

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

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

Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS

DATURA STRAMONIUM : potentiel d'abus et de dépendance Mise à jour des données des CEIP-A et des CAPTV

Février 2010

Version 6

Rapporteurs :

Alexandra BOUCHER

Tel : 04.72.11.69.92 ; mél : alexandra.boucher@chu-lyon.fr

Laurence LAGARCE

Tél. 02.41.48.21.21 ; mél : Lalagarce@chu-angers.fr

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)

Coordination scientifique : Vincent Gazin (Afssaps) / Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts : Samy Babaï (CRPV Créteil), Irène Bidault (Afssaps), Alexandra Boucher (CEIP-A Lyon), Claudine Cabot (CAP Toulouse), Luc De Haro (CAP Marseille), Luc Ferrari (CAP Nancy), Valérie Gibaja (CEIP-A Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Hervé Lelouet (CRPV Créteil), Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP Paris).

Validation

Ce rapport a été

- relu par : Philippe Saviuc, Robert Garnier et Corine Pulce
- validé par le GT médicament le : 17 février 2010
- validé par la cellule opérationnelle le : 25 février 2010
- validé par le comité de coordination de la toxicovigilance le : 22 mars 2010

Sommaire :

1. IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE :	4
1.1 DATURA STRAMONIUM L. (DATURA STRAMOINE) OU DATURA OFFICINAL :	4
1.2 GENRE BRUGMANSIA :	4
2. CHIMIE :	4
3. PHARMACOLOGIE GENERALE ET PHARMACOCINETIQUE :	4
4. TOXICOLOGIE :	5
5. POTENTIEL DE DEPENDANCE :	5
6. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES CONCERNANT L'USAGE ET L'ABUS, AVEC ESTIMATION DU POTENTIEL D'ABUS DE LA SUBSTANCE :	5
6.1 DONNEES DES CEIP-A ET CAPTV :	6
6.1.1 Nombre de cas recueillis :	6
6.1.2 Répartition par année et répartition mensuelle :	8
6.1.3 Répartition par classe d'âge :	10
6.1.4 Voies d'exposition et modes de consommation :	11
6.1.5 Quels sont les produits associés ?	12
6.1.6 Symptomatologie :	13
6.1.7 Prise en charge, traitements et évolution :	15
6.2 DONNEES OPPIDUM (OBSERVATOIRE DES PRODUITS PSYCHOTROPES ILLICITES OU DETOURNES DE LEUR USAGE MEDICAMENTEUX), FOURNIES PAR LE CEIP-A ASSOCIE DE MARSEILLE :	15
6.3 DONNEES OFDT (OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET TOXICOMANIES) :	16
6.4 DONNEES FOURNIES PAR L'OCRTIS (OFFICE CENTRAL POUR LA REPRESSION DU TRAFIC ILLICITE DES STUPEFIANTS) :	16
7. MESURES DE CONTROLE NATIONAL :	16
8. UTILISATION THERAPEUTIQUE ET INDUSTRIELLE & PRODUCTION :	16
9. CONSOMMATION ET COMMERCE INTERNATIONAL / FABRICATION ET COMMERCE ILLICITE ET INFORMATIONS CONNEXES :	16
10. MESURES ACTUELLES DE CONTROLE INTERNATIONAL ET LEUR IMPACT :	17
11. SYNTHESE DES DONNEES COLLECTEES	
12. BIBLIOGRAPHIE :	18
ANNEXE 1 : SAISINE AFSSAPS.....	19
ANNEXE 2 : PERIODES DE CONTRIBUTION DES SYSTEMES D'INFORMATION BASE NATIONALE DES CAS D'INTOXICATION (BNCI) DU SICAP.....	21

Résumé :

L'AFSSAPS a sollicité le Comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV) pour vérifier la présence d'une éventuelle recrudescence des cas d'exposition liés à la consommation de *Datura stramonium* et de *Brugmansia* recueillis par le réseau des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) depuis 2003. Parallèlement, le réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A) a également été interrogé.

Entre 2002 et 2008, le réseau des CEIP-A a recueilli 106 notifications impliquant les agents datura / brugmansia ; durant la même période, parmi les 537 cas enregistrés dans le système d'information des CAPTV, 271 sont survenus dans des circonstances de toxicomanie / addiction.

Les expositions toutes circonstances confondues sont survenues le plus souvent chez des adolescents ou des adultes jeunes (moyenne d'âge 21,4 ans pour les cas provenant des CEIP-A ; classe d'âge des 16-20 ans la plus représentée pour les cas provenant des CAPTV). Le sexe est essentiellement masculin (sex ratio H/F 5,4 pour les cas des CEIP-A, 2,5 pour les cas des CAPTV). On a observé un maximum de cas d'exposition en 2004 (113 cas provenant du réseau des CAPTV). Après une décroissance régulière dans les années suivantes les cas étaient en 2008 deux fois et demie moindres (45 cas dans le même réseau).

Les données des CAPTV et des CEIP-A ont confirmé la prépondérance de la voie orale quelles que soient les circonstances d'exposition (79,3% des cas rapportées aux CAPTV concernaient une exposition par voie orale ou buccale).

Les principaux symptômes observés étaient en lien avec les propriétés pharmacologiques des alcaloïdes contenus dans la plante : une mydriase et des hallucinations sont les plus fréquemment rapportées, suivies de d'une tachycardie, d'une confusion mentale et d'une sécheresse des muqueuses.

D'après les données disponibles sur l'évolution et la prise en charge instaurée, les intoxications par datura semblent le plus souvent non graves et d'évolution favorable.

Avertissement : Ce document a suivi, après sa remise aux instances, un circuit de relecture et de validation au sein du CCTV. Il diffère donc légèrement de la version initiale, sans que les résultats et les conclusions n'en soient modifiés.

Avis de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes du 15 décembre 2009: La CNSP propose que les administrations concernées (Ministère de l'agriculture, Ministère de l'éducation, Préfectures, Conseils généraux et régionaux, Mairies, etc) soient sensibilisées sur les dangers liés à la consommation du datura à des fins récréatives afin que ces derniers puissent engager au niveau local, des mesures préventives telles que la non plantation du datura dans les espaces publics ou dans des zones sensibles tels que les sites accessibles aux jeunes enfants et aux adolescents (crèches, écoles, collèges, lycées et Facultés).

Glossaire :

AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
BNCI :	Base Nationale des Cas d'Intoxication
BNPC :	Base Nationale des produits et composition
CAPTV :	Centre Antipoison et de Toxicovigilance
CEIP-A :	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance
DSI :	Dose supposée ingérée
DTS :	Désorientation temporospatiale
OCRTIS :	Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants
OFDT :	Observatoire Français des drogues et Toxicomanies
OPPIDUM :	Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux
SICAP :	Système d'Information des Centres Antipoison
SMUR :	Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
TREND :	Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues

Contexte

Le datura (stramoine) est utilisé pour ses propriétés hallucinogènes, et a fait à ce titre l'objet de plusieurs évaluations (1992, 2002 et 2003) par les Centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances - Addictovigilance (CEIP-A). Le datura et ses préparations sont classés sur la liste I des substances vénéneuses.

Du fait d'un usage semblant plus répandu, en novembre 2008, une mise à jour des données concernant le potentiel d'abus et de dépendance du datura a été réalisée par le CEIP-A de Lyon. Il a semblé pertinent d'associer les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) à cette évaluation.

L'Afssaps a alors sollicité le Comité de coordination de la toxicovigilance afin de pouvoir compléter les données actuellement disponibles sur les cas d'intoxication liés à la consommation de *Datura stramonium* et de *Brugmansia* recueillis par le réseau des CAPTV depuis 2003 (Cf. Saisine en annexe 1).

1. Identification de la substance :

1.1 *Datura stramonium* L. (datura stramoine) ou datura officinal :

Appartenant à la famille des Solanacées, le genre *Datura* comprend comme espèce *Datura stramonium* L., et de nombreuses espèces d'introduction récente à visée ornementale (*D. innoxia*, *D. ferox*...).

Datura stramonium est une plante peu exigeante en termes d'habitat, retrouvée sur l'ensemble du territoire (décombres, terrains vagues, champs...). Cette plante herbacée, annuelle, peut atteindre 1 mètre de hauteur, a une période de floraison qui s'étale de juillet à septembre. Son fruit est une capsule épineuse remplie de très nombreuses graines.

1.2 Genre *Brugmansia* :

Les espèces de ce genre sont des arbustes vivaces pouvant atteindre plusieurs mètres de haut. Ces espèces arborescentes sont elles aussi utilisées à visée ornementale. Leur fruit est une baie, ne s'ouvrant pas à maturation.

2. Chimie :

Toutes les parties de la plante (*Datura* & *Brugmansia*) renferment des alcaloïdes : hyoscyamine, atropine et scopolamine. Leurs quantités et leurs proportions varient selon l'espèce considérée, la partie de la plante ainsi que les conditions environnementales. Les plantes du genre *Datura* présentent une teneur totale en alcaloïdes de 0,2% à 0,6% ; le tiers est de la scopolamine ; les 2 tiers restants de l'hyoscyamine et de l'atropine. Les jeunes plantes seraient plus riches en scopolamine que les plants adultes. Les alcaloïdes des plantes du genre *Brugmansia* peuvent contenir jusque 80% de scopolamine (feuilles et tiges de *B. aurea*)^[1;2].

3. Pharmacologie générale et pharmacocinétique :

L'hyoscyamine, l'atropine et la scopolamine sont des antagonistes des récepteurs muscariniques périphériques et centraux, à l'origine d'une action parasympatholytique ou anticholinergique. Rapidement absorbés par le tractus digestif, ces alcaloïdes sont métabolisés au niveau hépatique. Leur demi-vie est de 2 à 5h pour l'atropine et de 3 à 8h pour la scopolamine. Les premiers symptômes apparaissent rapidement après l'ingestion : 10 à 20 minutes dans le cas d'une infusion^[1;3].

4. Toxicologie :

▪ Le *Datura stramonium* est responsable du syndrome anticholinergique ou atropinique, qui se manifeste d'abord par des troubles périphériques (mydriase bilatérale et troubles de l'accommodation ; tachycardie, vasodilatation etc..) puis des troubles centraux (agitation, confusion, hallucinations...). Ils peuvent entraîner une intoxication modérée persistant 8 à 12 heures ou une intoxication sévère durant 2 à 3 jours (la mydriase étant particulièrement lente à disparaître).

Actuellement, un traitement symptomatique est le plus souvent proposé dans un but sédatif (benzodiazépines voire neuroleptiques) et correcteur (hydratation). La physostigmine (Anticholium[®]) est proposée dans les syndromes modérés ou graves^[3;4].

▪ Les doses toxiques sont assez difficiles à déterminer, la littérature rapportant une dose toxique chez l'enfant de 2 à 5 g de graines (0,1 mg/kg de scopolamine) et une dose létale chez l'adulte de 10 à 12 g de graines (> 2 à 4 mg de scopolamine)^[1].

▪ Selon d'autres sources, 30 à 50 graines induiraient, chez la majorité des patients, hallucinations visuelles et mydriase (avec 1g ≈ 125 graines)^[3].

5. Potentiel de dépendance :

On décrit peu, voire pas de phénomènes de dépendance ni de tolérance aux alcaloïdes des Solanacées : l'expérience, le plus souvent désagréable, n'est généralement pas renouvelée. Néanmoins, en termes d'effets au long cours, notons la possibilité de complications psychiatriques (bouffées délirantes ou décompensation d'un état sous-jacent)^[1].

6. Données épidémiologiques concernant l'usage et l'abus, avec estimation du potentiel d'abus de la substance :

Le datura est utilisé depuis des siècles à différentes fins, qu'il s'agisse de rituels religieux ou chamaniques (du fait des propriétés hallucinogènes), d'utilisation criminelle (soumission chimique), ou d'un usage médical (pour ses propriétés sédatives et antispasmodiques). Cette plante est aussi consommée de manière festive par des jeunes gens (du fait des propriétés hallucinogènes) même si elle est assez mal perçue par les usagers car « difficile à gérer ». Le datura semblerait de plus être devenu une alternative à l'Ayahuasca et à l'iboga depuis leur récent classement comme stupéfiant^[15].

Les données provenant des CEIP-A / CAPTV, d'OPPIDUM, de l'OFDT et de l'OCRTIS vont être successivement présentées, suivant la trame utilisée dans les rapports des CEIP-A (d'après *Guidelines for the WHO review of dependence-producing psychoactive substances for international control. Document EB105/2000/REC/1, annex 9*).

Matériel et méthodes

- **CEIP-A.** Ce rapport reprend les données présentées lors du Comité Technique des CEIP-A de novembre 2008. En l'absence actuelle de base de données commune, chaque centre avait alors transmis ses observations au CEIP-A de Lyon. Parmi elles, 79 doublons avec les cas transmis par les CAPTV avaient été relevés. Au total, 114 appels concernant le datura ont été répertoriés auprès du réseau des CEIP-A. Parmi eux, 106 notifications avec patients exposés dans un contexte d'utilisation volontaire à visée récréative. 8 appels ont été exclus (soit pas de patient exposé identifié ; soit exposition volontaire à visée suicidaire ou après confusion avec une plante comestible, donc hors champ de compétence des CEIP-A).

- **CAPTV.** La Base nationale de cas d'intoxication (BNCI) du système d'information commun des CAPTV (Sicap) a été interrogée sur la période 2002 - 2008. Cette base enregistre les dossiers d'exposition des 10

CAPTV français sauf le CAPTV de Lille. La période de contribution des différents CAPTV est précisée en Annexe 2. La sélection des cas d'exposition a été réalisée à partir des entrées relatives au datura de la Base nationale des produits et composition (BNPC), à savoir *Datura*, *Datura arborea*, *Datura brugmansia*, *Datura ferox*, *Datura inoxia*, *Datura metel*, *Datura sanguinea*, *Datura stramonium*, Stramoine et médicaments à base de datura.

- **OPPIDUM.** L'Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux (OPPIDUM) est un programme anonyme qui recueille des informations concernant l'usage de substances psychoactives auprès de sujets hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire. Sont inclus tous les sujets qui présentent une pharmacodépendance à une ou plusieurs substances ou qui sont sous traitement de substitution. OPPIDUM est alimenté par un panel de structures et de professionnels susceptibles d'assurer la prise en charge des personnes abusant ou dépendant des substances psychoactives (centres spécialisés de soins en toxicomanie ; structures d'accueil dites "à bas seuil" ; unités d'hospitalisation et services d'accueil des urgences ; unités de soins en milieu carcéral...). L'analyse annuelle de ce recueil permet de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou nouvelles voies d'administration ainsi que sur les associations potentiellement à risque.

- **OFDT.** L'Office français des drogues et toxicomanies établit chaque année un rapport TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues). TREND est un dispositif composé d'un réseau de sites locaux (banlieue parisienne, Bordeaux, Dijon, Guyane, Lille, Lyon, Marseille, Martinique, Metz, Toulouse, Paris et Rennes) permettant de détecter des phénomènes émergents en matière d'usages et de contextes d'usage de substances illicites. Au niveau de chaque site, ce dispositif repose sur le recoupement des informations, obtenues selon différents types de démarches : une observation de type ethnographique dans les espaces festifs (technival, free-parties, clubs, bars, concerts, etc...) et dans l'espace urbain (qui recouvre le dispositif de structures d'accueil pour les toxicomanes et les lieux "ouverts" (rue, squat...) fréquentés par des usagers de drogues illicites) et la réalisation de groupes focaux associant, d'une part, des professionnels du champ sanitaire et d'autre part, ceux du champ répressif. Les informations recueillies, essentiellement d'ordre qualitatif, permettent de dresser un état des lieux de la toxicomanie et de dégager d'éventuels phénomènes émergents.

- **OCRTIS.** L'Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS), est chargé de centraliser tous les renseignements pouvant faciliter la recherche, la prévention des infractions en matière de lutte contre le trafic illicite des produits stupéfiants et la coordination des opérations tendant à sa répression. Il centralise les renseignements de différentes structures (services de police français et étrangers ; organes de coopération institutionnelle, tels Interpol et Europol, officiers de liaisons étrangers en poste en France ; antennes extérieures implantées dans des zones présentant un intérêt stratégique ; délégations du Service de coopération technique internationale de police. Chaque année, à partir du Fichier national des auteurs d'infractions à la législation sur les stupéfiants (FNAILS), il élabore les statistiques nationales des saisies de produits stupéfiants réalisées par l'ensemble des services répressifs.

Résultats

6.1 Données des CEIP-A et CAPTV :

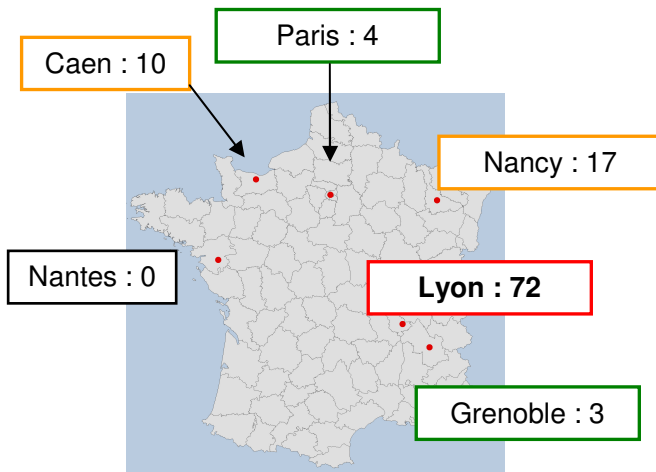
Cette analyse a été réalisée à partir des données agrégées : aucun retour au dossier individuel source n'a été effectué. Dès lors, le dépistage de doublons entre les cas rapportés au réseau des CAPTV et au réseau des CEIP-A n'a pu être effectué.

6.1.1 Nombre de cas recueillis :

6.1.1.1 CEIP-A (période 2002 – 2008) :

Cent six expositions (106) ont été rapportées ; la répartition par centre est montrée dans la figure 1.

Figure 1 : Répartition géographique des cas CEIP-A (n=106)



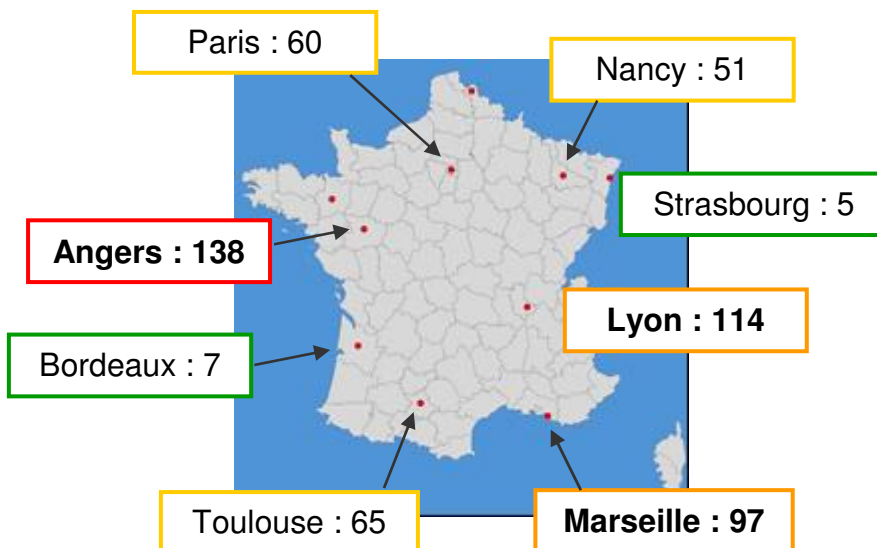
Ces expositions concernent 82 hommes et de 15 femmes (sexe ratio H/F 5,4). La moyenne d'âge des exposés est de 21,4 ans (extrêmes de 13 à 61 ans).

Plusieurs doublons avec des cas rapportés aux CAPTV ont été identifiés (67 cas sur 72 pour les CAPTV et CEIP-A de Lyon, 12 cas sur 17 pour les CAPTV et CEIP-A de Nancy).

6.1.1.2 CAPTV :

Cinq cent trente sept (537) expositions ont été rapportées ; la répartition par centre est montrée dans la figure 2.

Figure 2 : Répartition géographique des cas d'exposition issus des CAPTV (n=537)



Au total, quelles que soient les circonstances d'exposition, 537 cas ont été rapportés au réseau des CAPTV. Il s'agit de 380 hommes et de 155 femmes (sexe ratio H/F 2,5). Le sexe du patient n'est pas renseigné dans 2 cas. Concernant les expositions survenues dans un contexte de toxicomanie/addiction, 271 cas ont été rapportés (228 hommes et 45 femmes soit un sexe ratio H/F de 5,3)

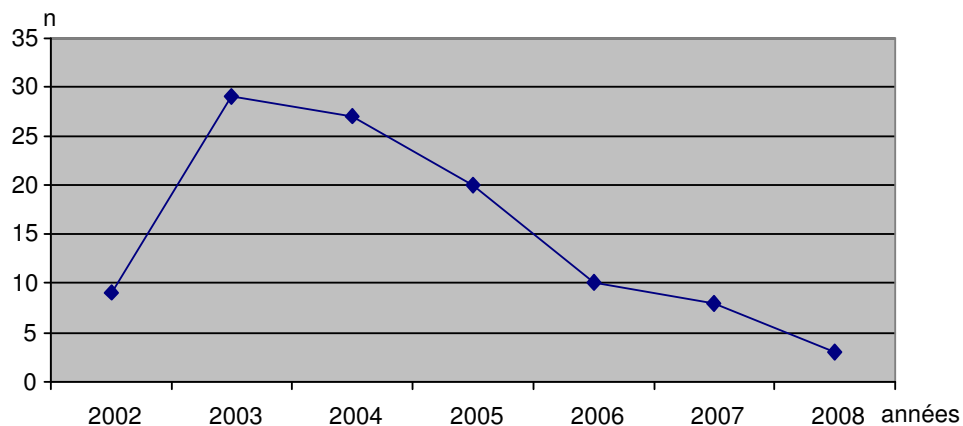
Les CAPTV de Bordeaux et Strasbourg enregistrent leurs données dans le Sicap depuis 2007 (cf. annexe 2).

6.1.2 Répartition par année et répartition mensuelle :

6.1.2.1 CEIP-A :

L'évolution annuelle du nombre de cas d'exposition est rapportée dans la figure 3.

Figure 3 : Répartition par années des cas CEIP-A (n=106)



Le nombre de cas recensés par les CEIP-A est maximal durant l'année 2003. On observe ensuite une décroissance régulière du nombre de cas rapportés.

6.1.2.2 CAPTV :

L'évolution annuelle du nombre de cas d'exposition est rapportée toutes circonstances confondues dans la figure 4, et pour la seule circonstance toxicomanie / addiction dans la figure 5.

Figure 4 : Répartition par année des cas d'exposition issus des CAPTV (n=537)

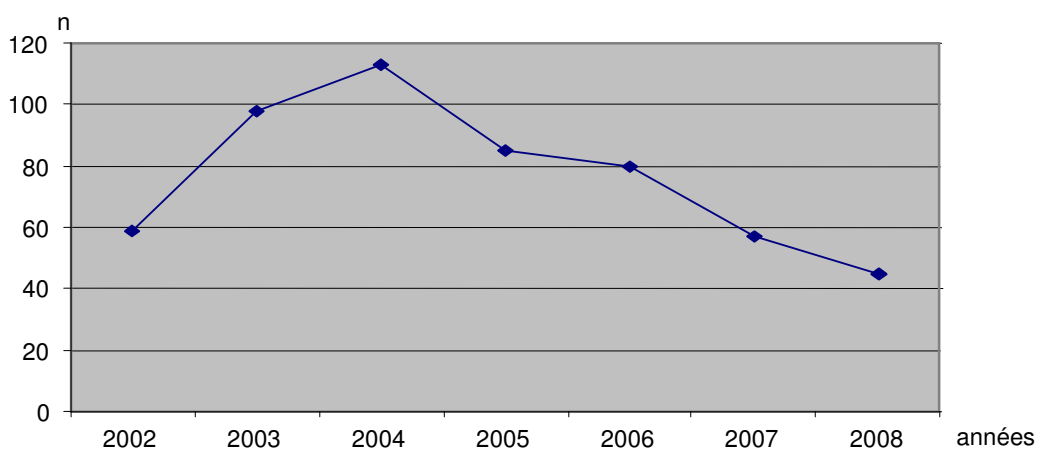
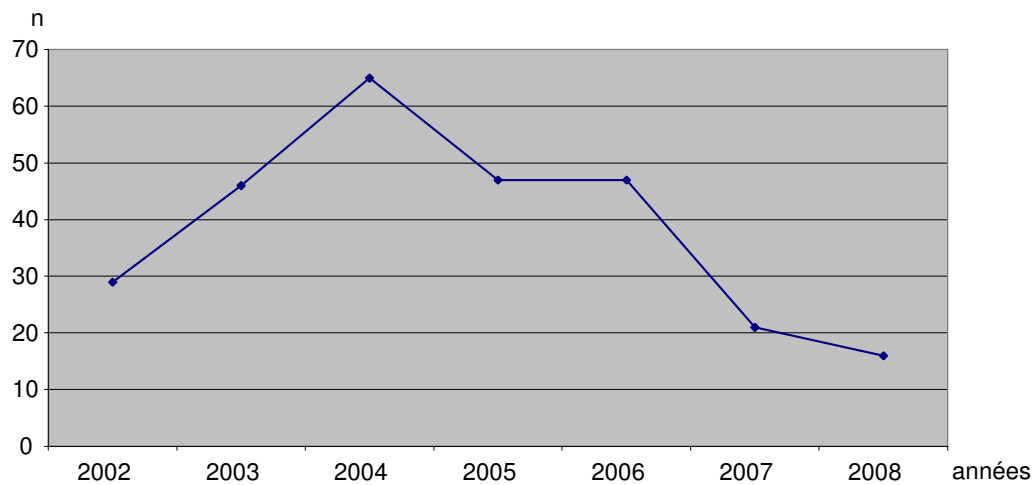
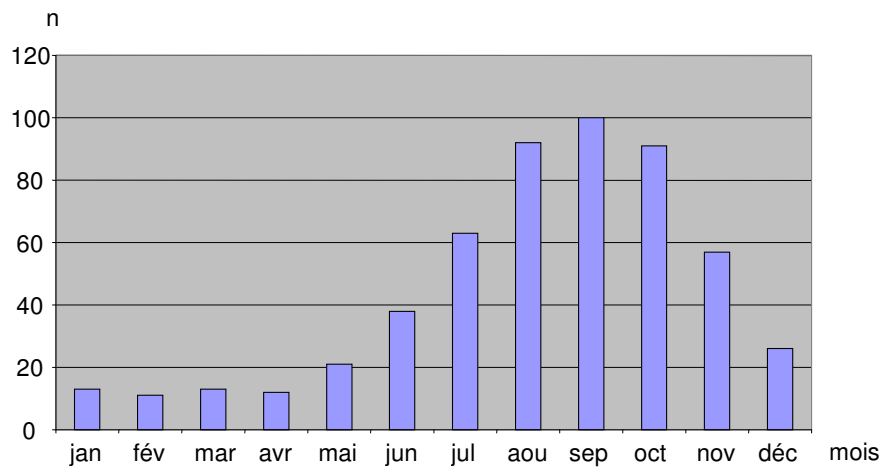


Figure 5 : Répartition par année des cas d'exposition - toxicomanie/addiction (n=271)



Dans les 2 situations, on observe un maximum de cas d'exposition en 2004, suivi d'une décroissance régulière.

Figure 6 : Répartition mensuelle des cas rapportés aux CAPTV (n=537)



La répartition selon les CAPTV confirme le nombre plus élevé des cas d'exposition en 2003 ou 2004. La répartition mensuelle objective un nombre élevé d'exposition entre août et octobre.

6.1.3 Répartition par classes d'âge :

Elle n'est disponible que pour les données des CAPTV (figure 7).

Figure 7 : Répartition par classes d'âge des intoxiqués quelles que soient les circonstances (CAPTV, n= 512) :

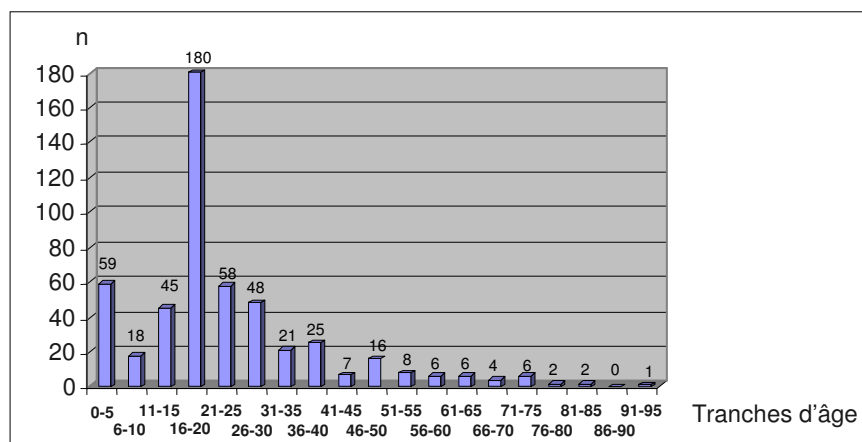
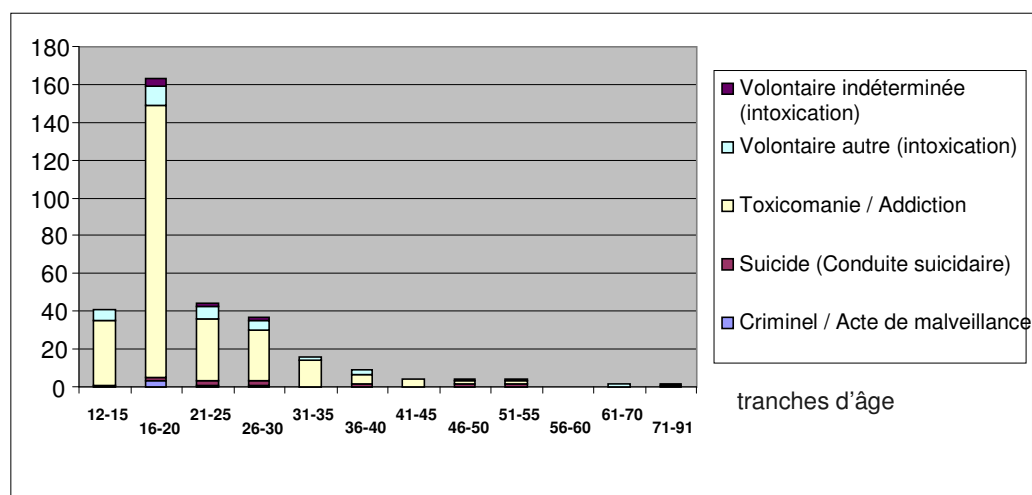


Figure 8 : Répartition des circonstances volontaires selon les classes d'âge (CAPTV, n= 510) :



classes d'âge	Criminel / Acte de malveillance	Suicide (Conduite suicidaire)	Toxicomanie / Addiction	Volontaire autre (intoxication)	Volontaire indéterminée (intoxication)	Total
12 - 15 ans	0	1	34	6	0	41
16 - 20 ans	3	2	144	10	4	163
21 - 25 ans	1	2	33	7	1	44
26 - 30 ans	1	2	27	5	2	37
31 - 35 ans	0	0	14	2	0	16
36 - 40 ans	0	0	5	2	0	9
41 - 45 ans	0	0	4	0	0	4
46 - 50 ans	0	0	1	1	0	4
51 - 55 ans	0	0	1	1	0	4
56 - 60 ans	0	0	0	0	0	0
61 - 70 ans	0	0	0	2	0	2
71 - 91 ans	1	1	0	0	0	0
Total	6	14	263	36	7	324

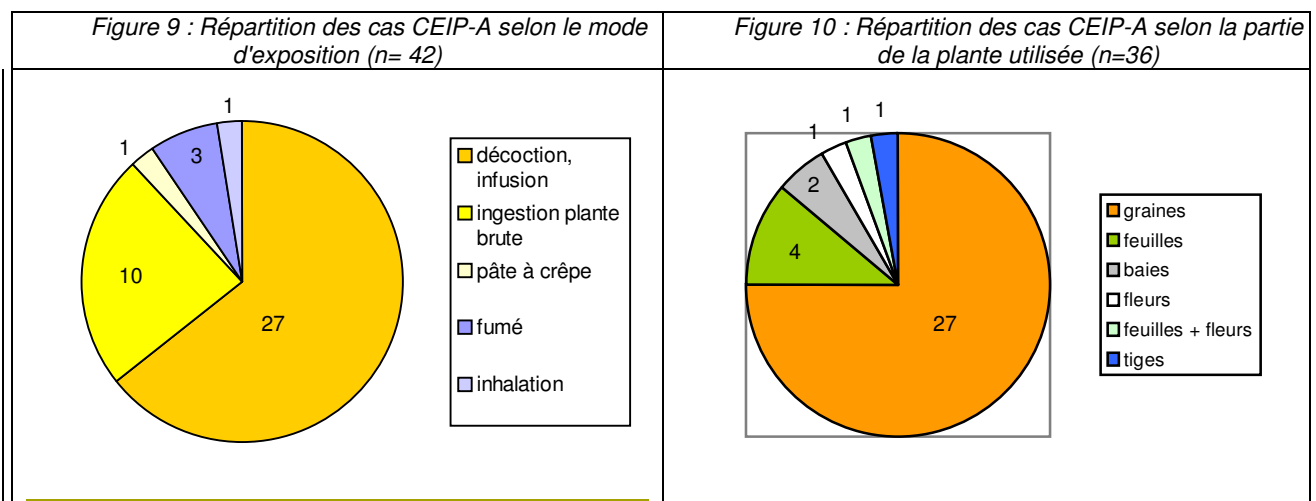
Tableau I répartition des circonstances volontaires selon les classes d'âge

Les expositions toutes circonstances confondues surviennent le plus souvent chez des adolescents ou des adultes jeunes, de sexe masculin. La surreprésentation de la tranche d'âge 16-20 ans est encore plus marquée si l'on considère uniquement le contexte toxicomanie / addiction ; de même la répartition de la circonstance volontaire selon l'âge met en évidence une très large prépondérance du contexte toxicomanie / addiction chez les 16-20 ans. Les expositions à visée récréative surviennent donc le plus souvent chez de jeunes adultes ou adolescents de sexe masculin.

6.1.4 Voies d'exposition et modes de consommation :

6.1.4.1 CEIP-A :

Les données des CEIP-A permettent de connaître la voie d'absorption et la façon dont le datura est préparé (figure 9) et la partie de la plante utilisée (figure 10).



La voie orale est la plus souvent mentionnée (90%), que ce soit par ingestion d'une tisane ou décoction à base de datura ou par ingestion de la plante brute. Les graines sont le plus souvent citées (75%).

6.1.4.2 CAPTV :

Les cas sont répartis selon la voie d'exposition dans la figure 11 toutes circonstances confondues et dans la figure 12 pour les circonstances d'addiction ou de toxicomanie.

Figure 11 : Répartition des cas CAPTV selon la voie d'exposition toutes circonstances d'exposition (n= 537)

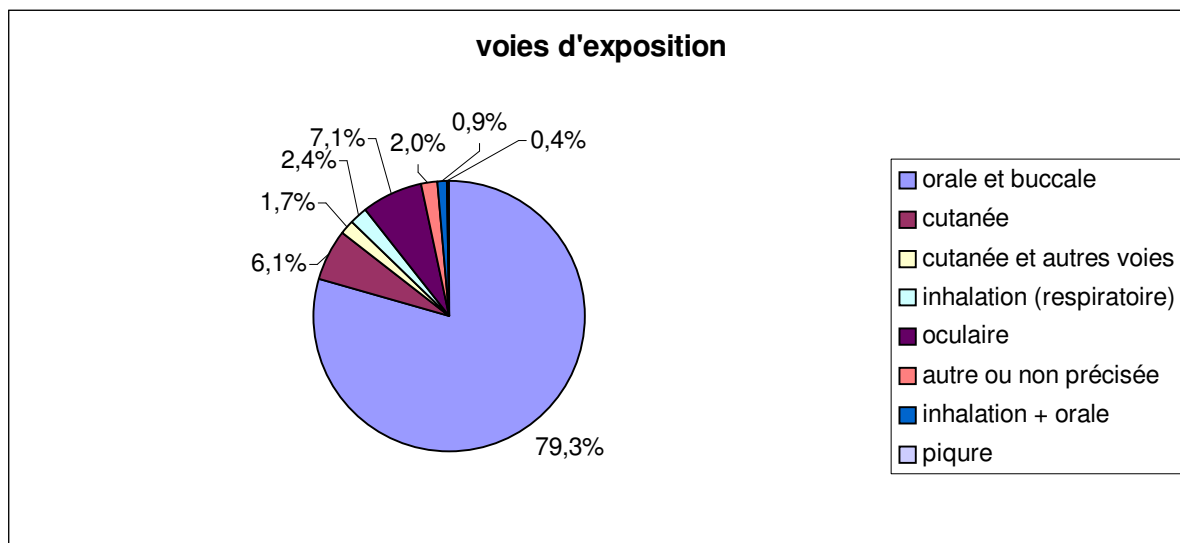
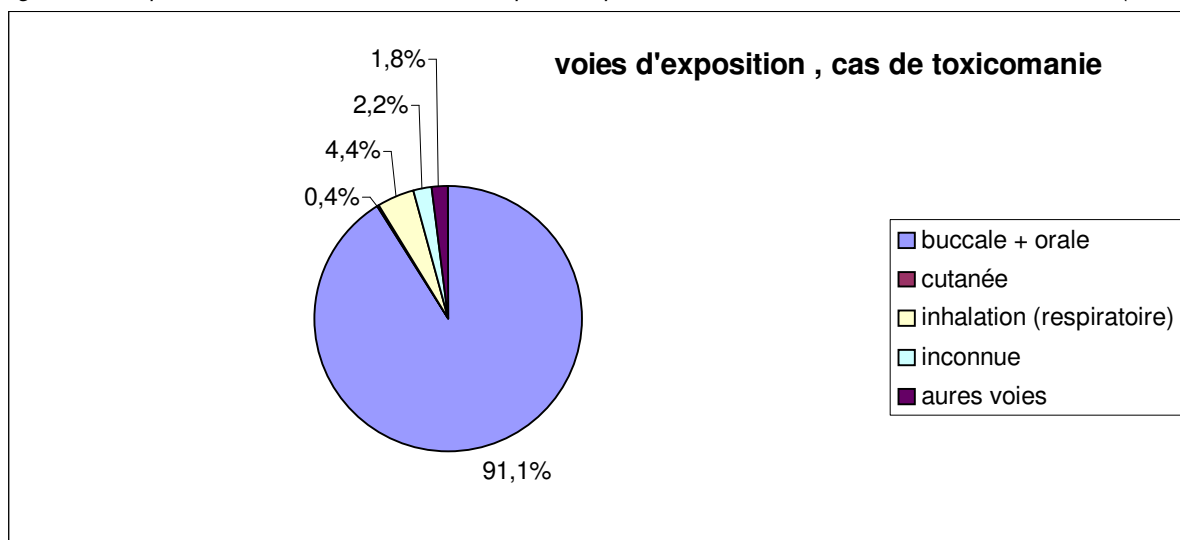


Figure 12 : Répartition des cas selon la voie d'exposition pour les circonstances de toxicomanie/addiction (n = 271)



Les données des CAPTV confirment la prépondérance de la voie orale, en particulier dans le contexte toxicomanie / addiction. Dans ce dernier cas, le recours à la voie inhalée arrive en 2^{ème} position, loin toutefois derrière la voie orale.

6.1.5 Produits associés

6.1.5.1 CEIP-A :

Parmi les 106 notifications, une association est mentionnée dans 15 cas :

- Alcool seul : 5
- Cannabis seul : 2
- Alcool + cannabis : 4
- Autres associations :
 - "acide" : 1
 - "speed" : 1
 - morphine : 1
 - alcool + Rivotril[®] + Lepticur[®] + cannabis : 1.

6.1.5.2 CAPTV

Parmi les 271 cas d'exposition avec comme circonstances une addiction ou une toxicomanie une association est notée dans 59 cas (cf. figure 13).

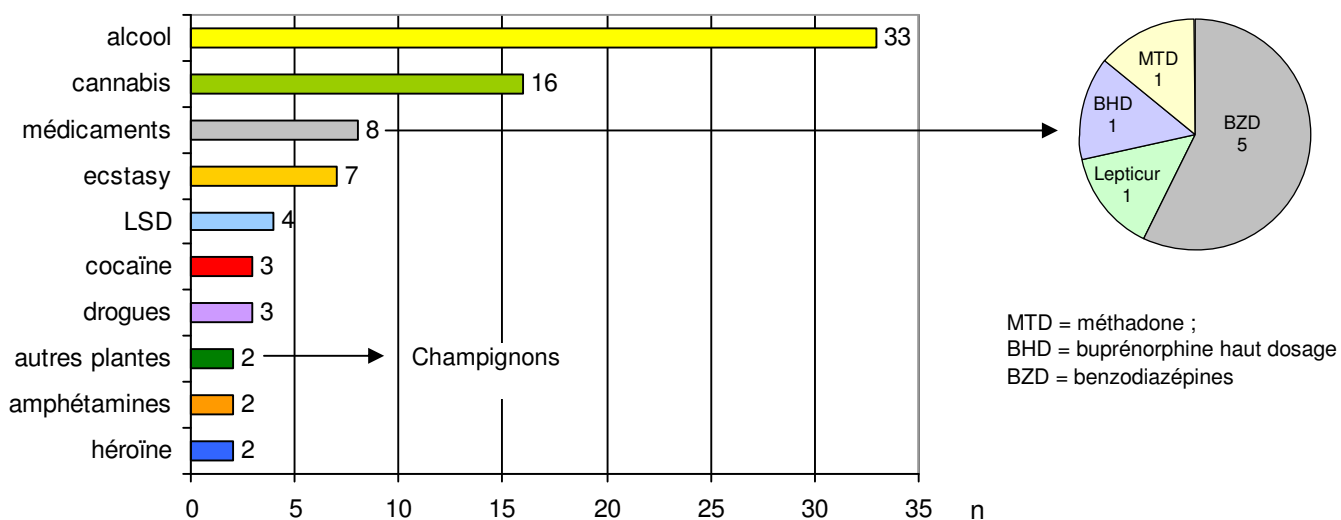


Figure 13 : Produits associés au datura, dans 59 cas de toxicomanie / addiction (nombre de mentions)

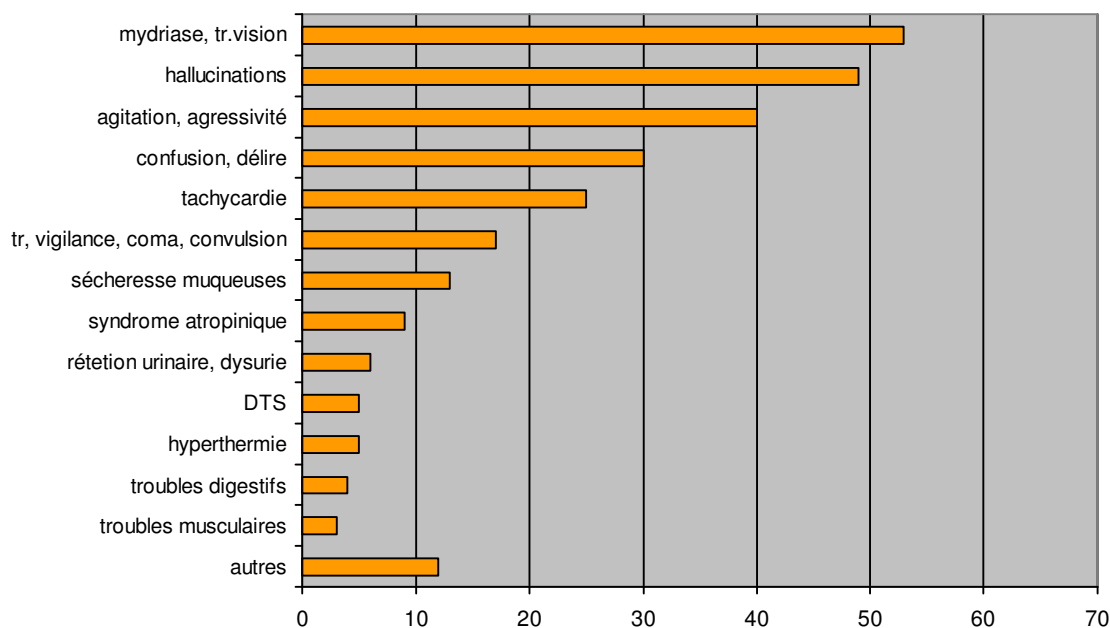
Lors de consommation à visée récréative, le datura est a priori consommé seul dans la majorité des cas. Toutefois, lorsque nous avons notion d'une association à un autre produit (59 cas), il s'agit de substances psycho-actives avec en premier lieu l'alcool puis le cannabis. Dans 3 cas codés « drogue hors médicament », la substance n'est pas précisée.

6.1.6 Symptomatologie :

6.1.6.1 CEIP-A :

Cent cinq (105) cas sur 106 étaient symptomatiques. Les symptômes sont résumés dans la figure 14.

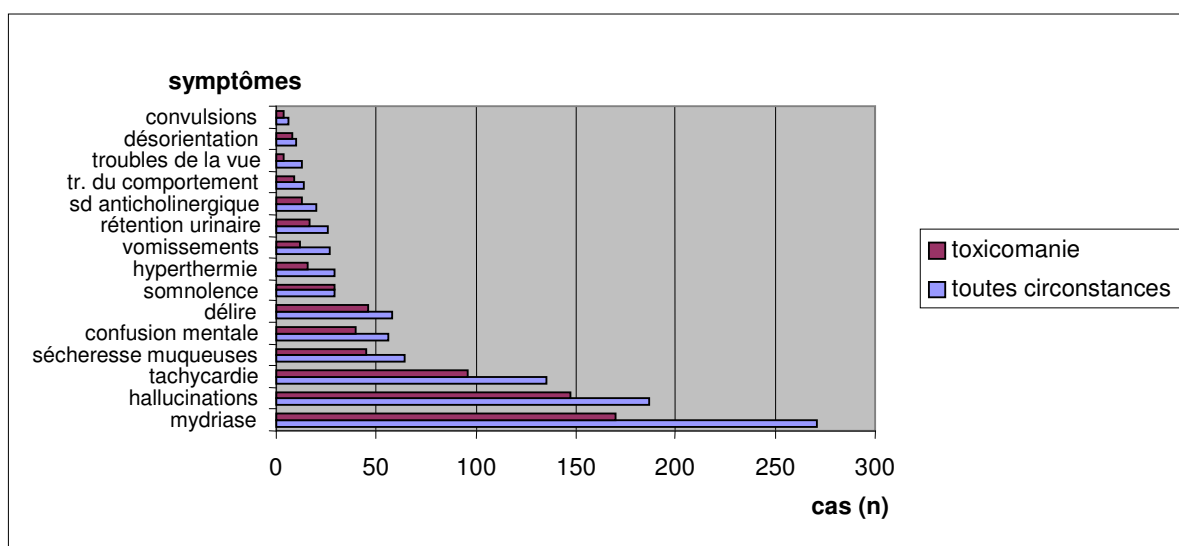
Figure 14 : Symptomatologie des 106 cas CEIP-A (en nombre de mentions)



6.1.6.2 CAPTV :

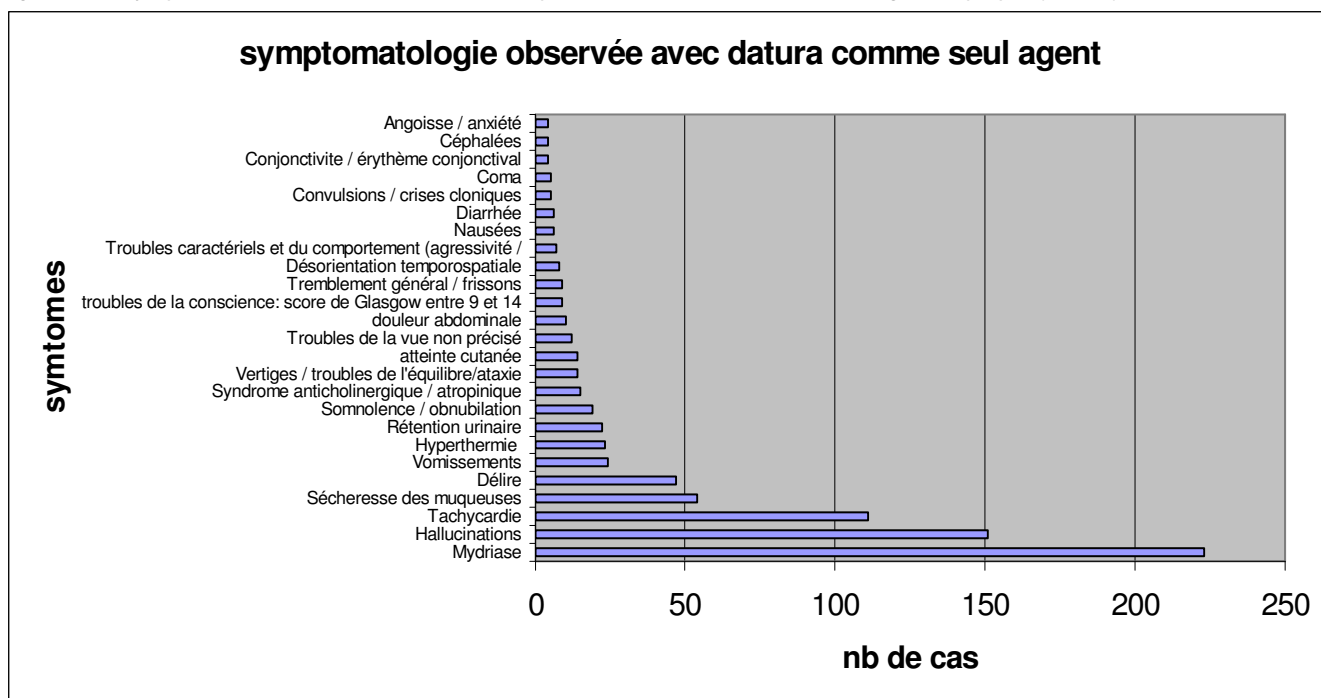
Les expositions étaient symptomatiques dans 498 parmi les 537 cas toutes circonstances confondues (93%), et dans 255 parmi les 271 cas avec une circonstance d'addiction ou toxicomanie (94%). Les principaux symptômes sont résumés dans la figure 15.

Figure 15 : Symptômes observés dans les cas « toxicomanie / addiction » (n=255) et toutes circonstances (n=498)



Une analyse plus fine est proposée pour les cas venant des CAPTV : dans la figure 16, les principaux symptômes sont rapportés pour les cas avec le datura comme seul agent impliqué.

Figure 16 : Symptômes observés dans les cas d'exposition au datura comme seul agent impliqué (n=447)



Les troubles neuropsychiatriques sont largement majoritaires en cas de contexte toxicomanie / addiction.

6.1.7 Prise en charge, traitements et évolution :

6.1.7.1 CEIP-A :

Parmi les 106 patients exposés, 78 ont eu une consultation aux Urgences ou ont été hospitalisés, et 3 ont eu une consultation auprès d'un médecin généraliste. L'évolution est confirmée favorable dans 36 cas, non renseignée dans les autres observations.

Un décès est rapporté parmi les 106 notifications, survenu en 2006 chez un homme âgé de 29 ans. Ce patient, sans antécédents médicaux, aux antécédents de consommation régulière de cannabis et d'alcool, et ponctuels de cocaïne (1 an avant le décès), n'était pas connu comme consommateur de datura. Après s'être plaint peu de temps avant d'une douleur thoracique irradiant vers le bras gauche, il a présenté brutalement un malaise à son domicile (01/12 à 08h00), puis a été retrouvé au sol inanimé dans des vomissures. Les pompiers puis le SMUR ont mis en œuvre une réanimation (scope, intubation, massage cardiaque externe, adrénaline) sans efficacité (patient en asystolie).

L'autopsie (04/12) a mis en évidence un syndrome de Mendelson (bronche droite, carène et trachée pleines de vomissures), et n'a pas relevé d'élément traumatique ni d'anomalie au niveau du myocarde (aspect macroscopique conservé, pas d'hypertrophie, à la dissection pas d'élément permettant de suspecter une cardiomyopathie, pas d'élément permettant de suspecter un infarctus, tant au niveau macroscopique que microscopique). Des lésions d'athérosclérose modérées et non compliquées (aorte et coronaires) ont été mises en évidence tandis que la dissection des coronaires n'objectivait pas de rétrécissement de leur calibre, ni d'obstacle surajouté (embolie, thrombus).

Le bilan toxicologique initial n'a mis en évidence qu'une alcoolémie à 0,22 g/L et des cannabinoïdes en quantité compatible avec une consommation dans les 3 heures précédant le décès. La contre-analyse de mars 2007 révélait, outre ces mêmes cannabinoïdes, la présence dans le sang cardiaque d'atropine et de scopolamine à des concentrations très largement supratherapeutiques : atropine à 96 ng/mL et scopolamine à 21 ng/mL.

6.1.7.2 CAPTV :

Les expositions au datura enregistrées dans SICAP semblent le plus souvent bénignes et d'évolution favorable. Cependant, dans un grand nombre de cas, des items ne sont pas renseignés, en particulier la gravité (n=257) et l'évolution (n=302), ce qui limite la portée de ces résultats.

Les traitements mis en œuvre sont symptomatiques avec utilisation de sédatifs dans 30 cas. L'utilisation de la physostigmine a été rapportée dans 17 cas.

Par les 571 cas d'exposition au datura, un décès a été recensé en 2002. Une femme a contacté un CAPTV, demandant des informations sur la toxicité du datura : elle soupçonnait sa fille, âgée de 30 ans, d'en consommer, et évoque à son sujet une désorientation, une agoraphobie et une mydriase. Cette jeune femme serait décédée 3 semaines plus tard, dans une clinique spécialisée dans la prise en charge des patients toxicomanes (sans autre information). L'exposition au datura n'a pu être confirmée (aucune information disponible permettant de savoir si la plante avait été retrouvée au domicile ou si des analyses toxicologiques avaient été réalisées). La relation entre l'éventuelle prise de datura et la survenue du décès n'est pas connue.

6.2 Données OPPIDUM :

Ces données, de 2002 à 2007 inclus, rapportent 16 cas de consommation dispersés sur le territoire avec une majorité d'hommes (n=14) et un âge moyen de 25,9 ans [15-44 ans], légèrement plus élevé. La consommation est le plus souvent occasionnelle (n=11), par voie orale (n=13), l'agent / le produit étant issu d'un don (n=10). Les effets recherchés étaient jugés positifs pour la majorité (n=14) ; 13 sujets n'ont pas décrit de souffrance à l'arrêt même si 4 déclarent avoir augmenté leur dose dans les 6 mois précédant l'enquête.

6.3 Données OFDT :

L'OFDT mentionne le datura dans plusieurs de ses rapports TREND entre 2002 et 2007 ^[5]. Durant ces années, seul le site de Metz ne rapporte aucune consommation de datura. Les autres observations concernent le milieu urbain essentiellement (une observation en milieu festif) avec ici un maximum semble-t-il au cours des années 2003 et 2004 ; des « sessions d'initiation » de datura avaient aussi été rapportées dans la région lilloise en 2003.

6.4 Données OCRTIS :

Durant la période 1990 à 2008, la consultation de la base statistique de l'OCRTIS fait apparaître un nombre très réduit d'interpellations (7) et de saisies (3) concernant le datura en France. Les 3 saisies sont résumées :

- 2003 : en Seine et Marne, interpellation d'un groupe de 3 usagers revendeurs principalement de cannabis, avec saisie de 50 grammes de datura, 53 grammes de résine de cannabis, 7 grammes d'herbe (cannabis), 15 grammes de graines de cannabis et 5 grammes de cocaïne. Les 3 usagers ont 19, 24 et 27 ans ;
- 2004 : en Gironde, suite à contrôle sur la voie publique d'un groupe de trois hommes (21, 23 et 23 ans), usagers de stupéfiants, saisie d'1 gramme de datura et d'1 gramme d'héroïne ;
- 2004 : dans les Hautes Alpes, suite à un contrôle sur la voie publique, saisie d'1 gramme de datura sur un usager (25 ans) en possession par ailleurs d'1 gramme d'opium et d'1 gramme de cocaïne.

7. Mesures de contrôle national :

Le datura (stramoine) et ses préparations sont classés sur la liste I des substances vénéneuses. L'article L.5132-8 du Code de la Santé Publique précise que « la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi » de plantes, de substances ou de préparations classées comme vénéneuses sont soumises à des conditions définies par décrets en Conseil d'Etat. L'article L.5432-1 du Code de la Santé Publique punit de 3 ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende le fait de ne pas respecter les dispositions réglementaires de l'article L.5132-8, peines qui peuvent être portées à 5 ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende lorsque les faits ont été commis en bande organisée.

En France, les seules mesures qui ont pu être prises concernant le datura se rapportent à l'arrachage de plants ornementaux dans certaines municipalités (Dinard et St Malo en 2003, Lyon en 2005, Coutances en 2009) et à d'autres mesures de prévention comme la non plantation à visée ornementale dans les massifs publics ni à proximité d'écoles ou de crèches (Caen ; Alençon ; Lisieux).

8. Utilisation thérapeutique et industrielle & production :

Certaines variétés de datura sont utilisées pour la production d'alkaloïdes tropaniques (atropine & scopolamine) : *Datura innoxia*, *Brugmansia sanguinea*

9. Consommation et commerce international / fabrication et commerce illicite et informations connexes :

Aucune donnée

10. Mesures actuelles de contrôle international et leur impact :

Rappelons que le datura ne figure pas ^[12,13] :

- dans la Liste des stupéfiants placés sous contrôle international (liste jaune, 48^{ème} édition; décembre 2008) ;
- ni dans la Liste des substances psychotropes placées sous contrôle international (liste verte, 43^{ème} édition ; août 2003).

Certains pays ou certains états au sein de fédérations comme les Etats-Unis ont toutefois légiféré :

- au Royaume Uni : réglementation d'ordre médical et pharmaceutique ^[16] ;
- aux Etats-Unis :
 - pas de classement au niveau fédéral. Le datura est considéré comme « not approved for human consumption » selon la Federal Drug Administration ^[14] ;
 - adoption d'une réglementation propre à certains états : *Schedule I* (Kansas ; Louisiane ; Nevada ; Rhode Island) ou classé parmi les *Dependency-producing Drugs* (Connecticut) ; arrachage des plants (New Jersey) ^[17-22] .

Nous ne disposons pas d'information relative à l'impact de ces mesures.

11. Synthèse des données recueillies :

Entre 2000 et 2008, le nombre annuel minimal d'expositions au datura recensé par les centres antipoison était de 40 à 60 par an ^[6]. Une recrudescence a été notée en 2004 (113 cas) ; après une décroissance régulière le nombre de cas en 2008 est 2,5 fois moindre (45 cas). Les symptômes présentés étaient ceux attendus d'après les propriétés pharmacologiques du datura (hallucinations dans un tiers des cas). Ces expositions sont en général bénignes, comme le suggèrent les données de suivi des CEIP-A et des CAPTV. Il faut noter que les intoxications les plus graves sont survenues surtout en cas d'exposition volontaire. Durant la période d'étude 2002-2008, 2 décès ont cependant été recensés (1 par les CAPTV et 1 par les CEIP-A). Quelques publications font état de complications somatiques sérieuses et/ou de décès survenus au décours d'une consommation volontaire de datura ^[7-11]. Les décès avec le datura apparaissent rares et le plus souvent sont le fait d'actes inconsidérés en lien avec les troubles du comportement engendrés par cette plante (noyades, défenestrations, insolations etc...) ^[1;3;8].

Les circonstances des expositions n'ont pas pu être cernées avec détail dans ce travail, en particulier l'origine du datura n'a pas été précisée. Cependant, compte tenu du caractère ubiquitaire du datura pouvant pousser à la bonne saison dans tout terrain vague, et le long de tout bord de route, il apparaît illusoire d'envisager des campagnes d'arrachage comme elles ont pu être réalisées en certains lieux. Il apparaît par contre nécessaire d'informer le public cible sur les effets néfastes liés à la consommation de datura, et dans la perspective de réduire les expositions accidentelles de l'enfant (même si les cas sont jusque là relativement peu nombreux) de limiter l'accès à cette plante et notamment sa variété ornementale dans les espaces de vie et de jeux, qu'ils soient privatifs, publics ou institutionnels.

12. Bibliographie :

1. Goullé et al. Ann Tox Anal 2004 "Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes"
2. Miraldi et al. Fitoterapia 2001 "Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*"
3. Bruneton J. "Plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux" 3ème édition - Lavoisier 2005
4. Lagarce et al. Presse Med 2008 "Intoxications aiguës au *Datura stramonium* : il existe un antidote disponible en France"
5. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies :
<http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/donneesloc/trendloc.html>
6. Jausions Myriam, thèse pour le doctorat en médecine : épidémiologie des intoxications par le datura par une enquête rétrospective auprès des centres antipoison de janvier 2003 à juin 2006.
7. Duvoisin et Katz, JAMA 1968, Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine.
8. Roblot et al, Rev Med Interne 1995, Intoxication par *Datura stramonium*: Le diagnostic est clinique, le traitement est symptomatique.
9. Rauber-Lüthy et al, J Toxicol Clin Toxicol 1999, Lethal poisoning after ingestion of a tea prepared from the Angel's trumpet (*Datura suaveolens*).
10. Urich et al, J Forensic Sci 1982, *Datura stramonium* : a fatal poisoning.
11. Boumba et al, Vet Human Toxicol 2004, Fatal poisoning from ingestion of *Datura stramonium* seeds.
12. Organe International de Contrôle des Stupéfiants ;
http://www.incb.org/pdf/forms/yellow_list/48thedYL_Dec_08F.pdf
13. Organe International de Contrôle des Stupéfiants ; <http://www.incb.org/pdf/f/list/verte.pdf>
14. site internet http://www.erowid.org/plants/datura/datura_law.shtml
15. Mission Interministérielle de Vigilance et de Lutte contre les Dérives Sectaires, Rapport au Premier Ministre 2007 ; 234 p
16. List of Herbal ingredients which are prohibited or restricted in medicines ;
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/es-herbal/documents/websiteresources/con009294.pdf>
17. Kansas State Board of Pharmacy , june 2008
<http://www.kansas.gov/pharmacy/Newsletters/June2008.pdf>
18. Louisiana Act HLS 05RS-52 : CONTROLLED SUBSTANCES: Prohibits the production, manufacture, and distribution of hallucinogenic plant products
<http://www.legis.state.la.us/billdata/streamdocument.asp?did=288583>
19. State of Rhode Island An Act relating to food and drugs – Uniform Controlled Substance Act 2009 - H 5048 ; <http://www.rilin.state.ri.us/BillText/BillText09/HouseText09/H5048.pdf>
20. State of Nevada Adopted regulation of the State Board of Pharmacy LCB File No. R121-04 ;
<http://www.leg.state.nv.us/Register/2004Register/R121-04A.pdf>
21. Connecticut State General Statutes § 21a-240 - Chapter 420b : Dependency Producing Drugs
http://www.jud.ct.gov/ji/criminal/Glossary/res_drugs.htm3
22. New Jersey Statutes - Title 26 Health And Vital Statistics - 26:2-82.1 Wild, cultivated or hidden growth of stramonium; certification; destruction <http://law.onecle.com/new-jersey/26-health-and-vital-statistics/2-82.1.html>

Annexe 1 : saisine AFSSAPS



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'Évaluation 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

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*
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 officinalis*) 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 arborescens*) 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 entraîner 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'*Ayahuasca* et à l'*ibog* depuis leur classement comme stupéfiants.

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, de 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 vertigineuse, de bourdonnements d'oreille, des bouffées de chaleur, des frissons, des tremulations 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 spécialisées.

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 technivals 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 www.bigsmoke.com 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.

Annexe 2 : périodes de contribution des systèmes d'information Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Sicap

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la BNCI
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – 10/06/2008
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui