#### COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)

CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV

Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse,

MSA, Anses, Afssaps, InVS, DGS

# INTOXICATION PAR LA SAUGE DIVINATOIRE (Salvia divinorum)

# **Expertise des Centres Antipoison et de Toxicovigilance de France**

Rapport fait à la demande de l'Afssaps Septembre 2010

#### **Rapporteur**

Luc de Haro, CAP-Toxicovigilance de Marseille tél. 04 91 75 25 25 ; mél : <u>luc.deharo@ap-hm.fr</u>

# Groupe de travail « Médicament »

Coordination: Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)
Coordination technique: Vincent Gazin, Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts: Samy Babai (CRPV Henri Mondor), Irène Bidault (Afssaps), Alexandra Boucher (CEIP-A Lyon),
Claudine Cabot (CAPTV Toulouse), Luc de Haro (CAPTV Marseille), Luc Ferrari (CAPTV Nancy),
Valérie Gibaja (CEIP-A Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers),
Corine Pulce (CAPTV Lyon), Antoine Villa (CAPTV Paris).

## Validation

#### Ce rapport a été:

- relu par : Philippe Saviuc, Irène Bidault, Marie-Anne Courné, Robert Garnier
- validé par le GT médicament le : 12/10/2010
- validé par la cellule opérationnelle le : 11/10/2010
- validé par le CCTV le : 22/10/2010

## Diffusion

CAPTVs, Anses, Afssaps, MSA, DGS Sites des CAPTVs

# **SOMMAIRE**

GLOSSAIRE	4
RESUME	
1. CONTEXTE	6
2. MATERIEL ET METHODES	
3. RESULTATS	
4. DISCUSSION	. 12
5. CONCLUSION	. 13
BIBLIOGRAPHIE	. 14
ANNEXE 1 : saisine Afssaps	. 15
ANNEXE 2 : Arrêté classant la sauge divinatoire et la salvinorine A	. 17

#### **GLOSSAIRE**

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

BNCI : Base nationale des cas d'intoxication

BNPC : Base nationale des produits et compositions CAPTV : Centre antipoison et de toxicovigilance

CCTV : Centre antipoison et de toxicovigilance CCTV : Comité de coordination de toxicovigilance

CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et d'addictovigilance

CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CTV : Centre de toxicovigilance

#### RESUME

La sauge divinatoire (Salvia divinorum) est une plante produisant une molécule hallucinogène chez l'homme, appelée salvinorine A. Cette plante d'origine mexicaine est, depuis le début des années 2000. l'objet de nombreux débats et discussions sur internet, ce média étant rapidement devenu un moyen de distribution des feuilles séchées et des graines. Afin d'évaluer quels sont les risques de l'utilisation récréative de cette plante en France, l'Afssaps a demandé au réseau des centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et d'addictovigilance (CEIP-A) en collaboration avec le réseau des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de faire un point clinique et scientifique sur ce nouvel hallucinogène naturel. Un rapport collaboratif a été remis à l'Afssaps à la fin du premier semestre 2010. L'objectif de ce présent rapport est de détailler les données issues des CAPTV. Entre janvier 2002 et août 2010, 13 dossiers concernant 19 patients (16 hommes et 3 femmes, âge médian 17 ans) ont été colligés. Les patients sont majoritairement des adolescents ou adultes jeunes ayant déjà consommé des molécules psycho-actives dans un but récréatif (cannabis +/- hallucinogènes divers), et ayant décidé d'essayer ce nouveau produit naturel. Les feuilles de sauge divinatoire sont ingérées (5 cas), chiquées (3 cas) ou fumées (11 cas), parfois associées à d'autres drogues (le plus souvent avec du cannabis, 6 cas). Le principal symptôme rapporté est le développement d'hallucinations qui peuvent être mal vécues (11 cas), ce qui explique que le second signe soit l'angoisse (7 cas). Les importants troubles du comportement induits par le délire hallucinatoire sont en fait la seule véritable complication à redouter en cas d'usage de Salvia divinorum. Tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge médicale soit par un médecin de ville (9 cas), soit par une structure hospitalière (10 cas). L'évolution est caractérisée par une amélioration rapide avec disparition des hallucinations en quelques heures pour tous les patients. Cependant, des symptômes peuvent persister plusieurs jours : crises d'angoisse, vertiges, troubles de l'attention et de la vigilance ayant persisté entre 2 et 5 jours chez plusieurs patients de cette série (3 cas). Malgré ces données plutôt rassurantes, de nombreux pays ont adopté des dispositions pour contrôler la vente et la détention de la plante et/ou de la salvinorine A, anticipant ainsi le risque de voir l'usage de cet hallucinogène naturel se développer au point de devenir un problème de santé publique. Les résultats de cette étude ont été présentés aux autorités sanitaires françaises, dont la commission nationale des stupéfiants et psychotropes. Cette commission propose d'inscrire la plante et la molécule active sur la liste des substances vénéneuses.

#### 1. CONTEXTE

La sauge divinatoire (Salvia divinorum) est une plante de la famille des lamiacées (comme les menthes) qui est originaire des montagnes du Mexique (état d'Oaxaca, au sud du pays). Cette plante est utilisée depuis plusieurs siècles lors de rites chamaniques pratiqués par plusieurs peuplades amérindiennes. Lors de telles cérémonies, le but est d'obtenir des phases de délires hallucinatoires à l'origine de supposées expériences divinatoires. Cette plante est retrouvée dans le nord du Mexique. Elle produit une molécule hallucinogène structurellement distincte des autres hallucinogènes naturels (la mescaline, la psilocine, etc.), et qui est appelée salvinorine A. Cette molécule, uniquement retrouvée dans cette espèce végétale, est un agoniste puissant des récepteurs opioïdes kappa (sous type 1). Depuis la découverte en 1982 de la salvinorine A, plusieurs molécules voisines ont été mises en évidence dans la sauge divinatoire : salvinorines B à J, salvidinine A à D,... Toutes ces molécules ne sont pas actives chez les primates. Nous devons donc considérer que l'essentiel de la symptomatologie résultant, chez l'homme, de la consommation de S. divinorum est la conséquence de l'activité de la salvinorine A. En raison de ses propriétés psycho-actives, la sauge divinatoire est l'objet depuis quelques années d'un intérêt croissant de la part des consommateurs de drogues récréatives hallucinogènes de synthèse ou naturelles. En effet, alors que durant tout le 20ème siècle, la consommation de sauge divinatoire était limitée au sud du Mexique, depuis le début des années 2000, cette plante a commencé à dépasser les frontières mexicaines et à circuler en Amérique du Nord puis en Europe, grâce à l'important développement d'internet. Des zones de culture se sont aussi développées dans plusieurs pays, et il existe désormais un commerce actif des feuilles de sauge divinatoire sur internet [1].

Afin de faire le point sur les connaissances, à l'époque réduites, sur cette plante, le centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et d'addictovigilance (CEIP-A) de Paris avait effectué, en novembre 2004, une première étude sur le potentiel d'abus de *Salvia divinorum*. Cette étude avait été présentée au cours d'une réunion du Comité technique des CEIP-A. Les données étant incomplètes, aucune recommandation n'avait été émise en 2004, si ce n'est la proposition de refaire le point quelques années plus tard. En 2010, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a demandé un nouveau bilan au CEIP-A de Paris, en collaboration avec le comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), incluant le réseau des centres antipoison et de toxicovigilance français (CAPTV) (cf. saisine en annexe 1). L'équipe du CAPTV de Marseille a été chargée de gérer la partie toxicovigilance de cette enquête.

Un rapport commun des deux réseaux de vigilance a été remis à l'Afssaps par le CEIP-A de Paris au cours du premier semestre 2010 [2] ; il a été présenté à la commission nationale des stupéfiants et psychotropes (CNSP) du mois de mai 2010 et a fait l'objet d'une présentation lors du congrès de la Société de Toxicologie Clinique à Marseille en mai 2010 [3]. Nous présentons dans ce rapport les données de la partie Toxicovigilance de cette mise au point sur les expositions à *Salvia divinorum*.

#### 2. MATERIEL ET METHODES

L'étude a été effectuée en interrogeant la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Système d'information commun des CAPTV (Sicap). L'interrogation a été effectuée entre le 01/01/2002 et le 01/09/2010, soit sur une période de 8 ans et 8 mois. Les dossiers informatiques et si possible, les dossiers papiers de chaque cas d'exposition ont été exploités.

L'imputabilité a été établie à partir de la situation de chaque observation : lorsque la sauge a été utilisée seule et que le tableau clinique était compatible avec ce qui a déjà été décrit dans la littérature médicale, le rôle de *S. divinorum* a été évalué comme probable. Lorsque la sauge était associée à d'autres produits, l'imputabilité dépend de la nature du tableau clinique présenté.

#### 3. RESULTATS

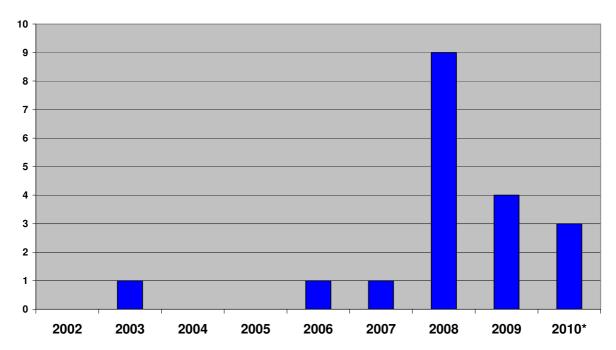
Au cours de la période étudiée, 13 dossiers d'utilisation volontaire de *Salvia divinorum* ont été colligés par les CAPTV de France. Seulement 10 dossiers des CAPTV avaient été inclus dans la rapport établi en commun avec les CEIP-A. Trois dossiers supplémentaires recensés depuis la date de remise de ce rapport commun ont été ajoutés. Ces 13 dossiers concernent 19 patients (16 hommes et 3 femmes) âgés de 12 à 43 ans (médiane 17 ans, âge moyen de 20 ans +/- 8). Ils sont résumés dans le tableau 1.

#### Répartition chronologique des cas (figure 1) :

Les patients exposés paraissent être plus nombreux au cours des 3 dernières années, confirmant qu'il s'agit en France d'un phénomène de mode récent.

Figure 1 : répartition chronologique des cas :

#### Nombre de patient par année



<sup>\*</sup> L'année 2010 est incomplète puisque l'étude a été arrêtée au premier septembre 2010.

#### Répartition géographique des observations (figure 2) :

lle-de-France, Nord, Est et Sud du pays, ainsi que l'outre-mer ont été concernés par des cas d'exposition, alors qu'aucun cas n'a été colligé dans le centre ou le grand ouest du pays.

NO HAUTE NORMANDIE PICARDIE LORBAINE BASSE NORMANDIE ALSACE PAGT NNE BRETAGNE 6 PAYS DE CENTRE LA LOIRE (FRANCHE) BOURGOGNE COMTE GUADELOUPE POITOU CHARENTES LIMOUSIN MARTINIQUE **AUVERGNE** AQUITAINE **GUYANE** PACA MIDI-PYRENEES LANGUEDOE PROUSSILLON

Figure 2 : Localisations géographiques des 19 observations :

CORSE

#### Utilisation de Salvia divinorum:

Dans plusieurs dossiers, l'origine de la plante est précisée : internet est la principale origine (11 cas), soit en achetant directement des feuilles qui sont utilisées telles quelle ou réduites en poudre par les utilisateurs (5 cas), soit en achetant des graines servant à initier des plantations personnelles (6 cas). Les feuilles fraiches sont alors séchées, puis utilisées comme indiqué ci-dessus. Dans plusieurs observations (8 cas), les feuilles de *Salvia* n'ont pas été achetées sur Internet, mais ont été fournies par une personne de l'entourage, confirmant qu'il existe ainsi un trafic entre particuliers.

Pour 8 patients sur 19, les feuilles de *Salvia* n'ont pas été utilisées seules, mais associées à d'autres stupéfiants dont le plus fréquent est le cannabis (6 cas d'utilisation associant les deux plantes), mais aussi des champignons hallucinogènes (1 cas), du poppers (1 cas), des amphétamines (1 cas), de l' « Hawaiian baby woodrose » (liane *Argyreia nervosa* de la famille des convolvulacées dont les graines contenant des alcaloïdes hallucinogènes sont vendues sur Internet) (1 cas), ou tout simplement de l'alcool (2 cas).

Dans nos observations, les feuilles de *Salvia* ont été utilisées selon trois modes : soit ajoutées à du tabac et éventuellement du cannabis, puis fumées (11 cas), soit chiquées comme du tabac (3 cas), soit ingérées directement (en poudre ou en feuilles entière) (4 cas) ou ajoutées au cannabis dans des recettes de « space cake » (1 cas).

#### Tableau clinique présenté par les patients exposés (figure 3) :

Les hallucinations (11 cas) sont le but recherché par les utilisateurs. Ce sont très majoritairement des hallucinations visuelles, parfois auditives. Elles surviennent quelques dizaines de minutes après l'exposition et durent plusieurs heures. Plusieurs patients, pourtant utilisateurs habituels de cannabis, décrivent ces hallucinations comme violentes et jugent l'expérience comme désagréable (8 cas), ce qui explique que le second symptôme le plus souvent rapporté soit l'angoisse (7 cas).

Dans 5 cas, une co-exposition rendait l'imputabilité difficile à apprécier (bouffée délirante 2, agitation 1, angoisse 1, agressivité 1, palpitation / tachycardie 1, tremblement 1, vertiges 1). Ces signes sont pourtant similaires à ceux présentés par les 14 autres intoxiqués, exposés à la seule sauge divinatoire. Ces 14 intoxiqués ont présenté un effet indésirable neuropsychiatrique dans 8 cas (angoisse ou bouffée d'angoisse 5, vertiges 2, confusion 2, désorientation 1, trouble de la vigilance 1 et céphalée 1), accompagné dans 4 cas de signes non neurologiques (palpitations / tachycardie 3, malaise 2, vomissement 1, sueurs 1, céphalée 1).

Les troubles du comportement induits étaient parfois importants, pouvant mettre en jeu la sécurité de l'utilisateur ou de son entourage (sédation jugée nécessaire par les urgentistes dans deux cas). Il faut souligner le fait que bien après la disparition des hallucinations, des symptômes ont pu persister plusieurs jours : crises d'angoisse, vertiges, troubles de l'attention et de la vigilance ont duré entre 2 et 5 jours chez plusieurs patients de cette série (dans 3 cas). Aucun cas grave n'a été signalé.

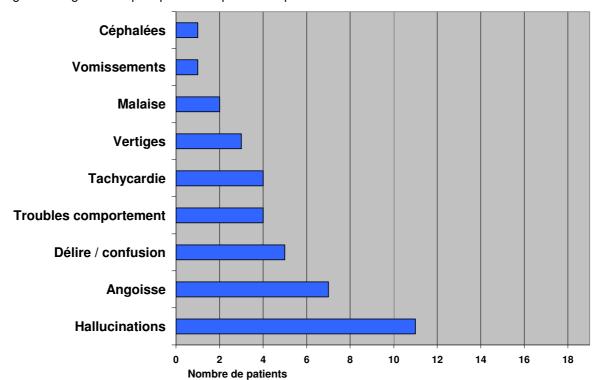


Figure 3 : signes cliniques présentés par les 19 patients :

#### Prise en charge des patients et évolution :

Le tableau clinique présenté par les patients majoritairement jeunes associe hallucinations, délire et troubles du comportement, ce qui explique le fait que tous les patients ayant contacté un CAPTV ont été médicalement pris en charge : soit par un médecin généraliste (9 cas), soit par des urgentistes (10 cas). Du fait du terrain (jeunes adolescents) ou de l'intensité du tableau clinique, 3 patients ont été gardé en surveillance à l'hôpital. Il faut cependant insister sur le fait que le syndrome hallucinatoire n'a duré que quelques heures et que la guérison est l'issue observée dans toutes les observations.

frère avec cannabis et pour la 1 ere fois Salvia (poudre de 2 feuilles séchées et fumées. Patiente étonnée par la durée 3 feuilles séchées achetées sur Internet et données par un Feuilles séchées puis broyées Consultation aux urgences, Feuilles séchées données par Intoxication CO éliminée un ami. 1ère utilisation de Graines achetées sur internet fument les feuilles obtenues Intoxication au CO écartée. Patient très angoissé. feuilles séchées), pour une Gâteau préparé par grand Toxiques urinaires : seul cannabis retrouvé. Hallucinations durant 2 j fête entre adolescents. Mauvais « trip » selon Essai jugé comme Essai jugé comme Essai jugé comme désagréable. des symptômes Remarques désagréable désagréable par culture et ingérées utilisateur Salvia ami. Surveillance aux urgences, guérison en quelques Surveillance aux urgences, Consultation aux urgences Surveillance aux urgences, Surveillance aux urgences, guérison en quelques h Consultation médicale au **Fraitement et évolution** Consultation généraliste, guérison en quelques h Consultation généraliste Sédation aux urgences, urgences, le plus jeune gardé une nuit en guérison en quelques Suivi par généraliste Fableau n°1 : Observations des CAPTV de France concernant Salvia divinorum ; période du 01/01/2002 au 01/09/2010 Surveillance 48 h à domicile, guérison l'hôpital, guérison guérison en 48 h Consultations aux guérison rapide surveillance heures heures Plusieurs produits, imputabilité de Salvia Douteuse : contexte d'angoisse difficile à évaluer Imputabilité Probable Hallucinations de courte durée à Probable Probable Probable Probable Probable Probable Désorientation temporo-spatiale oersistant 30 h après exposition Froubles de l'attention et de la confusion puis hallucinations visuelles, angoisse durant 4 h. vigilance persistant plus de 5 i et céphalées après une seule Palpitations, tachycardie, tremblements des extrémités, Agitation, bouffées délirantes Palpitation, sueurs, bouffées d'angoisse Hallucinations angoissantes Vertiges persistant 3 j après « space cake », tachycardie, 30 mn. après ingestion de vomissements, angoisse Hallucinations, bouffées délirantes, agressivité Hallucinations, bouffées d'angoisse et Tableau clinique Vertiges, malaise, Vertiges, malaise chaque utilisation exposition durant 5 h utilisation angoisse M, 12 ans M, 18 ans 2 frères sans 6 adolescents F, 32 ans Toxicomane M, 17 ans Pas d'ATCD M, 17 ans Toxicomane **Foxicomane** Pas d'ATCD **Foxicomane** Toxicomane M, 19 ans M, 43 ans Dépressif M, 24 ans M, 18 ans tabagique abagique M, 16 ans M, 36 ans F, 17 ans F, 26 ans **Patients** Dépressif sexe M ATCD Cannabis, alcool Champignons hallucinogènes, poppers, alcool, café Amphétamines Hawaiian Baby Woodrose Utilisation de Toxiques Salvia Cannabis, Cannabis Cannabis Cannabis Chiquée depuis 5 j Voie orale Voie orale Voie orale Voie orale Chiquée Chiquée Fumée Fumée Fumée Fumée Fumée Fumée N° dossier Strasbourg Bordeaux Marseille Marseille Nancy 2006 Nancy 2007 Nancy 2008 Paris 2009 Paris 2019 Paris 2010 2003 2008 Lille 2008 2009 2010 2008 Lyon 2009

ATCD: antécédent

#### 4. DISCUSSION

La sauge divinatoire est une plante hallucinogène qui est l'objet d'un trafic dans notre pays principalement basé sur internet, ce que confirme ce rapport. De nombreux sites spécialisés proposant une information, constituent la principale source d'approvisionnement des feuilles et permettent l'obtention de graines pour une mise en culture. Les données disponibles sur internet (cf. rapport remis à l'Afssaps [1]) rapportent plusieurs témoignages expliquant que l'usage récréatif de sauge divinatoires permet d'obtenir des délires hallucinatoires paisibles et agréables...

L'effet hallucinogène de cette plante est lié à la présence de salvinorine A qui est structurellement distincte des autres hallucinogènes naturels. Il s'agit d'un agoniste puissant des récepteurs opioïdes kappa. Elle possède la même activité qu'un neurotransmetteur endogène appelé dynorphine A. Son effet est similaire à ceux décrits avec les agonistes kappas synthétiques : sédation, dysphorie, analgésie et hallucinations (voir le rapport des CEIP-A fourni à l'Afssaps) [1]. La salvinorine A a été découverte en 1982. Depuis, plusieurs autres molécules ont été isolées dans la sauge divinatoire, telles les salvinorines B à J, les divinatorines A à F, les salvidivines A à D, etc... Aucune de ces molécules ne semble avoir d'effet pharmacologique chez les primates. Elles ne sont donc pas impliquées dans les symptômes induits chez les humains.

Les données colligées par les CAPTV français et concernant l'usage de *Salvia divinorum* montrent un nombre réduit de cas d'exposition. Ce constat est confirmé par une autre source de données, celle des CEIP-A. Dans le rapport remis à l'Afssaps au cours du premier semestre 2010, seulement 7 cas supplémentaires sur une période à peine plus courte sont rapportés.

Dans la série de cas recensés par les CAPTV :

- les sujets sont principalement de sexe masculin (84%) et leur âge moyen est de  $20 \pm 8$  ans, ce qui est du même ordre de grandeur que dans une enquête réalisée sur la côte ouest des Etats-Unis d'Amérique en 2004 chez 500 usagers questionnés via internet (93% de sexe masculin ; âge moyen de  $23 \pm 9$  ans) [4]. Dans une autre étude nord-américaine, l'âge apparaît correspondre à une motivation différente du recours à la Salvia: 2 fois plus de consommateurs âgés de moins de 21 ans pour le fun ou pour lutter contre l'ennui ; 2 fois plus de consommateurs âgés de plus de 21 ans pour des considérations spirituelles [5] ;
- une hallucination (recherchée) est notée dans 11 cas. Les effets les plus communs (> 25% des cas) recensés dans l'enquête déjà citée chez les 500 utilisateurs regroupaient une amélioration de la perspicacité (47%) et de l'humeur (45%), des sensations de calme (42%), de pensées étranges (36%), d'irréalité (32%), de flottement (32%), de chaud et de froid (25%), un sentiment de connexion accrue avec l'environnement (40%) [4] ;
- un effet indésirable neuropsychiatrique est noté dans 8 cas d'exposition à la seule sauge divinatoire ; il était accompagné d'un effet indésirable non neurologique dans 5 cas. Plusieurs études rapportent des effets indésirables neurologiques (sensation de vertiges, de tête lourde, mydriase, parole pâteuse, difficultés de coordination motrice, acouphènes, confusion et désorientation, impression de déjà vu, état paranoïde, psychose grave) et des effets indésirables somatiques (tachycardie, palpitations, hypersalivation, sensations de chaud-froid, bouffée de chaleur, frissons, hypersudation, flush, trémulations, paresthésies, fatigue) [6-10] ;
- la durée des signes dépassant les 24 heures, retrouvée dans 3 cas, a pu être aussi un motif d'appel. Dans l'enquête réalisée chez les 500 utilisateurs, 25% avaient expérimenté au moins à une reprise, des effets dépassant les 24 heures, essentiellement une sensation de bien être [4]. Il n'existe pas d'autre référence de la littérature évoquant une durée des symptômes sur plusieurs jours chez les utilisateurs.

Deux études montrent des résultats concordants quant à la consommation de *Salvia* aux Etats-Unis d'Amérique. Dans une première université, 4,4% des 1546 étudiants interrogés par autoquestionnaire ont déclaré avoir consommé de la *Salvia* au moins une fois durant les 12 derniers mois [11]. Dans une autre université, ce sont 6,5% des sujets répondeurs à un questionnaire qui ont déclaré avoir consommé de la *Salvia* au moins une fois dans leur vie [12]. Ces taux élevés sont à mettre en parallèle avec l'absence de contrôle de la plante dans la majorité des états (seuls 13 ont des mesures de restriction d'utilisation [5]) et le prosélytisme via internet (nouvelle marijuana) [13].

En France, ces données de consommation manquent ; de ce fait, il n'est pas possible formellement, à travers ces données, d'évaluer le risque lié à l'utilisation de sauge divinatoire. Cependant, il peut être noté que, malgré la présence de co-expositions dans 5 cas, aucune observation grave n'a été rapportée. L'expérience des CAPTV montrant que ces services de

télémédecine ne sont consultés que lors de situations particulières telle l'apparition d'effets indésirables ou de ce qui est classiquement nommé « bad trip », il est très vraisemblable que l'usage de la sauge divinatoire soit en France plus important que ce que ne le laisse supposer l'expérience des CAPTV.

Du point de vue toxicologique, il est important de souligner que la toxicité directe de la plante paraît réduite, et ce quel qu'en soit le mode d'utilisation (qu'elle soit ingérée, chiquée ou fumée). Le principal risque est lié à l'effet recherché : l'hallucination et son l'intensité peuvent constituer avec la possible perte de repères des risques pour l'utilisateur, voire pour son entourage en cas de comportement agressif. Les équipes médicales ayant été amenées à gérer de tels délires hallucinatoires rapportent ainsi d'importants troubles du comportement qui sont en fait la seule véritable complication à redouter en cas d'usage de *Salvia divinorum*.

#### 5. CONCLUSION

Malgré ces données plutôt rassurantes, de nombreux pays ont adopté des dispositions pour contrôler la vente et la détention de la plante et/ou de la salvinorine A, anticipant ainsi le risque de voir l'usage de cet hallucinogène naturel se développer au point de devenir un problème de santé publique.

A l'issue de la dernière réunion de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes, une demande d'inscription de la *Salvia divinorum* sur la liste des substances vénéneuses a été adressée à la Direction générale de la santé. Suite à ces travaux, un arrêté classant sur la liste I des substances vénéneuses la plante *Salvia divinorum* et la molécule active la salvinorine A est paru en août 2010 (voir annexe 2).

#### **BIBLIOGRAPHIE**

- 1. Giroud C, Felber F, Augsburger M, Horisberger B, Rivie L, Mangin L. *Salvia divinorum*: a hallucinogenic mint which might become a new recreational drug in Switzerland. *Forensic Sci Int* 2000;112(2-3):143-53.
- 2. Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la *Salvia divinorum*. Rapport d'enquête nationale rédigé par le CEIP-A de Paris. Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes, 18 février 2010.
- Djezzar S, Courné M-A, de Haro L. Salvia divinorum: Etat des lieux de l'utilisation en France.
   Travail collaboratif entre les CEIP-Addictoviglance et CAP-Toxicoviglance. 48ème congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Marseille, 3 4 mai 2010. http://www.toxicologie-clinique.org/stc2010/djezzarsalvia.doc
- 4. Baggott MJ, Erowid E, Erowid F, Mendelson JE. Use of *Salvia divinorum*, an unscheduled plant: a web-based survey of 500 users. 2004 Congress of the College on Problems of Drug Dependence (CPDD), San Juan, Puerto Rico.
- 5. Biglete SA, Lai EP, Lee DY, Nyi PP, Torrecer GI, Anderson IB. Influence of age on Salvia divinorum abuse: Results of an Internet survey. Clin Tox (Phila) 2009;47(7):712.
- 6. Bücheler R, Gleiter CH, Schwoerer P, Gaertner I. Use of non-prohibited hallucinogenic plants: increasing relevance for public health? A case report and literature review on the consumption of *Salvia divinorum* (Diviner's Sage). Pharmacopsychiatry 2005;38(1):1-5.
- 7. Gonzalez D, Riba J, Bouso JC, Gomez-Jarabo G, Barbanoj MJ. Pattern of use and subjective effects of *Salvia divinorum* among recreational users. Drug Alcohol Depend 2006;85(2):157-62.
- 8. Paulzen M, Gründer G. Toxic psychosis after intake of hallucinogen salvinorin A. J Clin Psychiatry 2008;69(9):1501-2.
- 9. Singh S. Adolescent Salvia substance abuse. Addiction 2007;102(5):823-4.
- 10. Vohra R, Seefeld A, Cantrell FL, Clark RF. *Salvia divinorum*: exposures reported to a statewide poison control system over 10 years. J Emerg Med 2009 Sep 16; Epub ahead of print.
- 11. Lange JE, Reed MB, Croff JM, Clapp JD. College student use of *Salvia divinorum*. *Drug Alcohol Depend* 2008;94(1-3):263-6.
- 12. Khey DN, Miller BL, Griffin OH. *Salvia divinorum* use among a college student sample. *J Drug Educ* 2008;38(3):297-306.
- 13. Hoover V, Marlowe DB, Patapis NS, Festinger DS, Forman RF. Internet access to *Salvia divinorum*: implications for policy prevention and treatment. *J Subst Abuse Treat* 2008;35(1):22-7.

### ANNEXE 1 : saisine Afssaps



Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

# Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques

Service de la surveillance du risque et de l'information sur les médicaments Cellule Erreurs Médicamenteuses Dr Anne CASTOT



Saint-Denis, le 20 JAN. 2009

Institut de Veille Sanitaire
Département Santé Environnement
A l'attention du Secrétariat du Comité de coordination de toxicovigilance
12 rue du Val d'Osne
94415 St Maurice Cedex France

Objet : Evaluation de la toxicité et du potentiel d'abus et de dépendance de Salvia Divinorum et de Datura Stramonium I Saisine des Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAPTV)

Monsieur,

Lors de sa réunion du 18 novembre 2008, le Comité technique des CEIP a fait un point sur le potentiel d'abus et de dépendance de deux plantes hallucinogènes : Salvia divinorum et Datura Stramonium.

Datura stramonium (Datura officinal) est une plante herbacée de la famille des Solanacées (genre Datura) portant divers noms (stramoine, herbe du diable, herbe aux sorcières,...). Elle pousse naturellement sur l'ensemble du territoire français. Le genre Brugmansia (datura arborescents) a, quant à lui, été introduit récemment dans un but ornemental (jardins publics ou particuliers). Toutes les parties de la plante renferment des alcaloïdes comme l'hyoscyamine, l'atropine et la scopolamine qui, de par leur activité antagoniste des récepteurs muscariniques, sont responsables d'effets anticholinergiques. Ils peuvent entrainer une intoxication modérée persistant 8 à 12 heures ou une intoxication sévère durant 2 à 3 jours. Il n'existe pas ou peu de phénomènes de dépendance ou de tolérance en lien avec ces alcaloïdes, le plus souvent seules des expériences désagréables ont été rapportées voire des complications psychiatriques (bouffée délirante ou décompensation d'un état psychiatrique sous jacent).

Du fait de ses propriétés hallucinogènes, la datura est consommée de manière récréative par des jeunes même si elle est assez mal perçue par les usagers car « difficile à gérer ». La Datura semblerait être ainsi devenue une alternative à l'Ayahusca et à l'Iboga depuis leur classement comme stupéfiant.

Entre 2002 et 2008, le réseau des CEIP a reçu 106 notifications de consommation, essentiellement par des hommes, d'âge moyen de 21,4 ans, sur 6 zones du territoire. Les parties de la plante les plus consommées sont les graines. Quant il est cité, le mode de consommation principal est la décoction ou l'infusion de la plante, l'ingestion directe pouvant parfois être utilisée. Des cas de « fumette », d'inhalation ou d'ingestion sous forme de pâte ont également été rapportés. L'alcool et le cannabis peuvent être associés à la consommation de datura. Les signes cliniques rapportés sont principalement une mydriase, des troubles de la vision, des hallucinations et des signes d'agressivité. Sur les 106 patients, 75% ont été hospitalisés, 3 ont été vus par un médecin généraliste. Les données OPPIDUM¹ collectées entre 2002 et 2007 rapportent 16 cas de consommation, dispersés sur le territoire avec une majorité d'hommes et un âge moyen de 25,9 ans. La consommation est le plus souvent occasionnelle et par voie orale. Les effets recherchés étaient des effets positifs pour la majorité. La plupart des sujets n'ont pas décrit de souffrance à l'arrêt même si 4 ont augmenté leur dose dans les 6 mois précédant l'enquête.

Salvia divinorum (Sauge divinatoire) est une plante herbacée vivace per-annuelle appartenant à la famille des Lamiacées. Elle contient plusieurs alcaloïdes dont la salvinorine A, agoniste spécifique et puissant des récepteurs opioïdes κ et sans affinité pour les récepteurs μ.

Salvia divinorum est consommée en infusion de feuilles fraîches ou séchées, après extraction d'un jus des feuilles ou, plus couramment, sous forme de chique. Elle peut également être fumée en joints ou avec une pipe. Sa consommation peut entraîner une hypersalivation, une hypersudation, une difficulté d'élocution, une mauvaise coordination, une sensation verligineuse, des bourdonnements d'oreille, des bouffées de chaleur, des frissons, des trémulations musculaires, une anxiété, un état paranoïde. Ces effets sont généralement de courte durée. Chez les consommateurs chroniques, des difficultés professionnelles ont également été constatées.

¹ OPPIDUM (Observatoire des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) est une étude annuelle conduite auprès des patients toxicomanes pris en charge dans des structures de soins spécialisés.
143/147, bd Anatole France – F-93285 Saint-Denis cedex – tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 – www.afssaps.sante.fr

Les effets recherchés sont des effets psychiques notamment des hallucinations et des effets psychédéliques réalisant un « trip » qui évolue graduellement en fonction de la dose et de la susceptibilité individuelle.

Entre 2004 et 2007, le réseau des CEIP a recueilli 5 notifications de consommation de Salvia Divinorum, par des hommes âgés en moyenne de 20 ans. Son usage lors de tecknivals est également signalé depuis 2001. Les données OPPIDUM rapportent 1 cas de consommation en 2005. Salvia Divinorum est largement disponible sur des sites Internet qui livrent les recettes de sa préparation ou de différents mélanges. Des vidéos filmant des usagers lors de « trips » sont aussi diffusées.

L'usage de ces 2 plantes semble plus répandu, notamment grâce à un accès dans l'espace public ou bien sur Internet. De plus, elles entrent dans la composition de différents mélanges de plantes vendus comme substitut du cannabis sur le site Internet <a href="https://www.biosmoke.com">www.biosmoke.com</a> qui semble de plus en plus connu.

Afin de compléter les données actuelles, je vous saurais reconnaissant de bien vouloir me communiquer les données recueillies par le réseau des centres antipoison et de toxicovigilance sur les cas d'intoxications liées à la consommation de *Datura stramonium*, *Brugmansia* et *Salvia divinorum* depuis 2003.

Lors de la conférence téléphonique du groupe médicament du 18 décembre 2008, les CAP-TV d'Angers et de Marseille ont proposé de se charger respectivement de l'interrogation concernant Datura et Salvia divinorum.

Je vous remercie de l'attention que vous voudrez bien porter à ce dossier et vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes meilleures salutations.

Le Chef du Service de l'évaluation et de la sulveillance du risque et de l'information sur le médicament

Le Dr Anne CASTOT

# ANNEXE 2 : Arrêté classant la sauge divinatoire et la salvinorine A

1" octobre 2010

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 19 sur 142

# Décrets, arrêtés, circulaires

#### TEXTES GÉNÉRAUX

#### MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Arrêté du 2 août 2010 portant classement sur les listes des substances vénéneuses

NOR: SASP1020740A

La ministre de la santé et des sports,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-1, L. 5132-6, L. 5132-7 et R. 5132-1;

 $\label{eq:Vullance} Vu\ l'arrêté du\ 22\ février\ 1990\ portant\ inscription\ sur\ les\ listes\ I\ et\ II\ des\ substances\ vénéneuses\ définies\ à\ l'article\ L.\ 5132-6\ du\ code\ de\ la\ santé\ publique\ ;$ 

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 4 mai 2010,

#### Arrête :

Art. 1er. - Sont classées sur la liste I des substances vénéneuses les substances suivantes :

- Salvia divinorum;
- salvinorine A

Art. 2. – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 2 août 2010.

Pour la ministre et par délégation : La directrice générale adjointe de la santé,

S. Delaporte