

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif aux usages détournés de gamma-butyrolactone et de 1,4-butanediol

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

Le 7 janvier 2010, la Direction Générale de la Santé (DGS) a demandé à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) de « faire le point sur les données toxicologiques de la gamma-butyrolactone (GBL) et [d']évaluer la possibilité d'interdire à l'échelle nationale la mise sur le marché du grand public des produits contenant de la GBL pure ou à une concentration dans les produits restant à définir.».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Compte tenu de l'apparition puis de l'augmentation depuis 2008 du nombre de cas graves d'intoxications liées à l'ingestion de GBL, la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP), qui siège à l'Afssaps¹, a examiné le 22 octobre 2009 la possibilité de recommander au ministre de la santé l'interdiction de vente au public.

Une réunion préparatoire de la Commission de l'Afssaps, regroupant l'ensemble des acteurs concernés, s'est tenue à l'initiative de la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et la Toxicomanie (MILDT) le 16 octobre 2009 dans le but de mutualiser les connaissances et compétences sur ce sujet.

L'Afsset a participé à cette réunion à la demande de la DGS afin d'apporter son expertise des outils disponibles dans le cadre réglementaire européen, en particulier les règlements REACH² et CLP³.

¹ La CNSP donne son avis au Directeur général de l'Afssaps sur le classement des stupéfiants ou psychotropes qui en tiendra compte pour prendre des mesures directement applicables ou le transmettra au ministre chargé de la santé pour suite à donner.

² Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

³ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le Règlement (CE) n° 1907/2006

Le 22 octobre 2009, la CNSP a émis un avis favorable, à l'unanimité moins un membre, à la recommandation d'interdiction de la vente au grand public de produits manufacturés pour lesquels la concentration maximale acceptable en GBL devait être déterminée par la suite par l'Afssaps en fonction des données toxicologiques et de l'inventaire des produits commercialisés (Compte-rendu de la 85^{ème} réunion de la CNSP du 22 octobre 2009. Adopté le 15 décembre 2009).

Suite à cette réunion, la DGS a formalisé sa demande à l'agence, par un courrier daté du 7 janvier 2010, pour « dans un premier temps, faire le point sur les données toxicologiques de la gamma-butyrolactone (GBL) [afin d'] évaluer si son niveau de classification peut être renforcé » puis, « dans un deuxième temps, [d'] évaluer la possibilité d'interdire à l'échelle nationale la mise sur le marché du grand public des produits contenant de la GBL pure ou à une concentration dans les produits restant à définir. La préparation d'un dossier de restriction selon la procédure du Règlement REACH pourrait être envisagée par la suite ».

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

La réponse à cette demande a été élaborée en lien avec le comité d'experts spécialisé (CES) « REACH » sur la base d'un rapport réalisé par l'unité REACH-CLP de la Direction des produits réglementés de l'Anses⁴. Ce rapport a été soumis à chaque étape à l'approbation du CES au cours de quatre réunions entre le 16 juin 2010 et le 1^{er} juin 2011.

Pour rédiger ce rapport, l'Anses s'est notamment appuyée sur l'expertise des organismes suivants :

- Le Groupe de Travail Toxicovigilance de l'Anses : Rapport gamma-butyrolactone (CCTV, 2010) : étude rétrospective des observations notifiées entre 2005 et 2009.
- L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) concernant les conséquences d'un classement de ces substances en tant que drogues ou psychotropes.
- La Mission Nationale de Contrôle des Précurseurs Chimiques (MNCPC) concernant les conséquences d'un classement de ces substances en tant que précurseur de drogues.
- La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) et la DG Entreprise (Commission Européenne) concernant les ventes sur internet.

D'autre part, une consultation des parties prenantes a été réalisée à travers l'envoi d'un questionnaire aux industriels membres du CEFIC BDO & Derivatives Sector Group de façon à collecter des informations sur les substances concernées par le présent avis.

En l'absence de précisions sur la forme du document demandé par la DGS, la réponse apportée a pris la forme d'un dossier au format européen (ECHA) dit « d'évaluation de la meilleure option de gestion du risque » (Best-RMO). Il s'agit d'un document informel réalisé dans le cadre des règlements REACH et CLP qui permet aux différents Etats membres de partager leur stratégie de réduction des risques identifiés avant de s'engager dans la réalisation de celle-ci, en tenant compte des différents commentaires des autres Etats membres. Le best-RMO a été établi non seulement pour la GBL mais aussi pour le 1,4-butanediol (1,4-BD ou BDO), qui est lui aussi mis en cause dans des cas d'intoxication car capable de se métaboliser en GHB après ingestion et qui représente donc le même risque que la GBL. Les best-RMO doivent être réalisés selon le format standard européen et comporter, en fonction de leur disponibilité, les informations suivantes :

⁴ L'Anses reprend, depuis le 1^{er} juillet 2010, les missions de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'Alimentation (Afssa) et de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset)

- Les éléments de contexte (général, réglementaire, évaluations nationales, européennes ou internationales, classification harmonisée),
- Une justification de la nécessité de la mise en œuvre de mesures de gestion du risque au niveau européen,
- Les informations disponibles (usages, volumes de production, substituts, statistiques liées aux mésusages, populations cibles, cas d'intoxication ou de décès reportés)
- L'identification des différentes options disponibles de gestion du risque dans le cadre du règlement REACH ou du règlement CLP ainsi qu'à partir des différents outils législatifs et réglementations sectorielles existantes en fonction des usages identifiés pour ces substances.
- Une évaluation qualitative de l'efficacité et des l'impact sanitaires et, si possible, socio-économiques des différentes options de gestion du risque mentionnées ci-dessus.

En fonction de l'analyse et de la comparaison de ces éléments, l'Etat membre conclut son best-RMO par la recommandation de mise en œuvre de la meilleure option ou combinaison d'options de gestion du risque au regard de son efficacité à gérer le(s) risque(s) identifié(s) et de sa proportionnalité.

En France, c'est l'Anses qui est en charge de réaliser ces travaux et de rédiger ce type de document en appui du ministère de l'Ecologie, du Développement durable, des Transports et du Logement, autorité compétente pour l'application du règlement REACH et du ministère Travail, de l'Emploi et de la Santé, autorité compétente pour l'application du règlement CLP qui prennent la décision de réaliser tout ou partie des recommandations de l'Anses.

3. CONCLUSIONS DU DOSSIER BEST- RMO

Depuis que l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) a été classé comme substance narcotique, l'usage récréatif de deux de ses précurseurs, la gamma-butyrolactone (GBL) et le 1,4- butanediol (1,4-BD), s'est fortement développé en Europe (OEDT, 2008 ; OFDT, 2009). Ceci a provoqué une augmentation significative du nombre de cas d'intoxication dans un grand nombre de pays européens mais aussi en Australie et aux Etats-Unis.

La capacité mondiale de production de GBL est d'environ 200 000 t/an et de 50 000 t/an en Europe (Afssaps, 2009, Home Office 2009b). Concernant le 1,4-BD, les capacités de productions sont de 1 900 000 t/an (monde) et de 500 000 t/an (Europe) (Home Office, 2009b). La GBL et le 1,4-BD sont très utilisés dans l'industrie, principalement en tant que solvants ou intermédiaires de synthèse dans la fabrication de polyuréthane, de médicaments, de produits phytosanitaires, de polymères... Il n'a pas été possible d'identifier des solutions de substitution pour les usages industriels.

Ces substances sont aussi vendues au grand public pour d'autres usages (dissolvants, nettoyeurs automobiles...), y compris à de fortes concentrations (au-delà de 99%). Cependant, certains usages revendiqués dans ce cadre sont mis en doute par les professionnels eux-mêmes ; par exemple, les solutions de GBL pure ne semblent pas être couramment utilisées comme nettoyant automobile.

La problématique

Dans la majorité des pays concernés, la consommation de GBL ou de 1,4-BD est peu répandue dans la population générale. Cependant, la prévalence de consommateurs atteint jusqu'à 19 à 20% dans certains milieux festifs. Les précurseurs de GHB sont peu onéreux et accessibles d'autant plus facilement (y compris sur internet en provenance d'Europe ou d'ailleurs) qu'ils ne font l'objet d'aucune mesure de contrôle: ce sont autant de facteurs qui concourent à leur succès y compris auprès des publics non-initiés.

Les effets produits par la GBL et le 1,4-BD sont identiques à ceux liés à l'absorption de GHB : vomissements, confusion, mouvements incontrôlés, inconscience, coma pouvant aller jusqu'au décès. L'ingestion de ces substances est d'autant plus dangereuse que la marge entre la dose ingérée « recommandée » et la dose potentiellement létale est faible et dépendante de facteurs extérieurs difficilement maîtrisable tels que les boissons alcoolisées et autres substances consommées de façon concomitante, la masse corporelle, l'état de forme physique du sujet etc.

L'objectif d'une mesure de gestion des risques serait de limiter les risques pour la santé humaine liés à l'ingestion de GBL et de 1,4-BD. Comme de nombreux pays européens sont concernés par ces usages détournés (Allemagne, Norvège, Finlande, Pays-Bas, Danemark, Espagne, Italie, Suède, Grande-Bretagne et France à minima), une action globale permettrait d'harmoniser la gestion de ce risque au sein de l'Union européenne.

Contexte réglementaire relatif à la GBL et au 1,4 BD

La GBL et le 1,4-BD sont dits 'non-scheduled drug precursors'. Ceci implique qu'en accord avec la réglementation européenne sur le contrôle et le suivi du commerce des précurseurs de drogue (Règlements CE No 273/2004 et CE No 111/2005), ces substances sont couvertes par le programme de suivi volontaire des précurseurs de drogue de l'Union européenne. Les producteurs et distributeurs de GBL ou de 1,4-BD au sein de l'Union Européenne sont donc dans l'obligation de signaler immédiatement aux autorités toute commande suspecte de ces substances.

La GBL et le 1,4-BD sont inclus sur la liste de suivi volontaire des substances chimiques non contrôlées de l'Union européenne. Ainsi, les autorités de chaque Etat-membre sont dans l'obligation de fournir aux industriels des informations et des guides d'utilisation de ces substances. Cependant, ceci n'impose aucune obligation légale aux industriels (FHI, 2005; Home Office, 2009).

La GBL et le 1,4-BD ne sont pas classés comme substances dangereuses, à l'annexe VI du Règlement CLP (Règlement CE No 1272/2008).

Aucune des deux substances ne fait l'objet d'une limitation d'usage ou d'une interdiction dans le cadre de la législation spécifique aux produits cosmétiques (Règlement CE No 1223/2009).

Options de gestion de risque envisagées

Plusieurs catégories de mesures de gestion ont été envisagées dans le cadre de ce travail, parmi lesquelles :

- La prise en charge par des réglementations spécifiques aux drogues ou précurseurs de drogues⁵ :
 - Classement en tant que précurseur de drogue.
 - Classement en tant que substance narcotique/psychotrope.

⁵ Il convient de rappeler que ces mesures avaient déjà fait l'objet de discussions par les services appropriés mais que l'exercice du best-RMO requiert une évaluation exhaustive des mesures existantes au niveau européen et remplissant les mêmes objectifs de protection de la santé humaine et de l'environnement que les règlements REACH et CLP.

- La prise en charge dans le cadre du Règlement CLP : classification harmonisée de la GBL et/ou du 1,4-BD en vue d'une procédure d'autorisation dans le cadre de la réglementation REACH.

- La possibilité de restriction dans le cadre du Règlement REACH et en particulier :
 - La limitation de la concentration de GBL et/ou de 1,4-BD dans **tous** les mélanges (industriels et grand public).
 - L'ajout d'un agent dissuadant les tentatives d'ingestion (amérissant, vomitif).
 - La limitation de la mise sur le marché et l'usage de mélanges contenant de la GBL et/ou du 1,4-BD à **destination du grand public**.
 - L'interdiction de la mise sur le marché et de l'usage de mélanges contenant de la GBL et/ou du 1,4-BD lorsqu'il est reconnu qu'ils sont destinés à des usages détournés.
 - L'obligation de ne pas mentionner la présence de GBL et/ou 1,4-BD pour éviter toute incitation à la consommation de ces produits.
 - La possibilité d'un étiquetage spécifique alertant sur les risques liés à l'ingestion de ces substances.

Ces mesures ont ensuite été comparées à une option « témoin » consistant à ne rien faire afin d'évaluer l'impact de chaque mesure.

Examen des différentes options

L'analyse des différentes options a permis de ne sélectionner que celles qui répondent à l'objectif initial de gestion du risque. Elles sont récapitulées et discutées ci-dessous.

Classement en tant que précurseur de drogues ou substances narcotiques ou psychotropes :

En ce qui concerne le classement de ces substances en tant que précurseurs de drogues: en 2005, le Comité des précurseurs de drogue de la Commission Européenne a pris la décision de ne pas classer la GBL en tant que précurseur de drogue après avoir évalué les mesures de contrôle mises en place par l'industrie. De plus, l'utilisation très large de GBL et de 1,4-BD dans l'industrie conduirait à des impacts sur le secteur utilisateur non proportionnés au regard des objectifs à atteindre.

Un classement en tant que substances narcotiques ou psychotropes est plus adapté à des substances n'ayant aucun autre usage que l'usage récréatif ou ayant uniquement des applications scientifiques ou médicales. De plus, de même que pour un classement en tant que précurseur, l'impact d'un tel classement sur le secteur industriel semble disproportionné par rapport aux objectifs fixés.

Procédure d'autorisation :

Les données disponibles, y compris dans les dossiers d'enregistrement, ne permettent pas d'envisager une proposition de classification harmonisée pour des propriétés CMR (Cancérogènes, Mutagènes, Reprotoxiques) de catégorie 1 ou 2. La GBL et le 1,4-BD ne peuvent donc être identifiés en tant que substances très préoccupantes éligibles à la procédure d'autorisation au titre de l'article 57 du règlement REACH.

Procédure de restriction :

Parmi les différentes options possibles dans le cadre d'un amendement de l'annexe XVII du règlement REACH, l'option paraissant la plus appropriée au regard des objectifs de protection de la santé humaine et des conséquences sur l'utilisation industrielle de GBL est celle qui propose de limiter la mise sur le marché et l'usage de mélanges contenant de la GBL et/ou du 1,4-BD à **destination du grand public**.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a pris connaissance de la récente interdiction, par arrêté du Ministre chargé de la Santé en date du 2 septembre 2011⁶, de l'offre et la cession au public de Gamma-Butyrolactone (GBL) et de 1,4 butanediol (1,4-BD) ainsi que de l'offre et la cession au public des produits contenant de la GBL ou du 1,4 BD à une concentration strictement supérieure à 10% et pour des contenants de plus de 100 ml.

Au-delà de cette mesure à portée nationale et considérant la libre circulation des biens à l'intérieur du territoire européen, l'Anses recommande de renforcer l'efficacité de cette interdiction par son extension au niveau européen. Cet objectif peut être atteint en procédant à la réalisation par la France d'un dossier de restriction visant à modifier, en conséquence, l'annexe XVII du règlement REACH.

De plus, L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime qu'il serait souhaitable de renforcer et de cibler la communication vers les populations concernées à propos des risques encourus lors de la consommation de GBL ou de 1,4-BD. Ceci permettrait de mettre l'accent sur les risques liés à l'ingestion de ces substances et sur l'accroissement de ces risques en cas de consommation simultanée d'alcool ou d'autres drogues. Enfin, la GBL et le 1,4-BD pouvant être utilisés à des fins de soumission chimique, cette campagne de communication pourrait concourir à promouvoir les autres formes de précautions à prendre (surveillance de son verre dans les lieux de festivité, verres fermés,...).

Marc Mortureux

⁶ Arrêté du 2 septembre 2011 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants à la gamma-butyrolactone (GBL), au 1,4-butanediol (1,4 BD) et aux produits qui en contiennent

MOTS-CLES

Gamma-butyrolactone, GBL, 1,4-butanediol, 1,4-BD, BDO, GHB, ingestion volontaire, usages détournés, intoxication, restriction, REACH, classification,

BIBLIOGRAPHIE

AFSSAPS. 2009. *Point sur l'abus et l'usage détourné de la GBL (Gammabutyrolactone).* Extrait du compte-rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 22 octobre 2009.

CCTV. 2010. *Gamma-butyrolactone: étude rétrospective des observations notifiées entre 2005 et 2009.*

CNSP. 2009. *Potentiel d'abus et de dépendance des précurseurs du gammahydroxybutyrate (GHB) : gammabutyrolactone, 1,4-butanediol.*

CNSP. 2006. *Intérêt de la dénaturation de la gamma butyrolactone (GBL) pour diminuer le risque de détournement.*

CNSP. 2005. *Proposition de mesures de contrôle de la gamma butyrolactone, précurseur du GHB.*

FHI (National Institute of Public Health). 2005. *Gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD) as industrial chemicals and drugs of abuse. Can they be regulated?*

Home Office. 2009. *Proposed control of gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD).*

Home Office. October 2009b. *Summary of responses to the Home Office consultation paper, "Proposed control of gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD)".*

OEDT. 2008. *Rapport Annuel 2008: Etat du phénomène de la drogue en Europe.*

OFDT. 2009. *Usages de GHB et GBL. Données issues du dispositif TREND.*