

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)
Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER
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, Afssaps, Anses, InVS, DGS

Gamma-butyrolactone: étude rétrospective des observations notifiées entre 2005 et 2009

Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV)
Centres d'Évaluation et d'Information
sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)

Rédigé à la demande de la DGS

Septembre 2010

Rapporteurs :
Patrick Nisse, CAPTV de Lille ;
Françoise Haramburu, CEIP de Bordeaux

Groupe de travail « Produits chimiques »

Président : Patrick Nisse (CAPTV Lille)
Secrétariat scientifique : Hugues Modelon (Anses)/ Cécilia SOLAL (Anses)
Experts : Jean-Luc Bourrain (CHU Grenoble), Dominique Dupas (CPPE Nantes), Robert Garnier (CAPTV Paris),
Michel Guerbet (Université Rouen), Jean-Pierre Lepoittevin (Université Strasbourg),
Isabelle Lopez (CAPTV Rennes), Stéphane Malard (INRS), Jacques Manel (CAPTV Nancy),
Sandra Sinno-Tellier (InVS), Christophe Rousselle (Anses), François Testud (CAPTV Lyon)

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de :

- l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers. L'interrogation de la Base Nationale de Produits et Composition (BNPC) du Sicap a été réalisée par Jacques Manel, celle de la Base Nationale de Cas d'Intoxication (BNCI) par Gaétan Guyodo. Les dossiers de Ciguë, base de données propre au CAPTV de Lille, ont été transmis par Patrick Nisse ;
- l'enregistrement par les CEIP sur des bases informatiques locales des données de l'activité quotidienne de recueil des notifications spontanées de cas d'abus et de pharmacodépendance et de suivi des dossiers.

Le recueil, la saisie et l'analyse des données et la rédaction du rapport ont été assurés par Patrick Nisse (Lille).

Validation

Ce rapport a été :

- validé par le GT produits chimiques le 18 juin 2010
- validé par le GT médicament le : 14 juin 2010
- validé par la cellule opérationnelle le 1^{er} septembre 2010

Diffusion

CAPTVs, Anses, Afssaps, MSA, DGS

Site des CAPTV : <http://www.centres-antipoison.net>

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	4
RESUME	5
1. INTRODUCTION	6
2. IDENTIFICATION	6
3. PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES	7
4. MATERIEL ET METHODES	8
4.1. SOURCES DES DONNEES ET PERIODE D'ETUDE	8
4.2. AGENTS IDENTIFIES IMPLIQUANT LA GBL DANS LES SYSTEMES D'INFORMATION DES CAPTV	8
4.3. DEFINITION DE CAS	8
4.4. RECUEIL D'INFORMATION.....	8
4.5. ANALYSE.....	9
5. RESULTATS	10
5.1. ANALYSE DES CAS D'EXPOSITION ENREGISTRES PAR LES CAPTV	10
5.2.4. <i>Dossiers avec cas d'exposition symptomatiques</i>	15
5.1.3. INFORMATIONS DETAILLEES PAR CIRCONSTANCES D'EXPOSITION	16
5.1.3.1. <i>Soumission chimique</i>	16
5.1.3.2. <i>Utilisation volontaire à des fins psychoactives</i>	16
5.1.3.3. <i>Tentative de suicide</i>	18
5.1.3.4. <i>Expositions accidentelles</i>	18
5.2. <i>Cas notifiés aux CEIP-A (notifications spontanées : NotS) et OPPIDUM</i>	19
6. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	20
6.1. DISPOSITIONS REGLEMENTAIRES	20
6.2. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	20
6.3. DONNEES CHEZ L'HOMME ISSUES DE LA BIBLIOGRAPHIE [6]	21
6.3.1. <i>Données de pharmacocinétiques</i>	21
6.3.2. <i>Données de cancérogénèse</i>	21
6.3.3. <i>Données toxicologiques</i>	21
6.3.4. <i>Circonstances d'exposition humaine</i>	22
BIBLIOGRAPHIE	27
ANNEXE 1. SAISINE DE L'AFSSAPS.....	29
ANNEXE 2. SYSTEMES D'INFORMATION DES 10 CAPTV : DATE DE DISPONIBILITES DES DONNEES	31

Liste des abréviations

AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ATC	: Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique de l'OMS
ATP	: Adaptation au progrès technique (?)
BDO	: 1,4-butanediol
BNCI	: Base Nationale des Cas d'Intoxication et demande d'information toxicologique
BNPC	: Base Nationale des Produits et Compositions
BNPV	: Base Nationale de Pharmacovigilance
CAPTIV	: Centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	: Comité de coordination de toxicovigilance
CEIP-A	: Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance
CIGUE	: Centrale d'Information et de Gestion en Urgence des Empoisonnements
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CNITV	: Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires
CPK	: Créatine phosphokinase
CPVL	: Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
CTV	: Centre de toxicovigilance
DGS	: Direction générale de la santé
DSI	: Dose supposée ingérée
ECB	: Bureau Européen des Substances Chimiques
ECG	: Electrocardiogramme
ENVL	: Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
ER	: Etude de Référence concernant la période 1998-2004
FC	: Fréquence cardiaque
GBL	: Gamma-butyrolactone
GHB	: Gamma-hydroxybutyrate
GT	: Groupe de travail
IMV	: Intoxication médicamenteuse volontaire
IOT	: Intubation oro-trachéale
IV	: Intraveineux
K	: Kaliémie
MCE	: Massage cardiaque externe
MNCPC	: Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques
OPPIDUM	: Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
PA	: Pression artérielle
PGR	: Plan de gestion des risques
PV	: Pharmacovigilance
RCP	: Résumé des caractéristiques du produit
SA	: Semaines d'aménorrhée
SAMU	: Service d'Aide Médicale d'Urgence
SAT	: Saturation
SICAP	: Système d'Information des centres antipoison
SG	: Score de Glasgow
UHCD	: Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
VC	: Ventilation contrôlée

Résumé

La gamma-butyrolactone (GBL) est un solvant largement utilisé par les industriels. Du fait de l'inscription du gamma-hydroxybutyrate (GHB) sur la liste des stupéfiants et de la recherche constante de nouvelles drogues, la GBL, précurseur chimique du GHB, s'est trouvée être une alternative à l'usage récréatif du GHB. Devant l'augmentation de la consommation de la GBL, l'Afssaps a saisi la cellule opérationnelle du Comité de Coordination de Toxicovigilance pour une analyse des cas d'exposition au GBL notifiés aux CAPTV depuis 2005.

Une interrogation a été conduite durant la période 2005 – 2009 et a permis de recenser 142 cas dont 97 expositions accidentelles et 45 volontaires. Les expositions accidentelles sont généralement asymptomatiques et moins d'un quart de ces exposés présente une symptomatologie bénigne, par contre près de 90% des ingestions volontaires sont symptomatiques.

Les manifestations rapportées sont explicables par les propriétés physicochimiques de la GBL associant, à des degrés divers, des troubles digestifs mineurs lors d'ingestion accidentelle, des conjonctivites lors de projection oculaire accidentelle et des troubles psychiatriques ou une symptomatologie neuro-respiratoire avec altérations des fonctions vitales, lors d'ingestions volontaires dans un contexte récréatif.

Les cas d'expositions volontaires sont en augmentation et principalement localisés dans le midi de la France. Dans ces circonstances bien précises, un produit nettoyant pour jantes, acheté sur internet, est parfois retrouvé. La toxicité de la GBL fortement concentrée est observée dans notre série au décours des ingestions volontaires et est retrouvée dans diverses publications scientifiques concernant des ingestions accidentelles chez le jeune enfant.

Pour tenter de réduire les risques liés à la consommation de GBL, l'information des usagers quant à ces risques, une réduction des concentrations comme de la taille des conditionnements, l'adjonction d'un amérissant et d'un bouchon de sécurité paraissent préférables à l'interdiction pure et simple de vente au public, l'expérience acquise avec les poppers (nitrites d'alkyle utilisés à des fins récréatives) ayant montré qu'une telle interdiction pouvait favoriser un report vers d'autres agents de la même classe. Ainsi, compte-tenu de l'augmentation du nombre d'expositions volontaires depuis 2005, les mesures d'information visant les publics concernés sont à renforcer. La surveillance actuelle des cas d'expositions au GBL, via les CAPTV et CEIP-A, est poursuivie.

1. Introduction

Après l'inscription du gamma-hydroxybutyrate (GHB ; DCI : oxybate de sodium, Gamma-OH, Xyrem®) sur la liste des stupéfiants (hors spécialités pharmaceutiques injectables) en 1999, il a été noté depuis 2006, une augmentation de la consommation des précurseurs du GHB que sont la gamma-butyrolactone (GBL) et le 1,4-butanediol (BDO), avec un détournement d'usage à des fins toxicomaniaques. La GBL apparaît pour la 1^{ère} fois dans l'espace festif homosexuel parisien en 2005 [1]. Elle présente pour l'ensemble des consommateurs l'avantage de ne faire l'objet d'aucun contrôle au niveau international, ce qui facilite sa disponibilité et diminue son coût. [2]

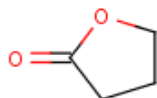
Après que deux « épidémies » de malaises survenues en 2009 dans la région de Montpellier et un décès aient été rapportés à l'Afssaps, celle-ci a saisi la cellule opérationnelle du Comité de Coordination de Toxicovigilance en 2009 (CCTV) (voir annexe 1) pour obtenir les informations disponibles auprès des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), et en particulier connaître l'évolution du nombre de cas par année depuis 2005, le profil des intoxiqués, les circonstances des expositions, les manifestations observées et la gravité des intoxications, le nom des produits utilisés, leur mode d'obtention et le contexte d'utilisation.

La GBL est couramment utilisée à très faible concentration comme excipient de médicaments à usage humain (elle entre dans la composition de certains arômes), mais aussi à des concentrations un peu plus importantes dans des produits cosmétiques, des préparations phytopharmaceutiques et des produits d'entretien ou de bricolage. Elle est aussi employée dans la production de pesticides et d'engrais et elle est un intermédiaire de synthèse de vitamines et de produits pharmaceutiques. La GBL entre aussi dans la composition de produits présentés comme produits d'entretien automobiles (nettoyant pour jantes) avec des concentrations proches de 100% et en vente uniquement sur internet.

L'objectif de ce travail est de décrire les circonstances et les conséquences cliniques des expositions humaines à la GBL enregistrées dans le système d'information des CAPTV, ou recensées par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A).

2. Identification

IUPAC : Dihydro-2(3-H)-furanone
CAS : 96-48-0 (γ -butyrolactone)
EINECS : 202-509-5
Synonymes : butyric acid lactone ; butyryl lactone ; 1,2-butanolide ; 1,4-butanolide ; 4-butyrolactone ; 4-deoxytetronic acid ; 2-oxolanone ; 4-hydroxybutanoic acid lactone ; γ -hydroxybutyric acid cyclic ester ; 4-deoxytetronic acid ; tetrahydro-2-furanone.
Dénominations de rue : *Blue nitro ; Midnight blue ; Alloy cleaner ; Wheel cleaner ; Magic stripper, Serenity 2, Revitalize Plus*
Formule moléculaire: C₄H₆O₂
Poids moléculaire: 86,1
Structure :



3. Propriétés physiques et chimiques

Description :	liquide huileux avec une légère odeur de caramel, un goût de plastique brûlé
Point de fusion :	-44 °C
Point d'ébullition :	206 °C
Point d'ignition :	0,15 kPa (à 20 °C)
Densité de vapeur (air =1) :	3
Densité :	1,1286 g/mL
Solubilité dans l'eau :	miscible
Solubilité dans les solvants organiques :	soluble dans méthanol, éthanol, acétone et benzène
pH (en solution aqueuse à 10%) :	4,51
Tension de surface :	$4,61 \times 10^{-3}$ N/m
Viscosité :	$1,717 \times 10^{-3}$ m ² /s (à 25 °C)

4. Matériel et méthodes

4.1. Sources des données et période d'étude

L'interrogation de la Base nationale des produits et compositions (BNPC) du système d'information commun des CAPTV (Sicap, base qui rassemble les données de 9 CAPTV, cf. annexe 2) et de Cigue (dossiers du CAPTV de Lille) a permis d'identifier les différentes entrées de produits ou d'agents impliquant la GBL (voir 4.2).

L'interrogation de la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Sicap et de Cigue a été conduite pour la période 2005-2009 à partir des substances et produits identifiés.

Le présent rapport utilise, en outre, les données présentées dans un document sur le potentiel d'abus et dépendance des précurseurs du GHB, GBL et BDO, établi par le CEIP-A de Bordeaux à partir des observations notifiées aux CEIP-A français, et qui a été présenté lors de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes le 22 octobre 2009. Il inclut également des données bibliographiques (fiche INRS n0247, 2003).

4.2. Agents identifiés impliquant la GBL dans les systèmes d'information des CAPTV

Dans ces bases de données, la gamma-butyrolactone a été identifiée comme présente sous son nom propre (gamma-butyrolactone), ou présente dans 47 produits distincts.

Ces produits sont :

- médicaments : 17 spécialités (en tant qu'excipient dans la composition de l'arôme caramel et à très faible concentration <1%) ; compte tenu de cette concentration minime, nous n'avons pas interrogé les cas d'exposition aux médicaments ;
- cosmétiques : 4 produits (en tant qu'excipient, à faible concentration <14%) actuellement commercialisés ; jusqu'en 2000, certains dissolvants pour vernis à ongles pouvaient contenir jusqu'à 71% de GBL dans leur formulation. Ce n'était plus le cas sur la période étudiée (2005-2009), ni en 2010 ;
- préparations phytopharmaceutiques et biocides : 5 produits ;
- produits d'entretien et de bricolage : 21 produits (dont certains avec des teneurs en GBL atteignant 99%).

Au final, les agents retenus pour l'étude, et leurs concentrations en GBL, étaient :

	Concentrations en GBL
La GBL (indiquée sous son propre nom)	100%, en théorie
4 cosmétiques	<14%
5 préparations phytopharmaceutiques et biocides	<40%
21 produits d'entretien et de bricolage	De <1% à >99%

4.3. Définition de cas

Cas d'exposition :

Les cas inclus dans l'étude correspondaient aux cas enregistrés dans la BNCI et dans Ciguë durant la période 2005-2009, symptomatiques ou non, et exposés à l'un des agents sélectionnés impliquant la GBL.

Ces cas pouvaient être isolés ou groupés.

4.4. Recueil d'information

Les dossiers correspondant aux cas d'exposition ont été transmis dans leur intégralité au rapporteur. Un même cas pouvait avoir été enregistré dans différents CAPTV. L'élimination des doublons a été

réalisée après lecture des dossiers sélectionnés, à partir de l'âge (à 1 an près) et du sexe des exposés, et de la date d'exposition (à 1 jour près).

4.5. Analyse

Les circonstances d'exposition codées dans les dossiers ont été systématiquement revues ; après lecture du dossier, le codage a été, le cas échéant, modifié.

Le type du dossier – dossier d'information (sans cas d'exposition humaine) / dossier avec cas d'exposition humaine -, l'année de l'enregistrement et les circonstances de l'exposition ont été analysés. Une analyse géographique par département de résidence du cas a été réalisée.

L'âge et le sexe de l'exposé et les signes cliniques qu'il a présentés ont été décrits par circonstances d'exposition. L'imputabilité a été déterminée sur l'échelle d'imputabilité définie dans SICAP comme :

- nulle, en présence d'un tableau clinique et/ou paraclinique formellement incompatible avec l'exposition et/ou sa chronologie ;
- douteuse, en présence d'un tableau clinique et/ou paraclinique difficilement compatible avec l'exposition et/ou sa chronologie ;
- au moins plausible (plausible, probable ou certain) dans les autres cas.

Les dossiers d'imputabilité nulle ont été exclus de l'analyse des cas symptomatiques. La gravité a été établie à partir de l'annexe 13 de ces mêmes recommandations.

5. Résultats

5.1. Analyse des cas d'exposition enregistrés par les CAPTV

Au total, 143 cas d'exposition à un produit impliquant de la GBL ont été dénombrés dans les CAPTV du 01/01/2005 au 31/12/2009 ; un seul doublon a été identifié (tableau 1).

Le nombre de cas retenus était donc de 142, parmi lesquels :

- 99 dossiers concernaient une exposition à un dissolvant pour vernis à ongles ;
- 30 dossiers concernaient une exposition au GBL ;
- 8 dossiers concernaient un produit d'entretien automobile (nettoyant pour jantes) ;
- 1 dossier rapportait le cas d'une explosion avec brûlures cutanées au décours du mélange de soude avec de la GBL ;
- 3 dossiers concernaient une exposition à un produit phytosanitaire (insecticide, fongicide) ;
- 1 dossier concernait un produit détachant colle.

5.1.1. Etude des cas d'exposition par circonstances d'exposition

Parmi les 142 cas d'exposition répondant aux critères d'inclusion de l'étude, 97 cas (68,3%) correspondaient à une exposition accidentelle, et 45 cas (31,7%) à une exposition volontaire.

5.1.1.1 Etude par année

La figure 1 et le tableau 1 présentent la répartition des cas d'exposition par année et circonstance d'exposition.

Figure 1. Répartition des cas d'exposition par année et circonstances d'exposition.

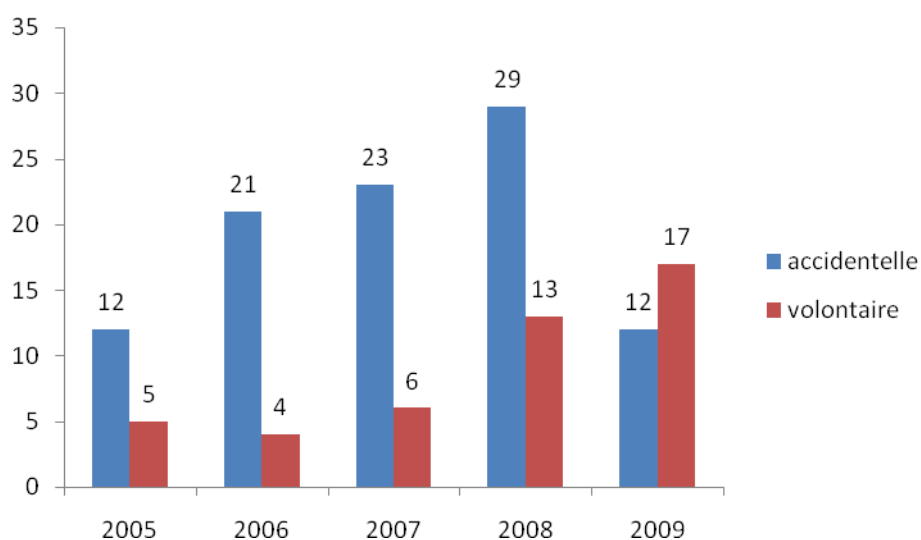


Tableau 1. Répartition des cas d'exposition par année et circonstance d'exposition

Circonstances d'exposition	2005	2006	2007	2008	2009	Total	
						n	%
Volontaires							
Addiction	3	2	4	10	11	30	21,1
Tentative de suicide	1	2	1	2	4	10	7,0
Suspicion soumission	1	0	1	1	2	5	3,5
Sous-total	5	4	6	13	17	45	31,7
Accidentelles							
Accident de la vie courante défaut de perception	12	21	23	27	12	95	66,9
Autre	0	0	0	2	0	2	1,4
Sous-total	12	21	23	29	12	97	68,3
Total	17	25	29	42	29	142	100

Les cas d'exposition volontaire et accidentelle sont « globalement » en constante augmentation entre 2005 et 2009. A noter cependant que nous n'avons pas retrouvé d'explication à la chute brutale des cas d'exposition accidentelle entre 2008 et 2009 (respectivement 29 et 12 cas).

Les appels concernant des expositions volontaires (addiction ou usage récréatif du GBL) ont fortement augmenté en 2008 et en 2009, d'un facteur de 3 à 4 en comparaison avec les années 2005-2007.

5.1.1.2 Etude par département de résidence du cas

Les cas d'exposition ont été répartis selon l'origine géographique départementale et les circonstances, toutes confondues (figure 2) -expositions volontaires récréatives ou addictives (figure 3).

L'Ile de France (Paris et sa couronne) compte pour elle seule 40 cas d'exposition à un produit contenant de la GBL.

Figure 2. Répartition des cas d'exposition par département (2005-2009)

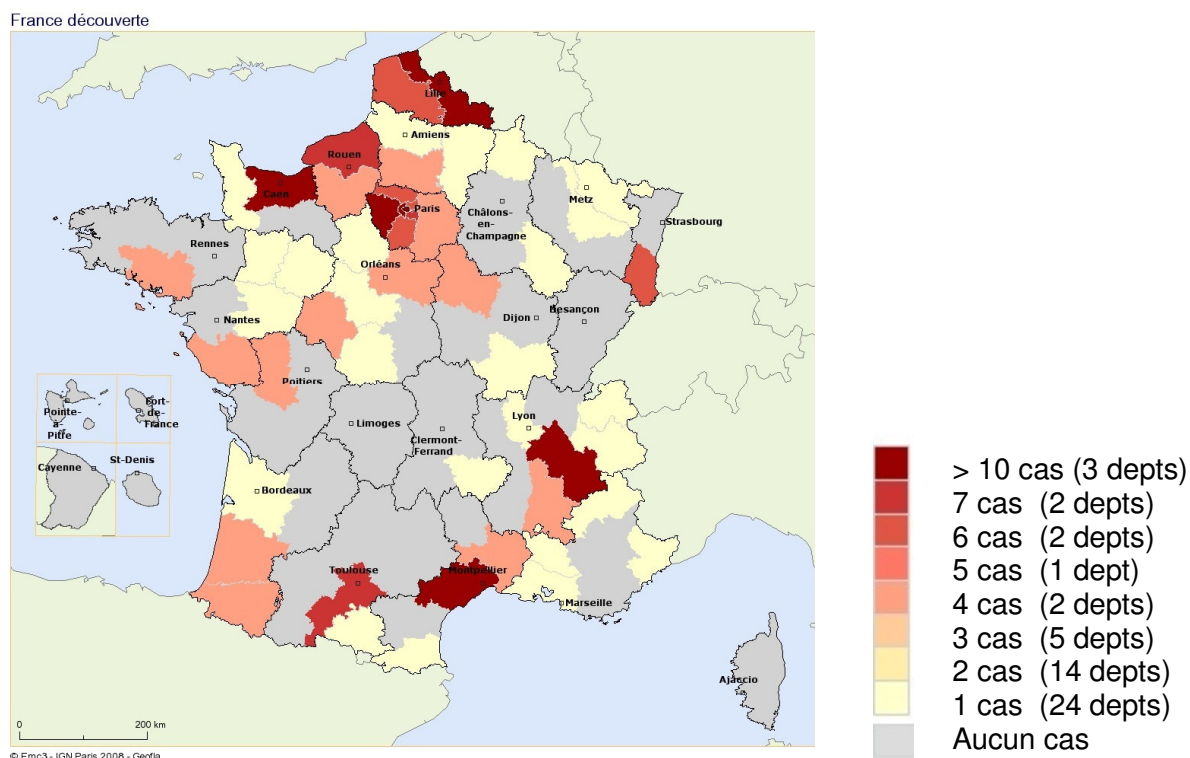
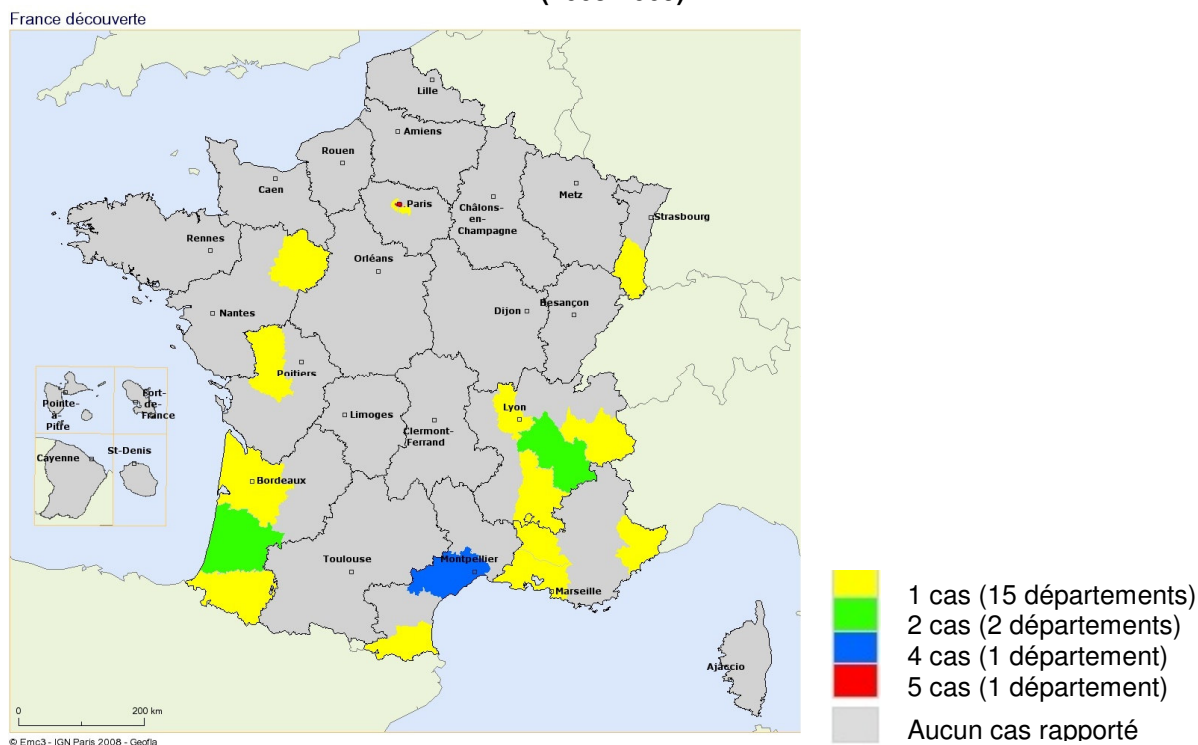


Figure 3. Répartition des cas d'exposition (addiction et usage récréatif) par département (2005-2009)



La répartition géographique des cas d'exposition avec suspicion d'addiction montre la surreprésentation des cas colligés dans certains départements de la moitié sud de la France, particulier l'Hérault, l'Isère et les Landes.

5.1.1.3 Etude par âge

Parmi les 142 dossiers, 141 dossiers sont renseignés sur l'âge et les circonstances (tableau 2).

Tableau 2. Répartition des cas d'exposition par âge et circonstances (n=141).

	Expositions accidentelles			Expositions volontaires				Total N (%)
	Accident vie courante- Défaut perception	Autre intoxication accidentelle	Sous – total n (%)	Soumission	Tentative de suicide	Addiction	Sous-total n (%)	
0 à 9 ans	81	-	81 (83,5)	-	-	-	-	81 (57,4)
10 à 19 ans	5	-	5 (5,2)	1	6	2	9 (20,5)	14 (9,9)
20 à 29 ans	2	-	2 (2,1)	3	1	7	11 (25,0)	13 (9,2)
30 à 39 ans	1	2	3 (3,1)	1	2	14	17 (38,6)	20 (14,2)
40 à 49 ans	2	-	2 (2,1)	-	1	6	7 (15,9)	9 (6,4)
50 et plus	4	-	4 (4,1)	-	-	-	-	4 (2,8)
Total	95	2	97 (100)	5	10	29	44 (100)	141 (100)

L'usage récréatif du GBL concerne surtout la tranche d'âge des 20 à 49 ans (93%).

Les expositions accidentelles touchent les plus jeunes (moins de 10 ans) (85%), ce qui est classiquement retrouvé dans les études épidémiologiques publiées sur les accidents domestiques.

5.1.1.4 Etude par produits détaillés impliquant de la GBL

L'analyse des dossiers correspondant aux cas d'exposition, et en particulier de leurs commentaires, a permis d'affiner les données concernant les agents (présence d'agents non enregistrés en BNPC) et leur provenance. Les différents produits et substances mentionnés sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3. Répartition des cas d'exposition et des cas symptomatiques par agents impliqués et par circonstances (n=142).

Classes d'agent	Concentration GBL	Exposition accidentelle n (*)	Exposition volontaire n (*)	Dont addiction n (*)	Total N (%)
Détachant colle	>99%	1 (1)	-	-	1 (0,7)
Dissolvant pour vernis à ongles	< 15%	91 (19)	8 (4)	1 (0)	99 (69,7)
GBL sans précision		2 (2)	29 (28)	22 (22)	31 (21,8)
Nettoyant pour jantes	> 99%	-	8 (8)	7 (7)	8 (5,6)
Préparation phytosanitaire et biocides					
- barrière à insectes	< 1%	2 (1)	-	-	2 (1,4)
- préparation phytosanitaire	< 40%	1 (0)	-	-	1 (0,7)
Total	-	97 (23)	45 (40)	30 (29)	142 (100)

(*) Entre parenthèses figure le nombre de cas symptomatiques.

Pour les expositions accidentelles, il s'agissait pour l'essentiel de dissolvant pour vernis à ongles (94%). Cependant, il est à noter que depuis 2000, la teneur en GBL dans les produits cosmétiques a fortement diminué.

Pour les cas de suspicion d'addiction, la précision obtenue était que la préparation impliquée était un liquide, la prise par voie orale et l'agent désigné comme étant de la GBL sans autre précision (73%).

Les produits désignés comme « nettoyant pour jantes » sont constamment pris par voie orale et dans un contexte d'addiction ou d'usage récréatif (tableau 4)

La provenance des produits et leur lieu d'achat ont pu parfois être précisés. Un achat sur Internet est

mentionné dans 7 des 30 dossiers de suspicion d'addiction.

5.1.1.5 Etude par voies d'entrée

Tableau 4. Répartition des produits pris en fonction des circonstances selon les voies d'entrée.

Voies d'entrée	Exposition accidentelle					Exposition volontaire	
	cutanée	oculaire	ingestion	inhalation	inconnue	ingestion	inhalation
Détachant colle	-	-	1	-	-	-	-
Dissolvant pour vernis à ongles	-	12	76	-	3	8	-
GBL	1	-	1	-	-	28	1
Nettoyant pour jantes	-	-	-	-	-	8	-
Préparation phytosanitaire et biocide	-	-	2	1	-	-	-
Total	1	12	80	1	3	44	1

5.1.2. Etude des cas d'exposition symptomatiques et asymptomatiques

5.1.2.1 Etude par circonstances d'exposition

Tableau 5. Répartition des cas symptomatiques en fonction de la circonstance d'exposition (n=142).

	Exposition accidentelle (n et %)	Exposition volontaire (n et %)	Total de cas (n et %)
Cas asymptomatique	74 (76,3%)	5 (11,1%)	79 (55,6%)
Cas symptomatique	23 (23,7%)	40 (88,9%)	63 (44,4%)
Total de cas	97 (100%)	45 (100%)	142 (100%)

Sur la totalité des cas d'exposition à un produit contenant de la GBL, un peu moins de la moitié (44%) sont symptomatiques. Cependant si un quart (24%) des expositions accidentelles présente une symptomatologie, la quasi-totalité (89%) des ingestions volontaires sont symptomatiques.

5.1.2.2 Etude par âge et sexe

Tableau 6. Caractérisation de la population exposée (n=141).

	Total		Asymptomatique		Symptomatique	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
Nombre	83	58	44	34	39	24
Age mini (ans)	0,25	1	0,25	1	0,8	1
Age maxi (ans)	65	85	65	85	47	50
Age moyen (ans)	15,2	13,2	6,2	7,7	26,2	21,1
Médiane (ans)	3	3	2	2	30	18,5

La moyenne d'âge des cas asymptomatiques est le juste reflet de l'exposition, accidentelle chez le jeune enfant, alors que pour les cas symptomatiques, c'est le reflet des circonstances : usage récréatif ou addiction chez l'adulte jeune (tableau 6).

5.2.4. Dossiers avec cas d'exposition symptomatiques

Il s'agissait majoritairement d'hommes (62% des 63 cas où le sexe est connu, sex-ratio : 1,6). L'âge moyen était de 24,2 ans +/- 15,0 dans les 63 cas où il était connu (0,8 à 50 ans, médiane 27 ans). Les circonstances d'exposition des 63 cas sont décrites dans le tableau 7.

Tableau 7. Répartition des cas symptomatiques selon les circonstances d'exposition.

	Cas	
	n	%
Conduite suicidaire	7	11%
Addiction	29	46%
Suspicion de soumission	4	6%
Accident de la vie courante, défaut de perception	22	35 %
Autre circonstance accidentelle	1	2%
Total cas symptomatique	63	100%

Les circonstances liées à une addiction (associée ou non à d'autres produits stupéfiants) représentaient près de la moitié des cas (46%).

5.1.2.3 Etude par voies d'entrée

Tableau 8. Répartition des voies d'administrations selon les circonstances d'exposition.

	Voies (n)				Total
	Cutanée	Inhalation	Oculaire	Orale	
Conduite suicidaire	-	-	-	7	7
Addiction	-	1	-	28	29
Suspicion de soumission	-	-	-	4	4
Accident de la vie courante, défaut de perception	1	-	9	12	22
Autre circonstance accidentelle	-	1	-	-	-1
Total cas symptomatique	1	2	9	51	63

L'exposition résultait d'une inhalation dans 2 cas, une projection oculaire dans 9 cas, une projection cutanée dans 1 cas et d'une ingestion dans tous les autres cas.

La voie orale était en cause dans 81% des cas symptomatiques (51/63, tableau 8).

Au total, 63 cas avec signes cliniques ont été retenus. Les symptômes sont décrits dans le tableau 9.

Tableau 9. Signes cliniques présentés par les 63 exposés symptomatiques.

Signes cliniques	n	%*	Signes cliniques	n	%*
Vomissements	12	19%	Hypertension artérielle	3	2%
Coma	12	19%	Hyperthermie	3	2%
dont score de Glasgow 3 à 6	4	6%	Hallucinations	3	2%
Somnolence	6	10%	Apnée	3	2%
Confusion	5	6%	Céphalées	3	2%
Douleurs digestives	5	6%	Inhalation (syndrome d'inhalation ?)	3	2%
Hyperhémie conjonctivale	4	6%	Troubles de la mémoire	3	2%
Mydriase	4	6%	Tachycardie sinusale	3	2%
Etat de malaise	3	5%	Total	63	100%
Agitation	3	5%			

* Calculé sur les 63 exposés symptomatiques.

L'évolution est connue dans presque tous les dossiers. En dehors d'un cas léthal, dans la totalité des observations où elle est connue l'évolution s'est faite vers la guérison.

5.1.3. Informations détaillées par circonstances d'exposition

L'analyse a été conduite séparément pour les différentes circonstances.

5.1.3.1. Soumission chimique

Cette attitude criminelle est retrouvée pour 4 des 63 cas recensés (6%). Elle concernait un homme et trois femmes. Dans ces 4 dossiers l'imputabilité des effets à la GBL est douteuse (tableau 10).

Tableau 10. Résumé des cas de suspicion de soumission.

Année	Sexe Age (ans)	Substances/ produits	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
2005	F 30	GBL	Confusion, céphalée, nausées, hypotension, malaise sans perte de connaissance initiale Screening urinaire négatif	En boîte de nuit, symptomatique le lendemain matin après nuit blanche Le médecin des urgences soupçonne de la GBL Imputabilité : douteuse
2007	F 21	GBL	Nausées, vomissements, mydriase hypotension artérielle	Délai de + 4 heures entre intoxic et apparition des signes cliniques Imputabilité : douteuse
2008	F 27	GBL Alcool	Perte de connaissance, hypotension artérielle orthostatique, nausée, céphalée, amnésie de sa nuit ; recherche GHB et stupéfiants urinaires négative	Dépôt plainte commissariat, serveuse dans un bar ramenée par un client Recherche dans les urines environ 14h après l'heure supposée d'ingestion, alcoolémie positive (sans quantification) Imputabilité : douteuse
2009	M 21	GBL Alcool	Céphalées, vomissements, troubles de la mémoire	Bal de promo de son école Imputabilité : douteuse, en l'absence de dosage effectué

5.1.3.2. Utilisation volontaire à des fins psychoactives

Un contexte de toxicomanie ou d'usage récréatif de la GBL à la recherche d'effets psychoactifs était en cause dans 29 cas. Il s'agissait de 5 femmes (18 à 31 ans, médiane 30 ans) et 24 hommes (20 à 46 ans, médiane 34 ans). L'agent était un nettoyant pour jantes dans 7 cas, de la GBL sans précision dans 22 cas; la GBL était associée dans 7 cas à d'autres produits utilisés dans le cadre de la toxicomanie (poppers : 2 cas, cannabis et ecstasy : 2 cas, alcool : 4 cas) ou avec des médicaments dans deux cas (alprazolam, tadalafil). Une toxicomanie avec une consommation quotidienne est clairement précisée dans 4 dossiers sans qu'il ne soit possible de préciser pour les 25 autres dossiers si c'est un simple usage récréatif occasionnel et isolé ou un usage répété. Des symptômes étaient présents dans tous les cas, la plupart sont évocateurs d'une intoxication par la GBL. 7 cas graves ont été relevés, tous des hommes, et tous présentant un coma et une atteinte de la fonction respiratoire (tableau 11).

Tableau 11. Résumé des cas graves de suspicion d'addiction.

Année	Sexe Age (ans)	Substance s/ produits	Signes cliniques et biologiques	Traitement / Evolution
?	M 30	GBL	Coma (Glasgow 6) réveil suivi d'une agitation++	Retrouvé avec flacons à ses cotés. Intubation et ventilation assistée – réveil rapide et agitation nécessitant une sédation par diprivan et midazolam – Extubation à H+10. Guérison. A déjà consommé GBL auparavant.
2007	M 38	GBL + nitrite d'isobutyle (poppers)	Coma (Glasgow 6), apnée ECG normal méthémoglobinémie < 5%	Consommateur de « Jungle juice » à base nitrite d'isobutyle. Toxicomanie cannabis et cocaïne – Retrouvé sur voie publique. Intubation et ventilation assistée (3 heures), surveillance en réa. Guérison.
2008	M 27	GBL	Coma (Glasgow 7) convulsions mydriase, ROT abolis	Antécédents : prise de GBL, venait d'augmenter les doses Intubation, ventilation, sédation Guérison
2009	M 36	GBL « Shine & Bright » + Alcool et Poppers	Perte de connaissance puis arrêt cardiocirculatoire, ECG : asystolie, puis Glasgow 3, collapsus, pneumopathie inhalation, acidose, insuffisance rénale, hépatite cytolitique. alcoolémie 0,6 g/L ? méthémoglobinémie : 0,4%, toxiques sang et urine négatifs ;	Réanimation : MCE, adrénaline, intubation, ventilation assistée Décédé
2009	M 35	GBL 99% + tadalafil	Coma, pneumopathie d'inhalation, hypothermie	Antécédents de toxicomanie ; Traitement : réveil au bout de 4h, surveillance médicale 24h et Guérison ; (achat internet, bouteille de 1L = probablement du «99plus ACRO Organic »)
2009	M 39	GBL	Coma	Coma pendant 30 minutes, réveil spontanée après une ½ heure.
2009	M 29	GBL « clean easy » (achat internet)	Coma réactif à la douleur, durée 45 min, myosis, puis désorienté au réveil, euphorique	Achat sur internet, consommation de GBL à plusieurs reprises, a bu 3mL cette fois ci ; connaît les risques (a vu reportage télé) Réveil spontané sous surveillance des pompiers puis de SOS médecin

Le lieu de prise en charge est précisé dans 21 dossiers sur 29 :

- UHCD : 11 dossiers (1 pendant 1h, 1 pendant 3h, 2 pendant 12h et 7 pendant moins de 24h) ;
- Réanimation : 9 dossiers (7 durant 24h, 1 pendant 48h et 1 pendant 3 jours) ;
- Domicile, malgré le conseil de surveillance aux urgences : 2 cas.

Dans l'un des cas, l'appel concerne un syndrome de sevrage chez un homme de 25 ans, qui consomme un millilitre de GBL quotidiennement depuis 3 mois ; 3 jours après l'arrêt de la prise de GBL il se plaint de nausées, vomissements, diarrhée, tremblements, hallucinations et il a eu deux épisodes d'incontinence urinaire depuis l'arrêt.

2 autres dossiers étiquetés « circonstances indéterminées » sont probablement en rapport avec une addiction à la GBL. L'un concerne un syndrome de sevrage et l'autre une probable intoxication aiguë :

- Dans 1 cas, l'appel concerne un syndrome de sevrage chez une femme de 30 ans, aux antécédents d'usage festif de cocaïne et ecstasy, qui consomme depuis 6 mois de façon quotidienne, toutes les 3 heures, une gorgée de nettoyant pour jantes (GBL 99,9%) acheté sur internet. Cette même personne a 2 autres dossiers concernant la prise de GBL à des dates différentes et qui concernait un produit nettoyant qui contient de la GBL concentrée à 99,9% ;
- Dans l'autre, il s'agit d'un homme qui aurait ingéré de la GBL et qui a été retrouvé comateux à son domicile (score de Glasgow entre 4 et 8) et présentant un myosis et une apnée : environ une heure après la prise il a été intubé et placé sous ventilation contrôlée ; son état a nécessité une surveillance en milieu de réanimation pendant 24 heures. Les circonstances de cette exposition restent indéterminées.

5.1.3.3. Tentative de suicide

Une tentative de suicide est rapportée dans 7 cas (tableau 12).

Tableau 12. Résumé des cas avec tentative de suicide.

Année	Sexe Age (ans)	Substances/ produits	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
2005	F 14	Dissolvant vernis à ongles	Vomissements et douleurs abdominales	Ingestion supposée de 2 gorgées
2006	F 16	Dissolvant vernis à ongles	Douleurs digestives	
2007	F 16	Dissolvant vernis à ongles Antihistaminique Anti inflammatoire	Douleurs digestives, tachycardie sinusale, hypotension artérielle	Ingestion supposée de 80 mL
2008	F 17	Dissolvant vernis à ongles	Douleurs digestives, tachycardie, hypertension artérielle	
2009	M 35	GBL neuroleptique, antidépresseur anti inflammatoire	Glasgow 10	Marque « 99plus ACRO Organic » Transmis au CEIP-A
2009	F 20	Dissolvant vernis à ongles Eau de Cologne	Asymptomatique	Ingestion suspectée de 80 mL de dissolvant pour vernis à ongles Diadermine
2009	M 47	GBL	Glasgow 3, inhalation, hyperthermie à 39°C, saturation à 70%, rhabdomyolyse	Consommation quotidienne de GBL, Prise en charge smur, IOT/VC 2 jours

Il s'agissait de 5 femmes (de 14 et 20 ans) et 2 hommes (35 et 47 ans). Dans les 5 cas féminins, l'agent était un dissolvant pour vernis à ongles. Dans les 2 cas concernant des hommes, le produit pris est connu dans un seul cas et concerne un nettoyant pour jantes (avec prise de médicaments psychotropes et anti-inflammatoires). Il est à noter qu'un autre dossier a été ouvert pour ce dernier patient mais pour des circonstances (et date d'appel) différentes (addiction). Tous les cas sont symptomatiques avec des signes cliniques compatibles avec les effets attendus lors d'une prise de GBL.

5.1.3.4. Expositions accidentelles

Nous avons regroupé tous les cas d'exposition accidentelle (accident domestique, défaut de perception du risque, exposition professionnelle). C'est le groupe le plus important avec 97 cas d'exposition mais aussi celui qui a le moins de cas graves (3 cas, cf. tableau 13)

Tableau 13 : Résumé des cas graves survenus dans des circonstances accidentelles.

Année	Sexe Age (ans)	Substances/ produits	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
2007	M 30	GBL	Brûlures cutanées	Explosion lors du mélange de GBL et de soude
2008	M 0,8	Dissolvant vernis à ongles	Kératite	Projection oculaire de Diadermine avec kératite simple au test à la fluorescéine
2008	M 2,5	Détachant colle	Coma vigil, difficile à réveiller	Troubles de conscience apparus 45 min après ingestion et persistant durant 30 min

L'un d'entre eux est particulièrement évocateur d'une tentative de fabrication artisanale de GHB à partir de GBL et de soude. Le GHB peut s'obtenir sous certaines conditions après adjonction d'une solution d'hydroxyde de sodium à la GBL. Cette réaction est dangereuse car elle dégage beaucoup de chaleur ; de plus la GBL est inflammable. Des kits de fabrication sont en vente sur internet où l'on peut aussi facilement retrouver des « recettes ».

L'un des cas déclarés en 2007 fait état de brûlures cutanées graves (au tronc et au visage), chez un homme de 30 ans, suite à la survenue d'une explosion au moment du mélange de la GBL avec la soude.

Parmi les 97 cas, 74 sont restés asymptomatiques (76%). Les 17 autres cas ont présenté une symptomatologie bénigne en rapport direct avec la voie d'exposition : des vomissements (6 cas) ou une irritation oro-pharyngée (4 cas) en cas d'ingestion et une hyperhémie conjonctivale sans atteinte cornéenne pour 7 des 8 cas de projection oculaire.

Le lieu de prise en charge est précisé dans 86 cas sur 97 :

- surveillance à domicile par la famille dans 62 cas ;
- consultation aux urgences dans 14 cas (dont 5 pour lavage oculaire) ;
- consultation chez le médecin généraliste dans 2 cas
- surveillance à l'hôpital en UHCD dans 2 cas (durée < 12 heures).

5.2. Cas notifiés aux CEIP-A (notifications spontanées : NotS) et OPPIDUM

Seuls 3 cas d'exposition supposée à la GBL sont rapportés dans le rapport non publié d'OPPIDUM en 2008.

Ce sont, dans les 3 cas, des consommateurs réguliers (1 quotidien et 2 hebdomadaires) et chroniques (consommation allant de quelques mois à 2 et 3 ans).

Entre 2006 et 2009, 41 cas ont été notifiés auprès des CEIP-A : 3 en 2006, 5 en 2007, 13 en 2008 et 20 en 2009 (jusqu'au 15 octobre) et ont fait l'objet d'un rapport [référence du rapport ?]. Ils concernaient 32 hommes et 9 femmes, âgés en moyenne de 26 ans.

Cependant comme il est rappelé dans ce rapport, l'identification de la GBL est souvent faite sur les dires des consommateurs et sur le type de produit acheté (nettoyant pour jantes acheté sur internet est fortement évocateur de la GBL).

Par ailleurs, parmi ces 41 cas notifiés, 6 sont étiquetés « GHB » dans les résumés d'observation, il n'est aucunement fait mention de « GBL ».

Parmi ces 41 cas, 8 concernent une dépendance, 2 sont des cas de soumission chimique, 3 concernent des cas groupés à Paris en novembre 2008 et 6 concernent des cas groupés d'intoxication survenue dans l'Hérault en février 2009. Il est à noter que tous les cas médiatisés en février et en avril 2009 dans la région de Montpellier n'ont pas fait l'objet d'une notification au CEIP-A régional.

La population exposée est comparable à celle observée dans les CAPTV, une prédominance masculine (sex-ratio 2,4), un âge moyen chez les hommes de 30 ans et chez les femmes de 17,6 ans. La consommation de GBL a entraîné des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma et ayant conduit à une prise en charge par un service des urgences dans 22 cas.

Dans un seul cas, l'évolution a été fatale probablement en raison d'une pneumopathie d'inhalation (pas d'autopsie) chez un homme ayant consommé la GBL en association avec des « poppers » (nitrites d'alkyl volatils) et de l'alcool.

Les usagers ont acheté le produit contenant la GBL sur internet dans 7 cas. L'information n'est pas mentionnée dans les autres cas.

Parmi ces 41 cas, 9 cas seulement semblent être communs aux 2 séries provenant des CAPTV et des CEIP-A : un cas à Nancy en 2006, un cas à Marseille en 2007, un à Paris et un à Marseille en 2008, 2 à Marseille et 3 à Lyon en 2009 dont celui commun à Lyon/Paris en 2009 (le seul cas mortel).

6. Données bibliographiques

6.1. Dispositions réglementaires

Aujourd'hui, au plan national, la GBL est simplement retrouvée sur la liste de surveillance des précurseurs chimiques (*i.e.* les substances pouvant donner lieu à la fabrication de stupéfiants) définie par la Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques (MNCPC).

La GBL n'est pas classée dans l'annexe 1 de la directive 67/548/EEC mise à jour par la 31^{ème} adaptation au progrès technique (ATP) du 16 janvier 2009. Elle n'est pas incluse dans la liste des substances prioritaires à évaluer par l'ECB (Council Regulation (EEC) No 793/93) dans le cadre de cette directive.

6.2. Données de toxicité chez l'animal

Toxicité à dose unique

Les effets toxiques rapportés sont une sédation et des effets hypnotiques à partir de 500 mg/kg pour une exposition unique chez le rat par voie orale. Les effets pharmacologiques et toxiques de la GBL sont, au moins en partie, attribuables au principal métabolite : le gamma-hydroxybutyrate (GHB).

La DL50 chez le rat est d'environ 1600 mg/kg et chez la souris de 1260 mg/kg (800 à 1600 mg/kg selon les études). Chez le cobaye, la DL50 est située entre 500 et 1700 mg/kg. [3] La GBL est faiblement irritante pour la peau et sévèrement irritante pour l'œil, chez le lapin.

Toxicité à doses répétées

L'exposition de rats à des doses de 0-56-112-225-450 et 900 mg/kg/j ou de souris à des doses de 0-65-131-262-525 et 1050 mg/kg/j par voie orale pendant 13 semaines a provoqué la mort des animaux à la plus forte dose et une sédation temporaire aux autres doses. Les animaux développent une accoutumance à l'effet sédatif en 3-4 semaines. L'examen macroscopique et histologique des principaux organes n'a pas montré d'anomalie imputable au traitement. [3]

Génotoxicité

La GBL n'a pas produit de mutation avec ou sans activation métabolique dans plusieurs tests *in vitro* sur des bactéries, des levures et des cellules de mammifères en culture. Cependant, à forte concentration et avec activation métabolique, la GBL induit des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs dans les cellules de mammifères en culture (lignée CHO). *In vivo*, un test des micronoyaux négatif a été rapporté chez la souris. [4]

Cancérogénèse

La GBL n'est pas cancérogène par voie orale chez le rat (112 à 450 mg/kg/j pendant 2 ans). Chez la souris (262 à 525 mg/kg/j pendant 2 ans), un excès de risque de phéochromocytome a été observé chez les mâles, mais l'augmentation de ces lésions est marginale à la faible dose et n'a pas pu être vérifiée pour le groupe ayant reçu la forte dose puisque peu de souris ont survécu. Chez la souris femelle, aucun effet prolifératif n'a été observé et il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des tumeurs malignes quel que soit leur type, dans l'un ou l'autre sexe. [3]

Etude des fonctions de reproduction

Concernant les effets sur la reproduction, la GBL administrée par voie orale (500-1000 mg/kg/j), une atteinte du développement gonadique est observée chez le rat mâle entraînant une baisse de poids significative des testicules. Chez la femelle, après une injection intrapéritonéale (500-750 mg/kg/j), on a observé un blocage de l'ovulation qui était significatif dès 62,5 mg/kg. La dose effective qui a provoqué 50% de l'effet anovulatoire est 250 mg/kg.

Les études sur le développement embryo-foetal chez le rat, par voie orale aux doses de 10-50-125-250-500 mg/kg/j gavage du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation montrent une baisse significative du poids du placenta et une augmentation de poids foetal en l'absence de toxicité maternelle. Il n'a pas été observé d'effet embryotoxique, foetotoxique ou tératogène à des doses sans effet toxique pour les mères. [5]

6.3. Données chez l'homme issues de la bibliographie [6]

6.3.1. Données de pharmacocinétiques

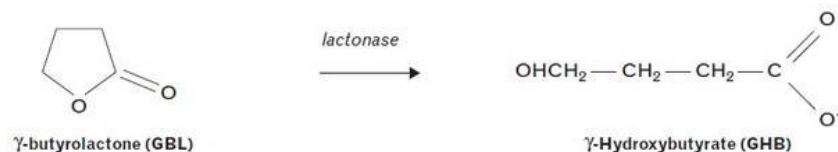
Absorption

La GBL est rapidement et complètement absorbée par voie orale (Tmax de 30 minutes). Sa biodisponibilité est supérieure à celle du GHB.

Métabolisme

La demi-vie plasmatique est inférieure à une minute après injection intraveineuse, La GBL administrée par voie orale est transformée en GHB par une lactonase essentiellement dans le plasma et le foie [7]. Les concentrations plasmatiques de GHB ainsi obtenues sont supérieures à celles mesurées lors de l'ingestion de mêmes quantités de GHB et persistent plus longtemps [8 ; 9]. Le pic plasmatique de GHB observé lors de l'ingestion de GBL est plus précoce que lors de l'administration orale d'une même quantité de GHB. [10]

Les concentrations de GHB décroissent rapidement et sont indétectables dans le sang 4 à 8 heures après l'ingestion et dans les urines après un maximum de 12 heures. [11]



Excrétion

La GBL est rapidement hydrolysée en GHB qui est métabolisé en CO₂ et éliminé par voie pulmonaire. Entre 1 et 5% sont excrétés par les reins.

6.3.2. Données de cancérogénèse

Les effets cancérogènes n'ont pas été évalués chez l'homme.

Sur la base des données animales, le CIRC (Centre international de Recherche sur le Cancer) a classé la GBL dans le groupe 3, c'est-à-dire agent ne pouvant pas être classé quant à sa cancérogénèse pour l'homme.

6.3.3. Données toxicologiques

L'intoxication aiguë par la gamma-butyrolactone est semblable à celle induite par le gamma-hydroxybutyrate (ou GHB) :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements (pouvant être à l'origine d'une pneumopathie d'inhalation) ;
- Troubles neurologiques : nystagmus, mouvements cloniques, convulsions, hypotonie, sommeil profond, coma, avec dépression respiratoire et apnée ;
- Troubles psychiatriques : euphorie, anxiété, agitation, désinhibition ;
- Troubles cardiovasculaires : bradycardie, parfois tachycardie, hypotension artérielle ;
- Troubles de la régulation thermique : hypothermie.

L'évolution, en cas de coma, est le plus souvent spontanément favorable sous réserve d'une prise en charge médicalisée (assistance respiratoire ; la durée de la dépression respiratoire est généralement de 3 à 6 heures).

La prise simultanée d'alcool peut majorer la toxicité du GBL et entraîner agitation et agressivité ; celle de stimulants (amphétamines, cocaïne) peut entraîner paradoxalement un coma plus profond et plus prolongé. [12]

6.3.4. Circonstances d'exposition humaine

Cas d'exposition humaine publiés

L'ingestion d'un vernis à ongles contenant de la gamma-butyrolactone par deux hommes d'une vingtaine d'années (environ 50 mL de butyrolactone) a entraîné coma et bradycardie. Une guérison complète a été observée en quelques heures (Poisindex)¹

Un garçon de 2 ans a présenté 40 minutes après l'ingestion de moins de 30 mL d'un dissolvant de marque Bullet® pour colle « méthacrylate » contenant 100% de GBL, un coma (score de glasgow à 3) hypotonique avec bradycardie et apnée. Il a été intubé et a reçu de l'atropine. Il a récupéré une conscience et une ventilation spontanée normales au bout de 6 heures. [13]

Un garçon de 14 mois, 12 kg, ingère une faible quantité de dissolvant "Doulys" à base de GBL (fortement concentré à 71%). Après une manœuvre de vomissements provoqués, un malaise avec pâleur et hypertonie, puis cyanose est observé. A l'hôpital, on note un teint grisâtre, une hypotonie et un coma (Glasgow 5), ainsi qu'un myosis bilatéral. La pression artérielle systolique est de 110 mm Hg, la fréquence cardiaque de 100/min. Le traitement entrepris associe : aspiration trachéale, intubation-ventilation spontanée sous oxygène. L'enfant se réveille 8 heures après l'ingestion. [14]

Un autre garçon de 27 mois, ingère une quantité estimée à 100 ml de dissolvant pour ongles sans acétone de marque « Doulys ». Quarante cinq minutes plus tard, il présente un coma profond avec bradypnée. Le traitement comprend une intubation avec ventilation contrôlée. Le réveil survient brutalement 5 heures après l'ingestion mais l'enfant reste confus et agité jusqu'à la 9^{ème} heure après l'ingestion. [14] (il est à noter que ce produit « conseil » n'est plus commercialisé depuis de nombreuses années).

Un enfant de 9 mois a sucé un tampon imbibé de dissolvant à base de GBL. Quinze minutes plus tard, il a vomi puis rapidement sombré dans un coma profond (Glasgow 3) avec bradycardie, hypotension artérielle et myosis. Moins de 8 heures après l'ingestion, sa conscience était de nouveau normale. [15]

Une femme de 21 ans a ingéré 90 mL de « Revivart® » et de l'alcool ; lors de sa prise en charge, elle était comateuse (Glasgow 6), hypothermique, bradycarde (46/min), en myosis, son alcoolémie était de 0,59 g/L ; elle avait récupéré complètement 3 heures plus tard. [16]

Un homme de 50 ans ingère successivement la valeur d'une cuillère à café de « Blue Nitro » dans du whisky puis une heure plus tard la même quantité de « Blue Nitro » dans du jus d'orange et enfin encore une heure plus tard l'équivalent de 60 mL de «Blue Nitro ». Il présente par la suite un coma avec bradypnée pour lesquels il est intubé et ventilé (FiO₂ 100%). Le screening toxicologique des urines est positif pour le cannabis. En quelques heures, il récupère une conscience normale et peut être extubé. [17]

De nombreux cas sont rapportés aux USA par le CDC notamment avec l'ingestion de « Revivart® » (tableau n°13)

¹ <http://www.micromedex.com/products/poisindex/>

Tableau 13. Cinq cas d'intoxication par le Revivartant. [18]

Sexe, âge	Agents	Dose	Symptômes
Homme, 24 ans	Revivartant®	80 à 105 mg de GBL/kg de poids corporel	Vomissements, convulsions, coma (Glasgow 7), bradycardie à 45/min, hypothermie à 34,9°C
Femme, 46 ans	Revivartant® + alcool	70 mg de GBL/kg	Convulsions, coma, myosis ; bradycardie à 54/min, hypothermie à 35,6°C (alcoolémie 1,1 g/L)
Homme, 31 ans	Revivartant® + 4 bières et vin	26 mg de GBL/kg	Coma puis confusion, tremblements, agitation, hypothermie à 35,1°C
Hommes, 24 et 26 ans	Revivartant® + alcool	240 à 340 mg de GBL/kg	Somnolence, confusion, incontinence anale (H. 24 ans) Récupération en 2 heures mais amnésie des faits
Femmes, 19 et 22 ans	Revivartant® + alcool (F. 19 ans)	-	Vomissements, confusion, troubles de conscience ; agitation (F. 22 ans). récupération en 4 heures

Un premier cas potentiellement mortel est rapporté en Angleterre dès 2001 après ingestion de « Furamax Revitaliser » fortement dosé à 8 g de GBL/100 mL. [19]

Séries rétrospectives françaises

Une série publiée en 2009 rapportait une étude rétrospective depuis 1992 des cas d'abus notifiés au CAPTV de Marseille. Cette étude montrait, qu'hormis un cas en 2001, 8 cas dont 3 graves sont survenus ces dernières années (2 en 2007, 4 en 2008 et 2 au cours du seul premier trimestre 2009) ainsi que l'émergence, dans le sud de la France, de l'usage de ce produit, facile d'accès, à des fins récréatives. [9]

Une série présentée au 48^{ème} congrès de la Société de Toxicologie Clinique en mai 2010 portait sur les cas notifiés au CAPTV de Paris sur la période 1995-2009 et au CEIP-A de Paris entre 2004 et 2009. Cinquante cas étaient analysés ; parmi les 34 expositions accidentelles chez l'enfant, 3 avaient présenté des troubles de conscience suite à l'ingestion de dissolvant à ongles fortement dosé en GBL (71%). Douze cas d'usage récréatif étaient analysés : tous étaient des hommes, avec une symptomatologie sévère (coma) pour 50% d'entre eux et un décès. [20]

Etudes de séries internationales

Une étude suisse analysait 141 cas d'exposition au GHB et à la GBL colligés entre 1995 et 2003 par le centre antipoison Suisse de Zurich [11]. Cette étude montrait la forte progression des appels concernant le GHB entre 1995 et 2000, puis la chute du nombre de cas d'exposition au GHB à partir de 2001 à 2003 et le remplacement du GHB (devenu illicite) par la GBL avec une augmentation parallèle du nombre total des addictions GHB/GBL. Sur les 141 dossiers, 7 concernaient un syndrome de sevrage [7 ; 21] chez des usagers chroniques. Ces 7 patients présentaient un tableau clinique comprenant une tachycardie, une poussée hypertensive, des tremblements, de l'agitation et une anxiété, des hallucinations et une insomnie qui ont persisté plusieurs jours dans certains cas. Les auteurs rappelaient l'importante morbidité de cette addiction comparable à celle rapportée dans une étude menée en Espagne. [22]

En Allemagne, un 1^{er} décès après ingestion de GBL a été rapporté chez un jeune toxicomane qui fréquentait les forums internet sur les drogues. Il semble qu'il s'agisse d'une erreur de préparation et de dosage qui soit à l'origine de son décès. [23]

7. Discussion et recommandations

En France, la GBL est utilisée dans l'industrie comme solvant de peintures époxydiques ou de vernis à ongles mais aussi pour dissoudre les colles cyanoacrylates. Ses propriétés solvantes sont aussi utilisées comme nettoyant décapant des jantes de voiture. Ce liquide incolore et d'odeur agréable est un précurseur du gamma hydroxybutyrate (GHB), substance classée parmi les stupéfiants.

Depuis plusieurs années, la surveillance épidémiologique des toxicomanies a mis en évidence une augmentation importante de la consommation de la GBL dans les milieux festifs notamment en remplacement du GHB classé comme stupéfiants dans de nombreux pays [11 ; 24]. La remontée de cas de détournement d'usage d'un produit à base de GBL a incité l'Afssaps à solliciter le CCTV pour évaluer l'étendue de ce mésusage.

L'interrogation réalisée auprès des CAPTV, entre 2005 et 2009, a permis de recenser 142 cas d'exposition à un produit contenant de la GBL dont 30 cas d'exposition volontaire dans un usage récréatif ou d'addiction. Les manifestations rapportées, majoritairement liées aux propriétés pharmacologiques de la GBL, associent principalement troubles digestifs, hypotension, bradycardie, hypotonie, convulsions et troubles de conscience allant jusqu'au coma, voire au décès. Les cas sévères sont tous consécutifs à une prise volontaire. Les expositions accidentelles, quand elles sont symptomatiques, restent bénignes (simples troubles digestifs passagers). La littérature (avant 2000) était riche en cas cliniques graves survenus chez des enfants au décours d'ingestion accidentelle de produits cosmétiques, notamment les dissolvants pour vernis à ongles. La diminution des concentrations en GBL voire sa disparition dans les formulations de ces produits cosmétiques a permis la quasi disparition des cas d'ingestion accidentelle symptomatique survenant chez l'enfant.

Quand elle est ingérée volontairement, la GBL est absorbée par voie orale après dilution dans de l'eau aromatisée ou une boisson alcoolisée. La marge entre la quantité qui va entraîner les effets recherchés et celle qui peut causer un coma est très étroite et dépendante de la concentration du produit utilisé ; pour les plus « purs », contenant près de 100% de GBL, elle se situe entre 1 et 2 mL.

Cette addiction peut sembler peu fréquente en France (3 à 4 par an entre 2005 et 2007) par rapport à ce qui est rapporté en Angleterre et en Suède. Cependant plusieurs points sont à relever :

- l'augmentation du nombre de cas en 2008 et en 2009 (multiplié par un facteur de 3 à 4) ;
- le nombre de cas recensés dans le sud de la France significativement plus élevé que dans le reste du territoire national ;
- les caractéristiques de la population impliquée par cet usage (population jeune) et dont la distribution par sexe apparaît liée aux circonstances (toxicomanie essentiellement masculine) ;
- la proportion élevée des expositions symptomatiques (97% des addictions), en comparaison des expositions symptomatiques tous agents toxiques confondus recensées dans le système d'information des CAPTV, comme c'est généralement le cas lors d'intoxications volontaires à des fins de toxicomanie ;
- la gravité potentielle de ces expositions volontaires : huit cas ont été considérés comme graves (27% des « addictions ») avec notamment un cas léthal. La GBL après ingestion volontaire induit des intoxications nécessitant une admission en service de soins intensifs ou de réanimation du fait du risque de coma profond et des troubles respiratoires ;
- la précision de la provenance des produits et de leur lieu d'achat dans certains cas : l'achat sur internet est mentionné dans 7 dossiers seulement des CAP et 6 des CEIP (avec un seul cas commun), mais est certainement sous estimé (car non demandé systématiquement) si l'on en croit les recommandations lues sur les forums spécialisés sur internet où il est écrit « *Le GBL à consommer ne s'achète que sur le net, sur des sites réputés.* » ou encore « *Il y a des règles strictes mais simples à respecter avec le GBL si on veut rester en vie. Acheter sur le net sur un site réputé, diluer correctement, trouver sa dose précise et ne plus en bouger.* ». La question de la vente, uniquement sur internet est d'importance. Tous ces sites sont hébergés à l'étranger, ne vendent que par correspondance. Ils se présentent comme des sites de vente de produits d'entretien automobile. Cependant, la GBL est souvent le seul produit accessible à la commande, parfois le 1,4-DB est également proposé. Leur publicité repose pour l'essentiel sur la concentration (quasi pure, proche du 100%) du solvant. Or, ni les grandes surfaces spécialisées de vente au public ni les quelques concessionnaires de marques automobiles contactés ne commercialisent de produits nettoyant pour jantes à base de GBL et certainement pas à des

concentrations avoisinant les 100%, même pour leur propre usage professionnel. Ces sites de ventes *via* internet ressemblent fortement à des vitrines cachées de vente exclusive de GBL et sans aucun lien visible avec l'industrie automobile. Les adresses de ces sites sont par ailleurs référencées sur des forums où la GBL fait partie des discussions (usage détourné, effets ressentis et risques en cas de surdosage, ...)

- dans la mesure où le produit est en vente libre, on ne dispose d'aucune indication fiable quant à l'importance de sa consommation détournée réelle. Le produit est accessible, bon marché et apprécié semble-t-il des usagers (impression de convivialité ressentie) ;
- l'usage de la GBL peut induire une réelle dépendance (8% des appels aux CAP) avec un risque de syndrome de sevrage sévère ; [25]
- en ce qui concerne les appels auprès des CAP, les cas d'exposition sont très largement sous estimés car les CAP n'ont été contactés que dans le cadre de la prise en charge de patients exposés et présentant une symptomatologie inquiétante ou méconnue du médecin urgentiste ;
- la recherche des cas s'est faite à partir de l'entrée GBL. Or, comme le montrent plusieurs publications, les usagers interrogés pensent consommer du GHB alors que c'est de la GBL qui leur est fournie. Ainsi, dans une étude anglaise portant sur 158 patients, 95% pensaient consommer du GHB et 5% de la GBL. Dans cette même série, sur 225 prélèvements de produit saisi, la GBL était retrouvée dans 62,2 % des produits. [26] La GBL n'étant pas dosable dans le sang, ni dans les urines du fait d'une métabolisation très rapide, il n'est pas possible de connaître ce qu'ont réellement consommé les patients (à moins de pouvoir faire une analyse sur un échantillon du produit ingéré).

En réponse à ce problème émergent, certains pays européens (Italie, Lettonie et Suède) ont déjà opté pour la mise sous surveillance des GBL et 1,4 BD, précurseurs du GHB. [27,28] Au Royaume Uni, la GBL est classée « drogue » de catégorie « C » depuis le 23 décembre 2009. La possession de GBL est punissable de 2 ans d'emprisonnement alors que la revente l'est d'une peine allant jusqu'à 14 ans. En Suède, la GBL est classée comme substance dangereuse et bénéficie d'une surveillance rapprochée. En Australie, l'importation sans autorisation de la GBL est illégale pour le grand public. Aux Etats-Unis, dès le 18 février 2000, le Président Clinton avait signé une loi (Public Law 106-172 HR 2130) où les GHB et GBL étaient inscrits en tant que drogue. La possession, la fabrication et la vente de GHB et de ses précurseurs devenaient un délit. [29]

Si la proposition d'interdire la vente au public de la GBL en tant que matière première ou dans de gros conditionnements pourrait paraître judicieuse, son efficacité pourrait être illusoire. En effet, les sites de vente sont hébergés à l'étranger et de plus, il paraît vraisemblable (cf. retour d'expérience sur les mesures prises dans le cadre des poppers) que les usagers puissent se tourner vers un autre précurseur du GHB, encore plus toxique. (gamma-hydroxyvalérate, gamma-valérolactone, gamma-crotonolactone) ou un précurseur de la GBL (tétrahydrofurane ou THF).

Cependant, il n'y a pas de réel intérêt d'utiliser la GBL comme nettoyant pour jantes de voiture et elle n'est pas reconnue commercialement pour cet usage. D'autres produits très efficaces sont en effet commercialisés et faciles d'accès à la vente (grandes surfaces commerciales, concessionnaires automobiles) sans devoir passer par internet pour réaliser des commandes à l'étranger.

La seule utilisation de la GBL qui pourrait être éventuellement revendiquée pour le public (non toxicomane) est comme solvant pour colle cyanoacrylate ; ces « détach'colles » sont actuellement commercialisés dans de très petits conditionnements. Certains ont substitué la GBL par du cyanoacétate d'éthyle dans leur formulation.

Recommandations

L'interdiction totale ne paraît pas une solution à recommander même si elle se limitait à l'accès du public aux préparations à usage professionnel contenant plus de 10% de GBL dans leur formulation.

Pour tenter de réduire les expositions accidentelles à la GBL, une réduction des concentrations comme de la taille des conditionnements, l'adjonction d'un amérissant et d'un bouchon de sécurité paraissent préférables à l'interdiction pure et simple de vente au public.

Par ailleurs, la mesure la plus efficace pour prévenir les intoxications graves liées à l'utilisation de la GBL à des fins récréatives est l'information des consommateurs ; il conviendrait de diffuser un support d'information sur les effets de la GBL qui peut conduire à des intoxications graves, même à des faibles doses. Le public visé est assez ciblé: ces supports seraient à distribuer sur les lieux de consommation et sur les sites internet de vente et/ou de prosélytisme. Certaines associations distribuent déjà des messages écrits simples mais explicites sur les risques liés à la consommation de certains produits le GHB/GBL à l'entrée de festivals musicaux. Compte-tenu de l'augmentation des cas d'expositions volontaires depuis 2005, et particulièrement depuis 2008, ces mesures d'information sont à renforcer.

Le recours à la procédure de restriction REACH (*Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals*) pourrait être proposé pour encadrer la circulation de la GBL dans l'Union Européenne.

Enfin, compte tenu d'une problématique transfrontalière identifiée dans ce rapport, il paraîtrait judicieux que ces informations soient partagées avec les correspondants européens propres à son domaine d'intervention.

Enfin, un suivi des cas d'intoxications permettra de mesurer l'impact des mesures de gestion qui pourront être prises.

Bibliographie

1. Cadet-Tairou A, Gandihon M, Toufik A, Evrard I. Huitième rapport national du dispositif TREND. 2008, 58.
2. Karila L, Novarin J, Megarbane B, Cottencin O, Dally S, Lowenstein W, Reynaud M. Acide gamma-hydroxy-butyrique (GHB): plus qu'un agent de soumission chimique, une véritable source d'addiction. *Press. Med.* 2009; 38: 1526-1538
3. United States National Toxicology Program; Toxicology and Carcinogenesis studies of Gamma butyrolactone in F344/N rats and B6C3F Mice (gavage studies). NTP TR n°406, 1992.
4. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, IARC, vol 71, part 2, p 367-382.
5. Kronevi, Holmberg, Arvidsson. Teratogenicity test of gamma-butyrolactone in the Sprague-Dawley rat. *Pharmacol. Toxicol.* 62, 57-58
6. N Bonnard, MT Brondeau, D Jargot, F Pilliere, JC Protois. Fiche toxicologique n°247, gamma-butyrolactone. INRS Ed 2003 : 101-105.
7. Schneir AB, Ly BT, Clark RF. A case of withdrawal from the GHB precursors gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *J Emerg Med.* 2001; 21 (1):31-33.
8. Koesters SC, Rogers PD, Rajasingham CR. MDMA ("ecstasy") and other "club drugs". The new epidemic. *Pediatr Clin N Am.* 2002 (49): 415-433.
9. Spadari M, Glaizal M, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, Arditti J. Une nouvelle « drogue » : le gammabutyrolactone (GBL). *Presse Med.* 2009, 38 : 1690-1693
10. Goodwin AK, Brown PR, Jansen EEW, Jacobs C, Gibson KM, Weerts EM. Behavioral effects and pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyrate (GHB) precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD) in baboons. *Psychopharmacology.* 2009; 204: 465-476. Ingels M, Rangan C, Bellezzo J, Clark RF. Coma and respiratory depression following the ingestion of GHB and its precursors: three cases. *J Emerg Med.* 2000, 19(1): 47-50.
11. Liechti M, Kupferschmidt H. γ -hydroxybutyrate (GHB) and γ -butyrolactone (GBL): analysis of overdose cases reported to the Swiss Toxicological Information Centre. *Swiss Med Wkly.* 2004; 134: 534-537.
12. Liechti ME, Kuntz I, Greminger P, Speich R, Kupferschmidt H. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug alcohol dependence.* 2006. 81: 323-326.
13. Higgins TF and Borron SW. J. Coma and respiratory arrest after exposure to butyrolactone. *Emerg Med.* 1996, 14(4):435-437.
14. Rambourg-Schepens MO, Buffet M, Durak C, Mathieu-Nolf M. Gamma butyrolactone poisoning and its similarities to gamma hydroxybutyric acid: two case reports. *Vet Hum Toxicol.* 1997. 39(4): 234-235.
15. Savage T, Khan A, Loftus BG. Acetone free nail polish remover pads: toxicity in a 9-month old. *Arch Dis Child.* 2007, 92 : 371-375
16. Viswanathan S, Chen C, Kolecki P. Revivabant (gamma-butyrolactone) poisoning. *Am J Emerg Med.* 2000; 18(3):358-359.
17. Ingels M, Rangan C, Bellezzo J, Clark RF. Coma and respiratory depression following the ingestion of GHB and its precursors: three cases. *J Emerg Med.* 2000, 19(1): 47-50.

18. No authors. From the Centers for Disease Control and Prevention. Adverse events associated with ingestion of gamma-butyrolactone--Minnesota, New Mexico, and Texas, 1998-1999. *JAMA* 1999, 281 :979-980.
19. Dupont P et Thornton J. Near-fatal gamma-butyrolactone intoxication--first report in the UK. *Hum Exp Toxicol* 2001, 20:19-22.
20. Chataigner D. Exposition à la gamma butyrolactone : revue de cas du CAPTV et du CEIP de Paris. 2010. 48^{ème} congrès de la société de toxicologie clinique. Marseille (présentation orale)
21. Dyer JE, Roth B, Hyma BA. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med*. 2001; 37: 147-53.
22. Miro O, Nogue S, Espinosa G, To-Figueras J, Sanchez M. Trends in illicit drug emergencies the emerging role of gamma-hydroxybutyrate. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40: 129-135.
23. 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.
24. Manus JM. Détournement du GBL : de l'industrie à la toxicomanie. *Revue Francophone des laboratoires*. 2010, 420 : 97
25. Wojtowicz JM, Yarema MC, Wax PM. Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *CJEM*. 200; 10(1):69-74.
26. Wood DM, Warren-Gash C, Ashraf T, Greene SL, Shather Z, Trivedy C, Clarke S, Ramsey J, Holt DW and Dargan PI. Medical and legal confusion surrounding gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4BD). *QJM*. 2008 Jan;101(1):23-9.
27. OEDT. Rapport annuel : état du phénomène de la drogue en Europe. 2008. 106 p.
28. Knudsen K, Greter J, Verdicchio M, Cederquist T. GHB, GBL and butanediol poisoning: a serious problem in Western Sweden. *Lakartidningen* 2005. 102 (45): 3294-3296
29. Arneson AH, Goetze J. Dietary supplement or dangerous drug? Two case reports of γ -butyrolactone toxicity. *J Emerg Nursing*. 2000; 26(5):425-429.
30. Zvosec DL, Smith SW, Porrata T, Quinn Strobl A, Dyer JE. Case series of gammahydroxybutyrate associated deaths: lethal toxicity and trauma. *Am J Emerg Med*. 2010. Article in press
31. Lapostolle F, Flesch F. Distinctive features of illicit drugs. *Reanim*. 2006. 15 : 412-417
32. Palmer RB. Gamma-Butyrolactone and 1,4-Butanediol. Abused analogues of gamma-Hydroxybutyrate. *Toxicol Rev*. 2004. 23: 21-31.
33. EMCDDA thematic papers. GHB and its precursor GBL: an emerging trend case study. Lisbon, 2008; 32 pages

Annexe 1. Saisine de l'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 de Secrétariat du Comité de
coordination de toxicovigilance
12 rue du Val d'Osne
94415 St Maurice Cedex France

Monsieur le Président du Comité de
Coordination de Toxicovigilance

**Objet : Evaluation de la toxicité de la Gammabutyrolactone (GBL)
Saisine des Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAPTV)**

Monsieur,

La gamma butyrolactone (GBL) est un produit chimique très utilisé en industrie comme solvant ou modificateur de viscosité. Elle intervient dans de nombreux procédés de fabrication (produits phytosanitaires, textiles, composants électroniques, etc) : elle n'est alors pas présente dans le produit fini. Elle entre également dans la composition des produits manufacturés tels que des agents nettoyants, des peintures, des dissolvants, des produits cosmétiques, etc.

La GBL est un précurseur chimique du GHB (gamma-hydroxybutyrate), connu sous le nom de « drogue du viol ». Elle est également métabolisée directement en GHB par l'organisme. Le GHB, utilisé initialement aux Etats-Unis dans les années 80 dans un but nutritionnel, anabolisant ou récréatif, figure depuis 2001 au tableau IV de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes. En France, le signalement de cas d'abus et de dépendance ainsi que la multiplication de l'utilisation du GHB à des fins criminelles a abouti à son classement sur la liste des stupéfiants dès 1999.

Depuis la mise sous contrôle du GHB tant en France qu'au niveau international, le nombre des intoxications avec la GBL tend à augmenter aux Etats Unis et en Europe. Les effets recherchés lors de la consommation de ce produit sont les mêmes que pour le GHB (euphorie, empathie, désinhibition, augmentation de la libido) et son utilisation se fait dans les mêmes contextes (récréatif -essentiellement dans le milieu homosexuel- ou criminel)¹. En France, le GBL serait majoritairement acheté sur des sites Internet proposant à la vente des solutions nettoyantes contenant 99,99% de GBL. L'approvisionnement se ferait également auprès de l'industrie par le biais de petites filières de détournement².

Depuis 2006, le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance) a reçu 16 signalements d'abus de GBL dont 3 en 2006, 2 en 2007 et 11 en 2008 et début 2009. Des récents cas d'intoxications graves survenues chez des jeunes en boîte de nuit dans l'Hérault en février et avril dernier ont fait l'objet d'une médiatisation importante.

La consommation de GBL a entraîné une agitation dans 13 cas, des troubles de la conscience voire un coma pour 15 personnes et une prise en charge par les services d'urgences médicales pour 16 personnes. Il est à

¹ *GHB and its precursor GBL : an emerging trend case study*, European Monitoring Centre for Drugs and drugs Addiction, March 2008, 32p.

Selon diverses études européennes recensées dans ce rapport, la prévalence d'usage au moins une fois dans la vie de GHB ou de GBL en milieu récréatif s'échelonne entre 3% et 19% des sujets interrogés suivant les pays. L'usage de ces produits se fait le plus souvent dans le cadre d'une polyconsommation (cannabis, alcool et ecstasy le plus souvent) mais des utilisations récréatives exclusives de GHB ou GBL notamment en Angleterre ont été observées.

A côté de l'utilisation récréative et criminelle de ces produits, des cas d'utilisation « auto-thérapeutiques » ont été observés chez certains individus (induction de sommeil voire produit de substitution chez des usagers problématiques de drogues)

² Cadet Tairou and al, *Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006*, Huitième rapport national du dispositif TREND, Saint Denis, OFDT, 2008, 189p.

noter que ce bilan ne tient pas compte des signalements liés à la consommation de GHB qui pourrait en réalité être du GBL. En effet, la GBL peut être également vendue comme étant du GHB.

L'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT) a observé une progression de l'usage volontaire de GHB/GBL dans les milieux festifs homosexuels et, en parallèle, une augmentation des malaises et comas. La gravité de ceux-ci semblant sous estimée par l'entourage présent, ils ne donnent alors pas lieu à une demande de prise en charge médicalisée. Ce phénomène, plus particulièrement décrit à Paris, Marseille et Toulouse, pourrait s'étendre à d'autres villes et au milieu festif hétérosexuel, comme les intoxications récentes survenues dans l'Hérault peuvent le laisser penser.

Face à l'accroissement des cas d'intoxication graves signalés avec le GBL, l'Afssaps, la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) examine les mesures qui pourraient être mises en œuvre pour restreindre l'accès du grand public à ce produit.

Un bilan de l'ensemble des données disponibles sur les conséquences sanitaires de la consommation de la GBL sera présenté lors de la réunion du Comité technique des CEIP-Addictovigilance qui se tiendra le 24 septembre 2009. Dans ce contexte, je vous serais reconnaissant de bien vouloir me communiquer les cas d'intoxications par la GBL, recueillis par le réseau des CAP-TV depuis 2005. Je souhaiterais notamment disposer de l'évolution du nombre de cas par année depuis cette date, du profil des personnes intoxiquées, du type d'intoxications et de leur gravité, des signes cliniques rapportés, de l'évolution des cas, du nom des produits consommés, de leur concentration, des quantités consommées ayant conduit au surdosage, de leur mode d'obtention et du contexte d'utilisation.

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 surveillance du risque
et de l'information sur le médicament



Le Dr Anne CASTOT

Annexe 2. Systèmes d'information des 10 CAPTV : date de disponibilités des données

Sicap : 9 CAPTV, alimentant la BNCI

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 – aujourd'hui
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

Ciguë : 1 CAPTV, alimentant son propre système

Le système d'information du CAPTV de Lille fonctionne depuis 1988.

Les systèmes Sicap et Ciguë sont amenés à fusionner.