heure (10 à 20 mg/kg/h).

Son utilisation en perfusion continue ne devrait pas dépasser 72 heures en raison des effets cumulatifs et des effets secondaires. La surveillance comporte un suivi régulier, rapproché et pluriquotidien de l'équilibre acidobasique et hydroélectrolytique : en pratique gazométrie artérielle et ionogramme sanguin toutes les 8 heures.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, les doses ne seront pas réduites a priori (en l'absence de données précises sur ces situations), mais la surveillance des effets métaboliques devra être plus attentive et rapprochée.

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

## Conclusion

Tombé dans l'oubli depuis plusieurs années, le GOH est un médicament sédatif peu coûteux, aux effets hémodynamiques et dépresseurs respiratoires limités. Son utilisation en anesthésie

semble définitivement terminée en raison de sa cinétique lente et de ses effets hypnotiques modestes. Cependant, en réanimation, dans certaines situations exceptionnelles et en l'absence de nouvelles recommandations en matière de sédation de longue durée, le GOH pourrait être envisagé comme solution de dernier recours. Son utilisation nécessite de connaître ses limites, de réévaluer régulièrement les doses et de monitorer systématiquement la profondeur de l'anesthésie, ainsi que les gaz du sang et l'ionogramme sanguin.

**Contribution :** XT, YM, ND, GR : conception, analyse des données et rédaction ; TL, BF : révision critique.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Laborit H. Sodium 4-Hydroxybutyrate. *Int J Neuropharmacol* 1964;3:433-52.
- [2] Groupe de travail COVID-19 réanimation. Optimisation de l'utilisation des traitements et alternatives. Paris: Direction générale de la santé; 2020p. 1-2 [Disponible sur : <https://sfar.org/download/optimisation-de-lutilisation-des-traitements-et-alternatives/?wpdmdl=25727&refresh=5fbec110078b11606336784>].
- [3] Brennan R, Van Hout MC. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB): a scoping review of pharmacology, toxicology, motives for use, and user groups. *J Psychoactive Drugs* 2014;46(3):243-51.
- [4] Expert Committee on Drug Dependence 35th Meeting. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB): critical review report. Genève: World Health Organization; 2012p. 1-57 [Disponible sur : [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/4.1GHBcritical\\_review.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.1GHBcritical_review.pdf?ua=1)].
- [5] PubChem Compound Summary for CID 10413, 4-Hydroxybutanoic acid" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Hydroxybutanoic-acid>. Accessed 1 August, 2021
- [6] Gersonde F, Eisend S, Haake N, Kunze T. Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit. *Eur J Hosp Pharm* 2017;24(5):293-303.
- [7] Vijay N, Morris M. Role of monocarboxylate transporters in drug delivery to the brain. *Curr Pharm Des* 2014;20(10):1487-98.
- [8] Ferrara SD, Tedeschi L, Frison G, Orlando R, Mazzo M, Zordan R, et al. Effect of moderate or severe liver dysfunction on the pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50(4):305-10.
- [9] Maitre M, Klein C, Mensah-Nyagan AG. Mechanisms for the specific properties of  $\gamma$ -hydroxybutyrate in brain. *Med Res Rev* 2016;36(3):363-88.
- [10] Andresen H, Aydin BE, Mueller A, Iwersen-Bergmann S. An overview of gamma-hydroxybutyric acid: pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxic effects, addiction, analytical methods, and interpretation of results. *Drug Test Anal* 2011;3(9):560-8.
- [11] Kaufman EE, Nelson T. Evidence for the participation of a cytosolic NADP $\pm$ dependent oxidoreductase in the catabolism of gamma-hydroxybutyrate in vivo. *J Neurochem* 1987;48(6):1935-41.
- [12] Palatini P, Tedeschi L, Frison G, Padriani R, Zordan R, Orlando R, et al. Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45(4):353-6.
- [13] Ferrara SD, Zotti S, Tedeschi L, Frison G, Castagna F, Gallimberti L, et al. Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34(3):231-5.
- [14] Abanades S, Farre M, Segura M, Pichini S, Barral D, Pacifici R, et al. -Hydroxybutyrate (GHB) in humans: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1074(1):559-76.
- [15] Piper T, Mehling L-M, Spottke A, Heidbreder A, Young P, Madea B, et al. Potential of GHB phase-II-metabolites to complement current approaches in GHB post administration detection. *Forensic Sci Int* 2017;279:157-64.
- [16] Kleinschmidt S, Schellhase C, Mertzluft F. Continuous sedation during spinal anaesthesia: gamma-hydroxybutyrate vs. propofol. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(1):23-30.
- [17] Kleinschmidt S, Grundmann U, Janneck U, Kreienmeyer J, Kulosa R, Larsen R. Total intravenous anaesthesia using propofol, gamma-hydroxybutyrate or midazolam in combination with sufentanil for patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:590-9.
- [18] Marggraf G, Balzereit A, Friedrich I, Schönfelder B, Doetsch N, Reidemester J. 7th European Congress on Intensive Care Medicine Innsbruck, June 14-17, 1994 East and West—A Common Future. *Intens Care Med* 1994;20(Suppl. 2):S140. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02343491>.
- [19] Rousseau A-F, Ledoux D, Sabourdin N, Richard P, Damas P, Constant I. Clinical sedation and bispectral index in burn children receiving gamma-hydroxybutyrate: GHB sedation in burn children. *Pediatr Anesth* 2012;22(8):799-804.
- [20] Snead OC. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005;352(26):2721-32.
- [21] Doherty JD, Hattox SE, Snead OC, Roth RH. Identification of endogenous gamma-hydroxybutyrate in human and bovine brain and its regional distribution in human, guinea pig and rhesus monkey brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;207(1):130-9.
- [22] Nelson T, Kaufman E, Kline J, Sokoloff L. The extraneural distribution of gamma-hydroxybutyrate. *J Neurochem* 1981;37(5):1345-8.
- [23] Benavides J, Rumigny JF, Bourguignon JJ, Cash C, Wermuth CG, Mandel P, et al. High affinity binding sites for gamma-hydroxybutyric acid in rat brain. *Life Sci* 1982;30(11):953-61.
- [24] Snead OC, Liu CC. Gamma-hydroxybutyric acid binding sites in rat and human brain synaptosomal membranes. *Biochem Pharmacol* 1984;33(16):2587-90.



- [25] Snead OC, Liu CC. GABAA receptor function in the gamma-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures. *Neuropharmacology* 1993;32(4):401-9.
- [26] Carai MA, Colombo G, Brunetti G, Melis S, Serra S, Vacca G, et al. Role of GABA(B) receptors in the sedative/hypnotic effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Eur J Pharmacol* 2001;428(3):315-21.
- [27] Castelli MP, Ferraro L, Mocchi I, Carta F, Carai MAM, Antonelli T, et al. Selective gamma-hydroxybutyric acid receptor ligands increase extracellular glutamate in the hippocampus, but fail to activate G protein and to produce the sedative/hypnotic effect of gamma-hydroxybutyric acid. *J Neurochem* 2003;87(3):722-32.
- [28] Venzi M, Di Giovanni G, Crunelli V. A critical evaluation of the Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) model of absence seizures. *CNS Neurosci Ther* 2015;21(2):123-40.
- [29] Entholzner E, Mielke L, Pichlmeier R, Weber F, Schneck H. EEG changes during sedation with gamma-hydroxybutyric acid. *Anaesthesist* 1995;44(5):345-50.
- [30] Schneider J, Thomalske G, Trautmann P, Smolarz R, Sabbagh R. The EEG behavior of humans and animals subjected to the progressive action of sodium 4-hydroxybutyrate. *Agressologie* 1963;4:55-70.
- [31] Vignaud D. L'acide gamma-hydroxybutyrique intérêts thérapeutiques et usages détournés. *Sci Pharm* 2011. hal-01739086 [Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739086>].
- [32] Roquefeuil B, Escuret E, Duboin MP, Baldy-Moulinier M. Action du GammaOH sur le métabolisme et le débit cérébral en clinique humaine. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1977;7(1):93-7.
- [33] Strong J. Gamma-hydroxybutyric acid and intracranial pressure. *Lancet* 1984;1(8389):1304. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)92493-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(84)92493-0). PMID: 6145018.
- [34] Escuret E, Roquefeuil B, Frerebeau P, Baldy-Moulinier M, Callis A, Nguyen Dinh P. Cerebral metabolic effect of gamma-hydroxybutyrate in neurosurgical patients on artificial respiration. *Agressologie* 1981;22(4):163-7.
- [35] Kleinschmidt S, Grundmann U, Knocke T, Silomon M, Bach F, Larsen R. Total intravenous anaesthesia with gamma-hydroxybutyrate (GHB) and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a comparison in patients with unimpaired and impaired left ventricular function. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15(5):559-64.
- [36] Sauer H, Gruenzinger L, Pfeifer J, Graeber S, Abdul-Khaliq H. Propofol versus 4-hydroxybutyric acid in pediatric cardiac catheterizations. *Open Med* 2019;14(1):416-25.
- [37] Hunter AS, Long WJ, Christine GR. An evaluation of gamma-hydroxybutyric acid in paediatric practice. *Br J Anaesth* 1971;43(6):620-8.
- [38] Meyer S, Gottschling S, Georg T, Lothschütz D, Graf N, Sitzmann FC. Gamma-hydroxybutyrate versus chlorprothixene/phenobarbital sedation in children undergoing MRI studies. *Klin Pädiatr* 2003;215(2):69-73.
- [39] Kleinschmidt S, Mertzluft F. Gamma-Hydroxy-Buttersäure – Hat sie einen Stellenwert in anästhesie und intensivmedizin? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995;30(07):393-402.
- [40] Schweitzer P, Roberto M, Madamba SG, Siggins GR.  $\gamma$ -Hydroxybutyrate increases a potassium current and decreases the H-current in hippocampal neurons via GABA<sub>B</sub> receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311(1):172-9.
- [41] Gobaille S, Schleaf C, Hechler V, Viry S, Aunis D, Maitre M. Gamma-hydroxybutyrate increases tryptophan availability and potentiates serotonin turnover in rat brain. *Life Sci* 2002;70(18):2101-12.
- [42] Donjacour CEHM, Aziz NA, Roelfsema F, Frölich M, Overeem S, Lammers GJ, et al. Effect of sodium oxybate on growth hormone secretion in narcolepsy patients and healthy controls. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300(6):E1069-75.
- [43] Dematteis M, Pennel L, Mallaret M. Current knowledge on gamma-hydroxybutyric acid (GHB), gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD). *Rev Prat* 2012;62(5):669-72.
- [44] Busardo F, Jones A. GHB pharmacology and toxicology: acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(1):47-70.
- [45] Felmlee MA, Morse BL, Morris ME.  $\gamma$ -Hydroxybutyric acid: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicology. *AAPS J* 2021;23(1):22.
- [46] Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORF-TEXT000000533085/2020-01-01/>.
- [47] Arrêté du 15 juillet 2002 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2002/7/15/SANP0222374A/jo/texte>.
- [48] Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, Fischer M, Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit Care* 2005;9(2):R117-23.
- [49] Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD006266. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006266.pub2>. PMID: 20166080.
- [50] Boscolo-Berto R, Viel G, Montagnese S, Raduazzo DI, Ferrara SD, Dauvilliers Y. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2012;16(5):431-43.
- [51] Vergos M. Secours au combat de niveau 3, Fiche technique n° 7 : Le GammaOH. Paris: Ecole du Val-de-Grâce, Service de Santé des armées; 2015p. 1-2.