

# **Bulletin d'information toxicologique**

Volume 31, numéro 1

Mars 2015

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

## COMITÉ ÉDITORIAL

### **Pierre-André Dubé, rédacteur en chef**

#### **Responsable des chroniques : éditorial, revue de la littérature, rapport**

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

### **René Blais, rédacteur adjoint**

#### **Responsable de la chronique : protocole de traitement**

Directeur médical, Centre antipoison du Québec

### **Katia Raby, secrétaire à la rédaction**

Agente administrative

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

### **Olivier Jacques-Gagnon**

#### **Responsable de la chronique : cas clinique**

Infirmier clinicien

Centre antipoison du Québec

### **Sophie Gosselin**

#### **Responsable de la chronique : critique d'un article d'intérêt**

Toxicologue médical et urgentologue spécialisée

Centre antipoison du Québec

Département de médecine d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Professeure adjointe, Département de médecine, Université McGill

### **Maude St-Onge**

#### **Responsable de la chronique : recherche**

Urgentologue-intensiviste, fellow en pharmacologie clinique et toxicologie

Doctorante en sciences médicales, Université de Toronto

### **Patrick Nisse**

#### **Responsable de la chronique : international**

Médecin praticien

Centre hospitalier régional universitaire de Lille, France

*Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le Portail Toxicologie Clinique de l'Institut national de santé publique du Québec à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

ISSN : 1927-0801 (EN LIGNE)

©Gouvernement du Québec (2015)

## International

# USAGE DÉTOURNÉ DE LA GAMMA-BUTYROLACTONE EN FRANCE : BILAN 3 ANS APRÈS L'APPLICATION D'UN ARRÊTÉ D'INTERDICTION DE VENTE

**Patrick Nisse, M.D.**

Médecin, responsable de l'Unité Fonctionnelle de Toxicovigilance,  
Centre antipoison et toxicovigilance, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille,  
France

## RÉSUMÉ

La gamma-butyrolactone (GBL) est un solvant industriel. Après ingestion, elle est rapidement métabolisée en gamma-hydroxybutyrate (GHB), une substance classée comme étant stupéfiante dont l'usage festif est illicite, rendant ainsi l'accessibilité du GHB difficile pour le public. Du fait de la constatation d'une augmentation de la consommation de GBL à des fins toxicomaniaques, la France a promulgué en 2011 un arrêté interdisant la vente au public de produits contenant cette substance en grande quantité ou bien fortement concentrée. Un bilan des appels reçus dans l'un des neuf centres antipoison français durant les trois années qui ont suivi l'application de cet arrêté montre le peu d'efficacité d'une telle mesure de restriction et ne met en évidence aucune diminution des appels concernant l'ingestion volontaire de GBL, surtout par une population masculine jeune.

## INTRODUCTION

Pour faire suite à l'inscription du gamma-hydroxybutyrate (GHB) sur la liste des stupéfiants (hors des spécialités pharmaceutiques injectables) en 1999, la plupart des pays européens ont noté une augmentation de la consommation des précurseurs du GHB, notamment celle de la gamma-butyrolactone (GBL) à la fois à des fins festives et toxicomaniaques.<sup>(1-3)</sup> En réponse à ce problème émergent, la Suède, l'Italie et la Lettonie avaient opté pour la mise sous surveillance de la GBL. Au Royaume-Uni, la GBL est classée « drogue de catégorie C » depuis 2009. En France, la même année, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du Médicament et des Produits de Santé (actuellement Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) avait saisi le comité de coordination de la toxicovigilance français afin qu'il rédige un rapport concernant les données disponibles dans les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) français sur le sujet.<sup>(4)</sup> Dans leurs recommandations, les auteurs du rapport (membres du groupe de travail « toxicovigilance des produits chimiques » pour le Comité de Coordination de la Toxicovigilance – CCTV) ne préconisaient pas l'interdiction totale de la GBL. Par ailleurs, son inscription sur la liste des produits stupéfiants ne semblait pas techniquement possible compte tenu du fait que la GBL est employée en grande quantité dans les milieux industriels. Le recours à la procédure de restriction REACH (Registration, Evaluation and Authorization of CHemical) avait été proposé pour encadrer la circulation de la GBL dans l'Union européenne. Enfin, depuis septembre 2011, un arrêté du ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes interdit la vente et la cession au public de la GBL en tant que matière première ainsi que la vente et la cession au public de produits manufacturés contenant une concentration de GBL supérieure à 10 % ou de produits manufacturés dont le volume en GBL est de plus

de 100 ml.<sup>(5)</sup> Les sanctions pénales prévues en cas de vente ou de cession de GBL au public sont de 3 ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende.

L'objectif de cet article est de valider l'impact de l'arrêté d'interdiction de vente de la GBL en France, et ce, trois ans après sa promulgation.

## RÉSULTATS

L'interrogation de la base de données de l'un des centres antipoison français à propos des appels reçus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2014 rapporte de nombreux cas d'exposition volontaire à la GBL. Ainsi ci-dessous sont résumés quelques-uns des appels reçus en Réponse Téléphonique Urgente (RTU des CAPTV). Ces appels concernent la prise ou l'administration volontaire de GBL (excluant les tentatives de suicide).

- Avril 2012 : Un homme de 48 ans prend régulièrement de la GBL. Un matin, il est retrouvé à son domicile dans le coma, bradypnéique. Il sera pris en charge par l'équipe du Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) et se réveillera rapidement quelques heures plus tard à l'urgence.
- Juin 2012 : Un papa appelle pour sa fille âgée de 10 ans qui tient des propos incohérents, présente de la somnolence, puis tombe brutalement dans le coma (7 sur l'échelle de Glasgow). Elle aurait ingéré accidentellement du Star Cleaner<sup>MD</sup>, un produit acheté en Allemagne pour nettoyer les graffitis. L'analyse du produit confirmera la présence quasi pure de GBL dans ce nettoyant, tandis que du GHB sera détecté dans les prélèvements biologiques de la jeune fille. L'enquête judiciaire conclura à une administration criminelle de GBL par le père dans le cadre d'une soumission chimique.
- Juillet 2012 : Un homme de 48 ans fait des essais de dilution afin de trouver la bonne dose qui lui convient. Pour cela, il utilise plusieurs verres dans lesquels il verse des quantités de GBL de plus en plus importantes qu'il dilue à l'aide d'une boisson aromatisée, avant de les boire. Selon lui, il se serait trompé dans ses posologies et appelle les secours. À l'arrivée du SMUR, il est inconscient et devra être intubé; il se réveillera 9 heures plus tard en réanimation.
- Novembre 2012 : Un homme de 20 ans ingère un décongestionnant nasal; il présente un syndrome anticholinergique mal toléré. Il décide de se traiter lui-même en prenant (oralement) de la GBL dans le but de se relaxer.
- Décembre 2012 : Un homme de 29 ans ingère 1,5 ml de GBL avec de la vodka au cours d'une soirée festive. Les effets tardant à venir, il ingère 5 ml de GBL. Cet homme va rapidement tomber dans le coma; une prise en charge en réanimation s'avère donc nécessaire. Il se réveillera 4 heures plus tard.
- Février 2013 : Au cours d'une soirée, un homme de 26 ans ingère du Top Cleaner<sup>MD</sup> à base de GBL (99,99 %), acheté sur Internet. Il présentera de la somnolence sans complication; son état lui permettra un retour à son domicile après 8 heures de surveillance hospitalière.

- Juin 2013 : Une jeune femme de 19 ans, polytoxicomane, ingère le contenu d'un verre dans lequel elle a mélangé du Top Cleaner<sup>MD</sup> et une boisson alcoolisée; très rapidement, elle présente un coma, et son état nécessite une intubation par les services de secours et une hospitalisation.
- Octobre 2013 : Ingestion d'un nettoyant pour jantes constitué à 99 % de GBL, qui a été acheté sur Internet. L'homme de 22 ans présente un coma profond (3 sur l'échelle de Glasgow). L'intubation de ses voies aériennes ainsi que la prise en charge en réanimation durant quelques heures seront nécessaires.
- Novembre 2013 : Un homme de 30 ans ingère presque quotidiennement de la GBL, initialement pour la recherche d'effets euphorisants, mais au moment de la prise de l'appel c'est pour contrecarrer les effets de l'état de manque (insomnie et irritabilité). Il achète sur Internet un nettoyant pour jantes (teneur garantie en GBL de 99,99 %) qu'il dilue à 1 % avec de l'eau (1 ml de GBL/100 ml d'eau).
- Avril 2014 : Un homme de 33 ans est pris en charge par une équipe du SMUR à son domicile. Il présente alors un coma profond sans détresse respiratoire ni trouble hémodynamique. À son réveil à l'urgence, 7 heures plus tard, l'homme reconnaîtra avoir ingéré un nettoyant pour jantes à base de GBL acheté sur Internet. Il utilisait ce produit comme somnifère et avait augmenté la dose pour dormir plus longtemps.

Tous ces cas ne proviennent que de la base de données de l'un des neuf CAPTV français, et chacun des huit autres centres a répertorié sur la base de données nationale française des cas d'intoxication un nombre similaire, voire plus important, de cas d'intoxication par la GBL au cours des trois années considérées (2012 à 2014).

## DISCUSSION

En France, la GBL n'a aucun usage thérapeutique et elle est exclusivement utilisée dans l'industrie chimique comme solvant de peintures époxydiques ou de vernis; comme additif d'huiles de coupe, de détergents et de produits de décapage ou pour dissoudre les colles cyanoacrylates.<sup>(6)</sup> De plus, cette substance est employée à très faible concentration comme excipient dans les médicaments destinés à l'usage humain et entre dans la composition de produits cosmétiques (dissolvant pour vernis à ongles par exemple) ainsi que de produits de bricolage ou d'entretien (dissolvant de colle cyanoacrylate). Ce produit qui se présente sous forme liquide est incolore et a une odeur désagréable. Il est vendu sur Internet comme nettoyant pour les jantes de voiture ou comme décapant pour les graffitis.

La GBL est rapidement et complètement absorbée par voie orale, avec un pic plasmatique atteint dès la 30<sup>e</sup> minute, voire plus précocement en cas de prise à jeun; la biodisponibilité de cette substance est supérieure à celle du GHB. La demi-vie plasmatique de la GBL est inférieure à une minute après son administration par voie intraveineuse. Après ingestion, la GBL est transformée en GHB par une enzyme, une lactonase, dans le foie et le plasma.<sup>(7,8)</sup> Les concentrations plasmatiques de GHB ainsi obtenues sont supérieures à celles mesurées lors de l'ingestion de mêmes quantités de GHB, et elles persistent plus longtemps dans l'organisme. De même, le pic plasmatique de GHB observé lors d'une ingestion de GBL est plus précoce que lors de l'administration orale d'une même quantité de GHB. Du fait de cette métabolisation rapide, si la GBL n'est dosable ni dans le sang ni dans les urines, le GHB

produit reste détectable et quantifiable, au moyen de la chromatographie gazeuse associée à la spectrométrie de masse, dans le sang durant 4 à 8 heures après l'ingestion et dans les urines jusqu'à 12 heures après.<sup>(9-11)</sup> Or, l'interprétation des concentrations mesurées de GHB est difficile, étant donné que le produit ne se forme qu'après le décès. Chez le sujet vivant, il est cependant admis qu'une concentration sanguine supérieure à 5 mcg/ml et qu'une concentration urinaire supérieure à 10 mcg/ml sont compatibles avec un apport exogène de GHB.<sup>(12)</sup> Les concentrations physiologiques de GHB dans les cheveux varient entre 0,2 et 12 ng/mg de cheveux. Ce GHB ainsi formé va augmenter les concentrations d'acétylcholine, de sérotonine, de dopamine et les taux plasmatiques d'hormone de croissance. Si la GBL semble biologiquement inactive, les effets pharmacologiques observés pour ce produit sont les mêmes que ceux observés pour le GHB du fait de sa biotransformation en GHB : effets hypnotiques, euphorisants, amnésiants, désinhibants à faible dose, mais effets convulsivants, bradycardisants et dépresseurs sur la respiration à plus forte dose.

Le rapport portant sur les données des CAPTV et des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) français des années 2005 à 2009 faisait état de 4 dossiers concernant une suspicion de soumission chimique par la GBL et de 29 cas d'utilisation de la GBL dans un contexte de toxicomanie.<sup>(4)</sup> L'arrêté de 2011 n'a pas modifié le détournement d'usage de la GBL. La population concernée reste la même, essentiellement une population jeune et masculine. Le lieu d'achat, quand il est connu, est constamment Internet sur des sites hébergés à l'étranger et ne vendant que par correspondance. Si ces sites se présentent comme des sites de vente de produits d'entretien pour l'automobile, la GBL est souvent le seul produit pouvant être commandé. Les produits vendus contiennent de la GBL à des concentrations supérieures à 99 %. Les forums spécialisés rappellent que la GBL ne s'achète que sur Internet;<sup>(13)</sup> ces mêmes forums présentent les précautions à prendre afin que le voyage (*trip*) se déroule sans trop de problèmes, des précautions telles que : « *diluer correctement le produit, trouver la bonne dose, prendre son temps* (ne pas renouveler la dose trop tôt) et *ne pas rester seul* ». La GBL est fréquemment revendue dans les soirées festives en tant que GHB, substance illicite et recherchée par les jeunes dans les boîtes de nuit ou lors de concerts. Malgré la prise de conscience des autorités de santé à l'égard de ce produit, il reste accessible en vente libre sur Internet et est malheureusement bon marché. L'usage de la GBL expose le consommateur à des intoxications graves, potentiellement mortelles.<sup>(14)</sup> Le degré de gravité du tableau clinique est dose-dépendant : à partir de 10 mg/kg, amnésie et hypotonie; entre 20 et 30 mg/kg, somnolence et euphorie; au-delà de 50 mg/kg, pronostic vital engagé avec possibilité de coma, de convulsions, de bradycardie et de bradypnée, un état nécessitant une prise en charge en réanimation.<sup>(15,16)</sup> Les effets euphorisants recherchés sont généralement obtenus après l'ingestion d'une dose de 0,6 à 1,3 ml de GBL pure.<sup>(8,17)</sup> Ces effets débutent dans l'heure qui suit la prise orale et durent quelques heures. Ils sont intensifiés par la prise simultanée de produits stimulants.<sup>(18)</sup> La prise en charge médicale reste symptomatique, le recours à l'intubation des voies aériennes supérieures est souvent nécessaire, l'utilisation antidotique du flumazénil ne semble pas efficace, tout comme celle de la naloxone qui ne fait pas régresser les troubles de conscience.<sup>(19,20)</sup> Quoique la physostigmine ait montré de l'efficacité dans certains cas, elle ne devrait pas être employée de façon systématique.<sup>(21)</sup> Enfin, l'atropine peut être administrée en cas de bradycardie.

## CONCLUSION

Malgré la promulgation d'un arrêté visant à réduire ou à interdire la vente de la GBL en grande quantité ou bien fortement concentrée au public, la notification de cas d'intoxication par la GBL auprès des CATPV français n'a pas diminué depuis 2011. La GBL reste toujours accessible (essentiellement par l'intermédiaire d'Internet), bon marché et appréciée pour un usage festif par une population jeune, plutôt masculine. Par ailleurs, à la lecture des médias canadiens, il apparaît que la libre circulation et l'usage festif de la GBL n'est pas uniquement une inquiétude européenne, c'est aussi un problème canadien.

## POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Patrick Nisse  
Centre antipoison et toxicovigilance  
CHRU de Lille - 2, avenue Oscar Lambret  
59037 Lille Cedex  
France  
Téléphone : 00333 20 444 444  
Télécopieur : 00333 20 445 628  
Courriel : [patrick.nisse@chru-lille.fr](mailto:patrick.nisse@chru-lille.fr)

## TOXIQUIZ

L'utilisation grandissante de la GBL dans les milieux festifs est due à :

- A. Son classement comme stupéfiant.
- B. Son goût sucré très agréable.
- C. Sa réputation d'innocuité.
- D. Ses effets identiques à ceux du GHB mais qui durent plus longtemps.

\* *Testez vos connaissances en ligne en cliquant sur le lien suivant :*  
<http://inspq.fluidsurveys.com/surveys/dset-sondages/toxiquiz-2015-31-1/>

## RÉFÉRENCES

- 1) Mickelsson K. Gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD) as industrial chemicals and drugs of abuse. Can they be regulated? National Institute of Public Health, Stockholm; 2005. [En ligne] [www.fhi.se](http://www.fhi.se)
- 2) Van Amsterdam J, Brunt T, Pennings E, Van den Brink W. Risk assessment of GBL as a substitute for the illicit drug GHB in the Netherlands. A comparison of the risks of GBL versus GHB. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;70(2):507-13.
- 3) Manus JM. Détournement du GBL : de l'industrie à la toxicomanie. *Revue Francophone des laboratoires* 2010;420:97.
- 4) Nisse P et Haramburu F. Gamma-butyrolactone : étude rétrospective des observations notifiées entre 2005 et 2009; 2010. [En ligne] [http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport CCTV GBL 2010.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_GBL_2010.pdf)

- 5) Arrêté du 2 septembre 2011 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants à la gamma-butyrolactone (GBL), au 1,4-butanediol (1,4 BD) et aux produits qui en contiennent. Journal Officiel de la République Française 2011; 0208:15120. [En ligne] <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/9/2/ETSP1124197A/jo/texte>
- 6) Bonnard N, Brondeau MT, Jargot D, Pilliere F, Protois JC. Fiche toxicologique n°247, gammabutyrolactone. INRS; 2003:101-5.
- 7) Ciolino LA, Mesner MZ, Satzger RD, Machal AC, McCauley HA, Mohrhaus AS. The chemical interconversion of GHB and GBL: forensic issues and implications. J Forensic Sci 2001;46(6):1315-23.
- 8) Guidotti A, Ballotti PL. Relationship between pharmacological effects and blood and brain levels of gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyrate. Biochem Pharmacol 1970;19(3):883-94.
- 9) Elian AA. GC-MS determination of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in blood. Forensic Sci Int 2001;122(1):43-7.
- 10) LeBeau MA, Miller ML, Levine B. Effect of storage temperature on endogenous GHB levels in urine. Forensic Sci Int 2001;119(2):161-167.
- 11) Crookes CE, Faulds MC, Forrest ARW, Galloway JH. A reference range for endogenous Gamma hydroxybutyrate in urine by gas chromatography-mass spectrometry. J Anal Toxicol 2004;28(8):644-9.
- 12) Bosman IJ, Luthof KJ. Forensic cases involving the use of GHB in the Netherlands. Forensic Sci Int 2003;133 (1-2):17-21.
- 13) Miller PG, Sonderlund AL. Using the internet to research hidden populations of illicit drug users: a review. Addiction 2010;105(7):1557-67.
- 14) Fieguth A, Albrecht K, Weller JP, Kühnle R, Teske J. First report of lethal gamma-hydroxybutyrate (GHB) intoxication after consumption of gamma-butyrolactone (GBL) in Lower Saxony. Arch Kriminol 2009;223(1-2):45-51.
- 15) McKinney PE, McLaughlin SA, Palmer RB. Gamma hydroxybutyrate and its congeners. In J. Brent, K.L. Wallace, K.K. Burkhart, S.D., Phillips, J.W. Donovan (Eds.). Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Elsevier; 2005. p. 743-754.
- 16) Spadari M, Glayzal M, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, Arditti J. Une nouvelle « drogue » : le gamma-butyrolactone (GBL). Presse Med 2009;38(11):1690-1.
- 17) Hazardous Substances Data Bank (HSDB). United States National Library of Medicine (NLM). [En ligne] <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- 18) Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), rohypnol, and ketamine. Am Fam Physician 2004;69(11):2619-26.
- 19) Boyer EW, Fearon D, Anderson AC, Woolf, A., Shannon, M. Child neglect leading to gamma-hydroxybutyrate ingestion. J Toxicol Clin Toxicol 2000;38(5):534-35.

- 20) Li J, Strokes SA, Woeckener A. A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyrate acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med* 1998;31(6):729-36.
- 21) Caldicott DGE, Kuhn M. Gamma-hydroxybutyrate overdose and physostigmine: teaching new tricks to an old drug? *Ann Emerg Med* 2001;37(1):99-102.