



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes
Unité Addictovigilance

ADDENDUM
au compte rendu de la Commission nationale
des stupéfiants et des psychotropes du 18 février 2010
adopté le 29 avril 2010

**ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS
ET DE DÉPENDANCE DE SALVIA DIVINORUM**

Depuis 2004, le réseau des CEIP (Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance) exerce une surveillance continue de l'abus et de la dépendance liés à la consommation de *Salvia divinorum*. Une recrudescence de son utilisation a ainsi été récemment mise en évidence. Le CEIP de Paris présente les résultats de l'étude du potentiel d'abus et de dépendance de *Salvia divinorum* qui a été complétée par les intoxications notifiées au réseau de toxicovigilance depuis 2003.

1. Identification de la substance

Salvia divinorum (sauge divinatoire) est une plante vivace herbacée per-annuelle de la variété des sauges, appartenant à la famille des Lamiacées. Elle pousse à des températures allant de 15 à 27°C, dans les régions humides exposées à des lumières indirectes modérées, notamment dans la province d'Oaxaca au Mexique.

Ses effets hallucinogènes et psychédéliques sont connus depuis des siècles par la tribu des indiens Mazatèques qui l'utilisaient lors de rites religieux ou de cérémonies de guérison.

Salvia divinorum est aussi appelée Salvia, Salvinorin, yerba de Maria, Ska Pastora, Ska Maria Pastora, Shepherdess's Herb, SaDi, Sally-D.

2. Chimie

De nombreux composés ont été isolés de la *Salvia divinorum* dont :

- La **salvinorine A**, ayant une structure distincte des hallucinogènes naturels tels que la N-N diméthyltryptamine, la psilocine et la mescaline ou synthétiques tels que le LSD, ou la kétamine ;
- La **salvinorine B** que l'on suppose être un métabolite de la salvinorine A expliquant, en partie, la durée limitée des effets de la *Salvia* ;
- La **salvinicine A** qui semble être un agoniste partiel de récepteurs kappa-opioïdes ;
- La **salvinicine B** qui exerce plutôt une activité antagoniste des récepteurs mu-opioïdes.

Par ailleurs, plusieurs dizaines de dérivés des salvinorines ont été synthétisées, essentiellement à partir de la salvinorine A et de la salvinorine B.

3. Pharmacologie

Les propriétés psychoactives de la *Salvia divinorum* sont liées aux propriétés pharmacologiques de la salvinorine A, sa principale substance active.

La salvinorine A est un agoniste puissant des récepteurs opioïdes κ . Elle possède la même activité qu'un neurotransmetteur endogène, la dynorphine A. Elle n'a pas d'affinité pour les récepteurs humains clonés μ et δ , ni pour de nombreux autres récepteurs, notamment le récepteur 5-HT_{2A}. Cette sélectivité distingue la salvinorine A du LSD¹.

La puissance de l'effet hallucinogène de la salvinorine A est estimée équivalente à celle de la mescaline (Valdes, 1994).

Les effets de la *Salvia divinorum* sont similaires à ceux des agonistes κ synthétiques : sédation, dysphorie, analgésie et autres effets psychotropes.

Chez la Souris, la salvinorine A exerce un effet sédatif puissant et une incoordination motrice de courte durée. Elle entraîne une diminution dose-dépendante de la concentration de dopamine dans le noyau caudé et le putamen. Chez le Rat, une faible dose augmente la concentration de dopamine dans le noyau accumbens.

Les effets comportementaux observés chez le Poisson zebrafish sont une stimulation après administration de faibles doses et une dépression avec des fortes doses. Ces effets sont bloqués par le rimonabant, suggérant une action de la salvinorine A sur les récepteurs cannabinoïdes CB 1.

Chez le Singe, la stimulation des récepteurs opioïdes κ s'accompagne de la sécrétion dose -et temps-dépendante de prolactine.

¹ LSD = Lysergesäurediethylamid

4. Pharmacocinétique

□ Méthodes d'utilisation et absorption

Salvia divinorum est consommée en infusion, sous forme d'extrait ou fumée.

□ Délai et durée d'action

Le délai et la durée d'action sont variables selon les modes d'administration.

□ Doses actives

Les doses actives sont variables selon les voies d'administration.

□ Elimination

L'élimination est assurée par les voies urinaire et biliaire.

5. Etudes toxicologiques et effets indésirables chez l'Homme

1) Chez l'Animal

□ Toxicité aiguë

La Dose Létale 50 (DL 50) est inconnue. Chez la Souris, une dose de 1g/kg de Salvinorine A en intra-péritonéal n'entraîne ni mortalité, ni problème apparent (aucune autopsie n'a été réalisée).

□ Toxicité sub-aiguë

Après administration de 400 à 6400 µg/kg de Salvinorine A à des souris pendant 14 jours, aucune lésion histologique du foie, de la rate, du cerveau ou de la moelle épinière n'a été observée.

Chez le Rat, l'administration de 1600 µg/kg de Salvinorine A ne perturbe pas l'électrocardiogramme, ni la température, ni l'activité du système nerveux sympathique.

2) Chez l'Homme

Les effets décrits dans la littérature sont une hypersalivation, une difficulté d'élocution, des bouffées de chaleur, des troubles de la coordination, des troubles confusionnels, une désorientation, des vertiges, une anxiété, un état paranoïde, des trémulations musculaires, une tachycardie.

6. Potentiel de dépendance

1) Chez l'Animal

Des études de discrimination ont été réalisées : chez le Singe Rhésus et le Rat entraînés à discriminer un agoniste des récepteurs κ , l'U69593, la Salvinorine A entraîne une généralisation avec cet agoniste. La kétamine n'entraîne pas de généralisation. De plus, chez les singes entraînés à discriminer la Salvinorine A et sérum physiologique, il y a généralisation pour les agonistes des récepteurs κ mais non pour les agonistes des récepteurs μ et δ , ni pour la psilocibine ni la kétamine. Les effets sont également bloqués par les antagonistes des récepteurs κ et des récepteurs de la sérotonine 5HT₂.

Une seule étude d'auto-administration a été conduite. Elle montre une auto-administration par voie intra-cérébro-ventriculaire de Salvinorine A chez le Rat à des doses variant de 0,1 à 0,5 µg/injection. Les doses plus élevées sont aversives.

Les études de préférence de place conditionnée (PPC) montrent une PPC à faibles doses et une aversion à fortes doses.

Il n'existe pas de données sur le sevrage.

2) Chez l'Homme

Les effets recherchés sont des effets psychiques notamment des hallucinations et des effets psychédéliques qui évoluent graduellement en fonction de la dose et de la susceptibilité individuelle.

Dans une étude réalisée auprès de 500 usagers à l'aide d'un questionnaire accessible sur Internet, 80,6 % des usagers pensent probablement ou sûrement consommer à nouveau *Salvia divinorum* ; 0,6

% se sentent dépendants de la *Salvia divinorum* ; 1,2 % décrivent un puissant « craving² » et 0,4 % présentent 3 critères du DSM-IV. (Bagott MJ et al, 2004)

Dans une autre étude menée auprès de 32 usagers récréatifs de *Salvia divinorum* et d'autres substances psychédéliques, d'après l'évaluation des effets réalisée avec l'échelle ARCI (Association Research Center Inventory), *Salvia divinorum* aurait un profil rappelant celui de la pentazocine qui est un agoniste des récepteurs opiacés κ et un antagoniste des récepteurs μ (Gonzales D et al, 2006).

7. Données épidémiologiques concernant l'usage et l'abus de *Salvia divinorum*

1) Revue de la littérature

Des « case reports » et des séries de cas d'usage de substances hallucinogènes incluant notamment la *Salvia divinorum* sont publiés depuis 2004 dont 4 en 2008.

Ainsi, le SAMHSA (Substance Abuse & Mental Health Services Administration) a publié en février 2008 les résultats d'une enquête nationale réalisée aux Etats-Unis en 2006 sur la consommation des substances hallucinogènes. Cette enquête estime que 1,8 million de personnes âgées de plus de 12 ans ont consommé au moins une fois dans leur vie *Salvia divinorum*. Parmi ces sujets, 750 000 en avaient consommé dans l'année précédant l'étude. Les sujets jeunes âgés entre 18 et 25 ans sont les plus concernés.

Dans une autre étude réalisée entre l'automne 2006 et le printemps 2007, avec un auto-questionnaire auprès d'étudiants d'une université de Floride, 6,5% des sujets ayant répondu ont consommé la plante au moins une fois dans leur vie ; ils sont majoritairement de sexe masculin (65%). La plante est achetée en magasin dans 77% des cas, sur Internet dans 9,1% des cas. Un effet « high » est décrit par 81% des sujets (Khey et al, 2008).

Une étude de prévalence réalisée en Italie, auprès de 2015 jeunes dont l'âge moyen est de 25,1 ans, au cours d'événements festifs en 2004, rapporte que *Salvia divinorum* a été consommée au moins une fois durant l'année par 11% des sujets et au moins une fois dans la vie par 15% d'entre eux (Pavarin, 2006).

2) Données nationales

→ NOTS (Notifications spontanées)

Entre 2004 et 2009, 4 cas ont été notifiés aux CEIP :

- En 2004 : un cas de consommation occasionnelle de *Salvia divinorum* en infusion et en association avec de l'ecstasy et du cannabis, chez un homme de 24 ans ;
- En 2005 : un cas de bouffée délirante chez un homme de 16 ans qui consomme quotidiennement du cannabis, mensuellement des dérivés amphétaminiques et occasionnellement *Salvia divinorum* et des champignons hallucinogènes ;
- En 2006 : une hospitalisation d'un adolescent en raison d'une intoxication à la *Salvia divinorum* ;
- En 2007 : un cas de consommation de *Salvia divinorum* chez un homme de 30 ans ayant des antécédents de troubles bipolaires et qui, depuis son adolescence, expérimente et consomme diverses substances psychoactives, notamment des hallucinogènes (LSD, champignons, cactus, ayahuasca...). Les effets ressentis pour ce cas sont une sensation de dédoublement en se transformant en animal.

→ OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse).

Deux cas ont été notifiés aux CEIP dans le cadre de l'enquête OPPIDUM :

- En 2005, un cas rapporte la consommation occasionnelle depuis 4 ans de *Salvia divinorum* par un homme de 32 ans à la recherche d'un effet positif. La plante est obtenue par don. Le patient déclare également consommer les substances suivantes : cannabis, LSD, kétamine, ecstasy et buprénorphine.
- En 2008, un cas concerne un jeune homme de 21 ans, alcoolo-dépendant et consommateur d'autres substances psychoactives (héroïne, crack, cannabis, LSD, mescaline, champignons hallucinogènes, ecstasy, kétamine, benzodiazépines, neuroleptiques...). Le patient signale fumer de la *Salvia* de façon occasionnelle depuis 3 ans.

² Désir irrépressible de consommer la substance

→ DONNEES DES CAP-TV (Centres Antipoison et de toxicovigilance)

Quinze cas ont été enregistrés dans la base des CAP-TV depuis 2002 dont 1 cas en 2003, 1 en 2006, 3 en 2007, 8 en 2008 et 2 en 2009. Ils concernent une femme et sept hommes (information non précisée dans 6 cas). *Salvia divinorum* a été consommée en association avec d'autres substances psychoactives dans 5 cas. Les symptômes signalés sont essentiellement des troubles délirants, hallucinatoires et/ou anxieux.

→ TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues)

Le dispositif rapporte quelques rares signalements d'un usage expérimental ou régulier de la *Salvia divinorum*. Depuis 2000, l'usage de la plante est signalé soit en milieu étudiant soit chez des adultes à la recherche d'expérience mystique. Néanmoins, en 2005 on relève parmi les usagers de substances hallucinogènes 13 qui ont expérimenté la plante et en 2006, 30 autres sujets consommateurs réguliers de la plante.

→ SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances)

Cinq échantillons contenant *Salvia divinorum* ont été analysés entre 2001 et 2004.

8. Problèmes de santé publique relatifs au produit

En janvier 2006 aux Etats-Unis, un étudiant de 17 ans dépressif et consommant depuis quelques mois de la *Salvia divinorum* s'est suicidé par intoxication au monoxyde de carbone. Le rôle de la plante dans ce cas est controversé. Très médiatisé aux Etats-Unis, ce cas a conduit l'état du Delaware à classer au Tableau I du « Controlled Substances Act (CSA) », la plante et la salvinorine A.

9. Mesures de contrôle de la *Salvia divinorum* et/ou de la salvinorine A

En France, la plante et la salvinorine A ne sont soumises à aucun contrôle.

Sur le plan international, la détention et/ou la distribution de *Salvia divinorum* et son principe actif, la salvinorine A, sont progressivement réglementées depuis 2002.

□ Pays de l'Union Européenne

La possession et la vente de *Salvia divinorum* sont contrôlées en Belgique (depuis 2006), en Allemagne (depuis 2008) et en Lituanie (depuis 2008).

Le Danemark a classé la plante et la salvinorine A dans la catégorie B de la liste des substances contrôlées (équivalent à un classement comme stupéfiant) depuis 2003.

En Italie, *Salvia divinorum* et la salvinorine A sont inscrites sur la liste des stupéfiants depuis janvier 2005.

En Suède, la possession et la vente *Salvia divinorum* et la salvinorine A sont contrôlées depuis 2006.

En Espagne, la vente de *Salvia divinorum* est illégale depuis 2004.

Dans certains pays nordiques et d'Europe de l'Est, la *Salvia divinorum* est considérée comme une plante médicinale et ne peut être acquise que sur présentation d'une prescription médicale. C'est le cas en Finlande 2002 et en Norvège depuis 2002, en Islande et en Estonie depuis 2005.

□ Pays Hors Union Européenne

En Australie, le National Drugs and Poisons Schedule Committee (NDPSC) a classé, en juin 2002, *Salvia divinorum* et la salvinorine A au tableau 9 (substance à potentiel d'abus sans bénéfice thérapeutique). L'usage est autorisé dans la recherche, sur autorisation spéciale du ministère de la santé.

La possession et la vente de *Salvia divinorum* sont également contrôlées au Japon depuis 2007 et en Corée du Sud depuis 2005.

Aux Etats-Unis, certains Etats ont progressivement pris des mesures :

- classement de la plante et/ou de la salvinorine A au tableau I (substances à fort potentiel d'abus sans bénéfice thérapeutique) du Controlled Substances Act, par 10 états : Delaware, Floride, Illinois, Kansas, Mississippi, Missouri, Dakota du Nord, Oklahoma, Virginie et Ohio.
- vente interdite de la plante mais consommation légale pour les adultes en Californie et dans le Maine (possession interdite par les mineurs).
- interdiction de la consommation humaine en Louisiane et dans le Tennessee.

10. Usage thérapeutique et industriel

En France, aucun usage thérapeutique ni industriel de la *Salvia divinorum* n'est connu à ce jour.

11. Fabrication, trafic illicite et autres informations

Il existe de nombreux sites et forum sur internet concernant la *Salvia divinorum*, où l'on retrouve des publications et témoignages rapportant les effets de la plante ou décrivant diverses expérimentations.

Conclusion

Les données disponibles montrent une extension de l'usage de *Salvia divinorum* et de sa disponibilité, favorisée par Internet.

Les effets pharmacologiques de cette plante sont liés à l'action de la salvinorine A, agoniste puissant et sélectif des récepteurs kappa opioïdes à l'origine des effets hallucinogènes. La courte durée d'action de la salvinorine A favoriserait la consommation répétée de la plante pour vivre des expériences de voyages extracorporels ou rechercher des sensations de bien être.

On ne lui connaît pas de toxicité d'organes mais sa dangerosité est liée aux risques inhérents aux hallucinations qu'elle génère. Toutefois, des observations de troubles à type de tachycardie, vertige, trémulations musculaires ou frissons, hypoglycémie, bouffées de chaleur, mydriase et de bourdonnements d'oreilles sont rapportés.

Concernant le potentiel de dépendance de la salvinorine A, les études neurocomportementales réalisées sur des animaux montrent des résultats dépendants de la dose de salvinorine A. Les faibles doses induisent des réponses positives ainsi qu'une augmentation de la concentration de dopamine dans le noyau accumbens alors que les doses plus élevées provoquent une aversion et une diminution de la concentration de la dopamine.

En France, quelques observations de consommation de la *Salvia divinorum* ayant nécessité le plus souvent une surveillance médicale, ont été signalées aux réseaux d'addictovigilance et de toxicovigilance.

En raison de ses propriétés hallucinogènes, de nombreux pays ont pris des mesures de contrôle de la détention et/ou de la distribution de la plante et/ou de sa substance active, la salvinorine A.

Commentaires de la Commission

L'effet dose-dépendant aversif de la salvinorine A est typique des substances hallucinogènes. Les effets pharmacologiques de la *Salvia divinorum* et de sa substance active majeure, la salvinorine A, sont proches de ceux de la mescaline et du LSD qui sont classés stupéfiants en France et psychotropes au niveau international.

La réglementation de la *Salvia divinorum* semblant actuellement hétérogène au niveau international et européen, il serait intéressant d'obtenir des précisions auprès des différents Etats Membres de l'Union européenne sur le statut de la *Salvia divinorum* et de la salvinorine.

Avis de la Commission

Compte-tenu des données disponibles sur la toxicité et le potentiel d'abus et de dépendance de la *Salvia divinorum* et de sa substance active majeure, la salvinorine A, ainsi que des données épidémiologiques concernant l'usage de ces substances sur le territoire national, la Commission propose à l'unanimité des membres présents, l'inscription de la *Salvia divinorum* et de la salvinorine A sur la liste I des substances vénéneuses.

Elle souhaite également que des données complémentaires sur la réglementation dans les autres Etats de l'Union Européenne soient obtenues auprès de l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies.

Enfin, la Commission souhaite que la surveillance de l'utilisation de *Salvia divinorum*, de ses effets et des cas d'abus et de dépendance soit poursuivie. Le cas échéant, un renforcement des mesures de contrôle pourrait être proposé.

*Addendum : La ministre de la Santé et des Sports a classé la *Salvia divinorum* et la salvinorine A sur la liste I des substances vénéneuses, par arrêté du 2 août 2010 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant inscription sur les listes I et II des substances vénéneuses, publié au Journal officiel du 1^{er} octobre 2010.*