

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Méphédrone et autres dérivés synthétiques de la cathinone

Pierre-André Dubé¹

RÉSUMÉ

Objectif

Cet article a pour objet une revue de la toxicité des dérivés synthétiques de la cathinone, principalement de la méphédrone.

Méthode

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée par la consultation de différentes bases de données électroniques, ainsi que dans divers moteurs de recherche. Six articles publiés en 2010 à propos de la méphédrone ont été sélectionnés.

Résultats

La méphédrone est principalement consommée par inhalation de la poudre ou par ingestion de capsules. Les patients intoxiqués peuvent présenter la symptomatologie suivante : agitation, anxiété, céphalée, insomnie, hallucinations, paranoïa, confusion, convulsions, tachycardie, palpitations, douleur thoracique, hypertension, mydriase, irritation et brûlures locales (nez, bouche, pharynx), bruxisme, nausées, vomissements, diaphorèse, extrémités froides et bleutées.

Conclusion

La présentation clinique d'une intoxication à la méphédrone semble similaire à celle des sympathomimétiques amphétaminiques, mais d'intensité légèrement inférieure. La prise en charge clinique d'un patient intoxiqué par un dérivé synthétique de la cathinone sera donc la même que pour l'intoxication aux sympathomimétiques.

Mots-clés

Cathinone, méphédrone, 4-MCC, toxicité aiguë, drogues de synthèse.

INTRODUCTION

En août 2010, nous assistions à la première saisie connue de dérivés synthétiques de la cathinone au Québec. En effet, l'hospitalisation aux soins intensifs d'une personne gravement intoxiquée à la suite de la consommation d'un produit dénommé « ecstasy légale », disponible en vente libre dans un commerce de la ville de Québec, mène les enquêteurs à saisir ce produit pour en faire l'analyse. Des dérivés de la cathinone ont été identifiés après analyses, c'est-à-dire de la méthylone et de l'éthylcathinone^(1,2).

Les dérivés synthétiques de la cathinone semblent circuler en Europe depuis 2008, mais plus intensivement depuis 2009 et 2010. La disponibilité du produit via Internet faciliterait le trafic de ces substances⁽³⁾. Nous avons maintenant une preuve tangible de leur présence sur le territoire québécois.

Cet article a pour objet une revue de la littérature de la toxicité des dérivés synthétiques de la cathinone. Étant donné le peu de littérature scientifique sur ces dérivés, cette revue présentera les principales études à propos de la méphédrone (figure 1).



Source : <http://www.erowid.org>

Figure 1 Poudre de méphédrone

¹ B. Pharm., M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Révision scientifique

René Blais, M.D., FRCP(C), ABMT
Directeur médical
Centre antipoison du Québec

MÉTHODE

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée par la consultation de différentes bases de données électroniques du domaine de la santé (EMBASE, Medline, Toxnet), ainsi que dans les moteurs de recherche Google et Google Scholar, pour la période s'échelonnant de janvier 2009 à septembre 2010. La recherche a été effectuée en utilisant les termes et thèmes anglais suivants : *cathinone*, *4-methylmethcathinone*, *4-MMC*, *methylone*, *ethylcathinone*; *adverse effects*, *toxicity*. Six articles publiés en 2010 ont été sélectionnés (deux études descriptives, deux rapports

de cas, deux études rétrospectives). La plupart des publications provenaient du Royaume-Uni.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

La cathinone est le principal alcaloïde psychoactif retrouvé dans les feuilles du khat, un arbuste originaire d'Afrique et de la péninsule arabe (*Catha edulis*; *Celastraceus edulis*).

La cathinone [(2S)-2-amino-1-phenylpropan-1-one; 2-aminopropiophenone] est structuellement similaire à la d-amphétamine, ayant un potentiel stimulant du système

nerveux central presque similaire à cette dernière, par libération des catécholamines des sites de stockage présynaptiques⁽⁴⁾. Avec la venue des drogues de synthèse (*designer drugs*), plusieurs dérivés synthétiques de la cathinone font leur apparition sur le marché des drogues de rue. La substance la plus populaire de cette classe des céto-amphétamines est sans contredit la méphédrone (4-méthyl-N-méthylcathinone; 4-MMC)⁽⁵⁾. Le tableau 1 présente les dérivés synthétiques de la cathinone, tandis que le tableau 2 (page suivante) résume les connaissances sur la toxicité de la méphédrone.

Tableau 1 Dérivés synthétiques de la cathinone

Dérivés synthétiques de la cathinone*	Synonymes	Numéro CAS	Statut légal canadien
Butylone	1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(méthylamino)butan-1-one bk-MBDB	17762-90-2	SC3
Éthylcathinone	(RS)-2-éthylamino-1-phényl-propan-1-one N-éthylcathinone 2-éthylaminopropiophénone Ethcathinone Éthylpropion Subcoca II	51553-17-4	SC3
Fléphédrone	(RS)-1-(4-fluorophényl)-2-méthylaminopropan-1-one 4-fluorométhcathinone 4-FMC	7589-35-7	SC3
Méphédrone	(±)-2-(méthylamino)-1-(4-méthylphényl)propan-1-one 4-méthyl-N-méthylcathinone 4-méthyléphédrone 4-méthylméthcathinone 4-MMC	1189805-46-6	SC3
Metamfépramone	(RS)-2-diméthylamino-1-phénylpropan-1-one N,N-diméthylcathinone Diméthylpropion Dimépropion	15351-09-4	SC3
Méthédrone	(RS)-1-(4-méthoxyphényl)-2-(méthylamino)propan-1-one 4-méthoxyméthcathinone bk-PMMA PMMC Méthoxyphédrine	530-54-1	SC3
Méthylone	(R,S)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(méthylamino)propan-1-one 2-méthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)propan-1-one Méthylènedioxyméthcathinone bk-MDMA	186028-79-5	SC3
Dérivés pyrrolidines pouvant être considérés comme une sous-classe des cathinones			
MDPV	(RS)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one 3,4-méthylènedioxyprovalérone MDPK	687603-66-3	Non contrôlée
PPP	(RS)-1-Phényl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone α-Pyrrolidinopropiophénone	19134-50-0	SC3

* Liste non exhaustive.

** SC3 : Substance contrôlée sous l'annexe III de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances. Vérifications effectuées auprès du Bureau des substances contrôlées en date du 24 septembre 2010.

Études descriptives

En juillet 2010, Dargan et collab. rapportaient une étude descriptive transversale (n = 1006) sur les effets indésirables associés à la consommation de méphédronne chez des étudiants écossais⁽⁶⁾. L'étude a été effectuée sous forme de questionnaire, sur une base volontaire et anonyme. Parmi les étudiants ayant rempli le questionnaire, les deux sexes étaient représentés équitablement. La majorité (65 %, n = 657) provenait de collèges ou d'universités, avec une moyenne d'âge de 20,5 ± 6,5 ans. Un total de 205 (20 %) répondants ont affirmé avoir déjà consommé de la méphédronne.

De ceux-ci, 23 % rapportaient une seule consommation, tandis que 4 % rapportaient une consommation quotidienne. La méphédronne était presque toujours consommée sous forme de poudre ou de capsules. Plusieurs effets indésirables étaient reliés aux propriétés irritantes

locales de la méphédronne : irritation des voies nasales (24,4 %), de la bouche et du pharynx (22,9 %), de l'épistaxis (22,4 %), ainsi que des brûlures locales (17,1 %). Les autres effets rapportés comprenaient : bruxisme (28,3 %), paranoïa (24,9 %), bouffées de chaleur (23,4 %), perte d'appétit (21,5 %), vision trouble (21,0 %), palpitations (20,5 %), insomnie (19,5 %), hallucinations (18,0 %), nausées/vomissements (17,1 %), extrémités froides ou bleutées (14,6 %). Enfin, 17,6 % des utilisateurs rapportaient « de la toxicomanie ou de la dépendance » associée à leur consommation de méphédronne.

En août 2010, Winstock et collab. ont publié une étude descriptive transversale (n = 2295) sur la consommation de méphédronne au Royaume-Uni⁽⁷⁾. L'étude consistait en un questionnaire à compléter en ligne sur Internet. Parmi les répondants, 65,3 % étaient de sexe masculin et l'âge moyen était de 25,0 ± 6,7 ans. Au total, 947 (41,3 %) répondants ont affirmé avoir

déjà consommé de la méphédronne. De ceux-ci, 69,7 % rapportaient une seule consommation mensuelle ou moins de méphédronne, 15,2 % une consommation aux deux semaines, tandis que 15,1 % rapportaient une consommation hebdomadaire ou plus. Environ 50 % des répondants ont rapporté consommer de 0,5 à 1 g de méphédronne par séance, et 22 % plus de 1 g. La voie d'administration était généralement par inhalation (66 %). La dose totale prise par inhalation était plus importante que par voie orale (0,97 g p/r 0,74 g, p < 0,001). Les principaux effets indésirables rapportés étaient : céphalées, nausées, palpitations, augmentation de la libido, diaphorèse, extrémités froides et bleutées. Les répondants ayant déjà consommé de la cocaïne rapportaient que les effets de la méphédronne duraient plus longtemps et procuraient un meilleur « high ». De plus, pour ceux qui insufflaient la méphédronne, on rapportait un potentiel de dépendance supérieur à celui de la cocaïne.

Tableau 2 Résumé de la toxicité de la méphédronne

Formulations	Principalement : poudre, capsules Également : comprimés, liquide
Voies d'administration	Principalement : inhalation, ingestion Également : injection, rectale (rare)
Doses	E.g. 0,5 à 1 g par séance
Début d'action	Inhalation : quelques minutes Ingestion : 45 minutes
Durée d'action	Généralement : 2 à 3 heures (variable) Deuxième phase chez certains qui peut durer > 24 à 48 heures
Toxicité	Toxidrome sympathomimétique : Comparable aux sympathomimétiques amphotaminiques déjà connus. Intensité légèrement inférieure. Symptomatologie principalement rapportée dans les études : SNC : agitation, anxiété, céphalée, insomnie, hallucinations, paranoïa, confusion, convulsions Cardiovasculaire : tachycardie, palpitations, douleur thoracique, hypertension ORL : mydriase, irritation et brûlures locales (nez, bouche, pharynx), bruxisme Gastro-intestinale : nausées, vomissements Autres : diaphorèse, hyperthermie, hyperréflexie, extrémités froides et bleutées Plus rarement : anomalies à l'ECG, anomalies de la fonction hépatique, augmentation de la créatinine kinase, arrêt cardiorespiratoire, pneumomédiastin spontané.
Dépendance	Aucune étude animale ou humaine répertoriée. Selon certains consommateurs, dépendance physique et psychologique comparable ou supérieure à la cocaïne, surtout si la méphédronne est inhalée.

Rapports de cas

En avril 2010, Wood et collab. rapportaient le cas d'un jeune anglais de 22 ans qui s'était procuré 4 g de poudre de méphédrone via Internet chez un distributeur chinois⁽⁸⁾. Quelques heures plus tard, alors qu'il n'avait ressenti aucun effet à la suite de l'ingestion de 200 mg de méphédrone, il s'est injecté la quantité restante (3,8 g) sur plusieurs sites dans les deux cuisses. Il avait préalablement dilué la poudre avec de l'eau stérile pour injection qu'il s'était procurée en pharmacie. Peu après les injections intramusculaires, le jeune homme a développé des palpitations, une vision tunnelaire, de la douleur thoracique et de la transpiration. Il s'est alors présenté au service des urgences avec un toxidrome sympathomimétique (anxiété, agitation, tachycardie, hypertension, mydriase). La symptomatologie a été contrôlée avec une dose orale unique de 1 mg de lorazépam. Le patient a reçu sont congé six heures plus tard. La présence urinaire et sanguine de méphédrone a par la suite été confirmée par GC-MS. La quantification par LC-MS a établi une concentration sérique de 0,15 mg/l (0,85 µmol/l). Les analyses toxicologiques de routine n'ont détecté ni alcool ni aucune autre drogue.

En avril 2010, Dickson et collab. rapportaient le cas d'un jeune américain de 22 ans décédé à la suite d'une administration concomitante de méphédrone et d'héroïne⁽⁹⁾. La victime a été retrouvée en arrêt cardiorespiratoire et toutes les manœuvres de réanimation ont été infructueuses. À l'enquête, on a retrouvé chez la victime des seringues, ainsi que diverses drogues. Selon les aveux de son colocataire, la victime et lui-même auraient inhalé et se seraient injecté de la méphédrone, puis de l'héroïne quelques heures avant qu'on retrouve la victime inconsciente. L'autopsie a mis en évidence la présence de multiples sites

d'injections. Les analyses toxicologiques par GC-MS ont confirmé la présence de méphédrone dans le sang (0,50 mg/l; 2,82 µmol/l) et dans l'urine (198 mg/l; 1,12 mmol/l). Selon le rapport du coroner, le décès était accidentel et secondaire à la toxicité de plusieurs drogues.

Études rétrospectives

En juin 2010, Wood et collab. ont publié une étude rétrospective de patients intoxiqués (n = 15) s'étant présentés à leur service des urgences à Londres en Angleterre, entre janvier 2007 et décembre 2009, et qui déclaraient spontanément avoir consommé de la méphédrone⁽¹⁰⁾. Tous les cas ont été répertoriés comme ayant eu lieu en 2009. Les consommateurs étaient surtout des hommes (80 %) et l'âge moyen était de 29,1 ± 7,7 ans. Les signes et symptômes d'intoxication rapportés étaient : l'agitation (53 %), la tachycardie (40 %), les convulsions (20 %), l'hypertension (20 %), les palpitations (13 %), les vomissements (13 %), la diaphorèse (13 %), le bruxisme (7 %), l'hyperréflexie (7 %), la céphalée (7 %). Dans tous les cas, la méphédrone avait été consommée avec d'autres substances (GHB, éthanol, cocaïne, kétamine, méthamphétamine, MDMA). Pour la majorité des patients (73 %), une simple période d'observation et un traitement symptomatique (réanimation liquidienne, antiémétiques) ont été suffisants. Trois patients seulement ont dû recevoir une benzodiazépine pour le contrôle de l'agitation.

En août 2010, James et collab. rapportaient une étude rétrospective des données recueillies sur la méphédrone (n = 131) par le *National Poisons Information Service* du Royaume-Uni, de mai 2009 à février 2010⁽¹¹⁾. Les cas incluaient la prise de méphédrone seule ou en association avec de l'alcool. Les principales voies d'exposition à la méphédrone étaient par

ingestion (53 %) et par inhalation (32 %); la dose médiane de méphédrone estimée était de 1 g, et l'âge médian des consommateurs était de 20 ans. La présentation clinique de l'intoxication était généralement typique d'un agent sympathomimétique, c'est-à-dire de l'agitation (24 %), de la tachycardie (22 %), de l'anxiété (15 %), de la confusion ou une psychose (14 %), des douleurs thoraciques (13 %), des nausées (11 %), des palpitations (11 %), de la diaphorèse ou de la fièvre (9 %), des étourdissements (8 %), une mydriase (7 %), de l'hypertension (4 %). Dans une proportion plus faible, les auteurs rapportent également la présence de tremblements, de convulsions généralisées, de myoclonies, d'anomalies à l'électrocardiogramme, d'anomalies de la fonction hépatique, d'augmentation de la créatinine kinase. De plus, la persistance des symptômes à la suite de l'exposition à la méphédrone était supérieure à 24 heures dans 45 % des cas, et supérieure à 48 heures dans 30 % des cas. Il y aurait également eu un décès par arrêt cardiorespiratoire et un cas de pneumomédiastin spontané associé à une consommation par inhalation.

Autres publications

Pour plus d'informations, le lecteur peut également consulter la note d'information du dispositif SINTES de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies⁽³⁾, ainsi que le rapport conjoint Europol-EMCDDA⁽¹²⁾.

CONCLUSION

Outre les sites Internet comme « *Erowid* », peu de littérature scientifique est actuellement disponible au sujet des dérivés synthétiques de la cathinone. La présentation clinique d'une intoxication à la méphédrone semble similaire à celle des sympathomimétiques amphotaminiques, mais d'intensité légèrement inférieure.

La prise en charge clinique d'un patient intoxiqué par un dérivé synthétique de la cathinone sera donc la même que pour l'intoxication aux sympathomimétiques. Elle consistera généralement en une période d'observation de quelques heures et l'administration de solutés et de benzodiazépines au besoin.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Pierre-André Dubé
Pharmacien en toxicologie clinique
Centre de toxicologie du Québec
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage,
Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : pierre-andre.dube@inspq.qc.ca

RÉFÉRENCES

1. Radio-Canada. Mise en garde contre l'ecstasy légal. Radio-Canada 2010-08-17; [En ligne] http://www.radio-canada.ca/regions/Quebec/2010/08/17/007-ecstasy_legal_danger.shtml (consulté le 2010-08-18).
2. Boivin M. Saisie d'ecstasy légale à la boutique Échologik. Le Soleil 2010-08-18; [En ligne] <http://www.cyberpresse.ca/le-soleil/actualites/justice-et-faits-divers/201008/18/01-4307630-saisie-decstasy-legale-a-la-boutique-echologik.php> (consulté le 2010-08-18).
3. Lahaie E, Cadet-Tairou A. Méphédronne et autres nouveaux stimulants de synthèse en circulation; Note d'information SINTES. Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2010-06-11; [En ligne] http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_100331_mephedrone.pdf (consulté le 2010-08-18).
4. Manghi RA, Broers B, Khan R, Benguetat D, Khazaal Y, Zullino DF. Khat use: lifestyle or addiction? J Psychoactive Drugs 2009 Mar;41(1):1-10.
5. Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Analyses of second-generation 'legal highs' in the UK: Initial findings. Drug Test Anal 2010 Aug;2(8):377-82.
6. Dargan PI, Albert S, Wood DM. Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. QJM 2010 Jul 30.
7. Winstock AR, Mitcheson LR, Deluca P, Davey Z, Corazza O, Schifano F. Mephedrone, new kid for the chop? Addiction 2010 Aug 23.
8. Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Button J, Archer R, Ovaska H, Ramsey J, Lee T, Holt DW, Dargan PI. Recreational Use of Mephedrone (4-Methylmethcathinone, 4-MMC) with Associated Sympathomimetic Toxicity. J Med Toxicol 2010 Sep;6(3):327-30.
9. Dickson AJ, Vorce SP, Levine B, Past MR. Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin. J Anal Toxicol 2010;34(3):162-8.
10. Wood DM, Greene SL, Dargan PI. Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. Emerg Med J 2010 Jun 26.
11. James D, Adams RD, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Thompson JP, Thomas SH. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service. Emerg Med J 2010 Aug 25.
12. Europol-EMCDDA. Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2010-03-26; [En ligne] http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_102496_EN_Europol-EMCDDA_Joint_Report_Mephedrone.pdf; http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_102491_EN_Annex1_list_info_sources.pdf; http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_102492_EN_Annex2_images.pdf; http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_102495_EN_Annex3_List_online_shops.pdf (consulté le 2010-08-18).