

TOXICITÉ DES CATHINONES DE SYNTHÈSE : UN PROBLÈME ÉMERGEANT AUX URGENCES

Toxicity of synthetic cathinones: an emerging concern in the emergency department

MÉGARBANE B. Toxicity of synthetic cathinones: an emerging concern in the emergency department. Med Emergency, MJEM 2015; 23:42-6.

Mots clés : agitation, cathinone de synthèse, convulsion, effet de type amphétaminique, intoxication, nouvelle substance psychoactive
Keywords: amphetamine-like, agitation, intoxication, new psychoactive substance, seizure, synthetic cathinone

ABSTRACT

The new psychoactive substances including synthetic cathinones have changed the landscape of recreational drugs since 2005. Mainly sold on internet, they represent a “legal” alternative to controlled and regulated psychoactive substances. The new technologies, their attractive lower prices and legal marketing contributed to make the new psychoactive substances become increasingly popular. However, significant physical, psychological, and addictive consequences of their unique or repeated use seem to represent a growing health concern with remaining uncertainties for the future. Emergency departments in the occidental countries admit increasing numbers of poisoned patients in relation to the use of synthetic cathinones, referred for excessive psychomotor stimulation and delirium. Cases of coma, seizures, cardiovascular compromise, organ failure and even fatalities have been recently reported.

Authors' affiliation:

Correspondent author: Bruno MÉGARBANE, MD, PhD
 Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, INSERM
 1144, Université Paris-Diderot, 2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris
 bruno-megarbane@wanadoo.fr

Article history / info:

Category: Continuous Education
 Received: April 15, 2015
 Accepted: April 29, 2015

Conflict of interest statement:

There is no conflict of interest to declare



Pr Bruno Mégarbane

RÉSUMÉ

Les nouveaux produits de synthèse dont font partie les cathinones, ont totalement modifié le paysage des drogues festives depuis 2005. Vendus essentiellement sur internet, ils constituent généralement une alternative « légale » aux substances psychoactives contrôlées et réglementées. Les nouvelles technologies, leur coût plus réduit, et leur image pseudo-légale ont fortement contribué à les populariser. Néanmoins, les conséquences somatiques, psychiques et addictologiques de leur consommation, unique ou répétée, semblent croissantes avec de nombreuses inconnues pour l'avenir. Ainsi, le nombre de patients adressés dans les services d'urgence des pays occidentaux à la suite de la consommation de cathinones de synthèse augmente régulièrement, avec essentiellement des tableaux de stimulation psychomotrice et de délire aigu. Des cas de coma, de convulsions, de complications cardiovasculaires, de défaillance d'organe voire de décès ont aussi été récemment rapportés.

Apparus depuis une décennie sur le marché des drogues festives, les nouveaux produits de synthèse (NPS) rassemblent un éventail très vaste de substances (**Figure 1**), parmi lesquels les cathinones de synthèse constituent l'une des familles de molécules les plus consommées en Europe et en Amérique du Nord, après les cannabinoïdes de synthèse [1]. Les cathinones que l'on peut se procurer sur de nombreux sites en ligne, sont vendus sous des noms aussi divers que « bath salts » (sels de bain), « plant food » (engrais), « legal highs » (stimulants légaux), « designer drugs », « party pills » ou « jewelry cleaners ». Ces molécules produisent des effets de type amphétaminiques, mimant aussi pour certains, les effets psychostimulants de la cocaïne. Parmi les cathinones de synthèse, on peut citer la méphédronne (4-MMC), la plus connue, la méthylènedioxypropylalérone (MDPV), la plus répandue actuellement, la butylone, la méthylone, l'éthylone, la méthédronne, la 3-méthylmethcathinone (3-MMC) et la 4-méthylethylcathinone (4-MEC) (**Figure 2**). Dans une enquête menée par le magazine britannique Mixmag dès 2009, la méphédronne arrivait en quatrième position des drogues les plus consommées, derrière le cannabis, l'ecstasy et la cocaïne, expérimentée par environ un tiers des personnes interrogées. Aujourd'hui, toutes les cathinones de synthèse sont classées en France depuis l'arrêté du 27 juillet 2012 ainsi que dans plusieurs autres pays européens, alors que seules la cathinone, la methcathinone, l'amfépramone et la pyrovalérone, sont sous contrôle à l'échelle internationale [2].

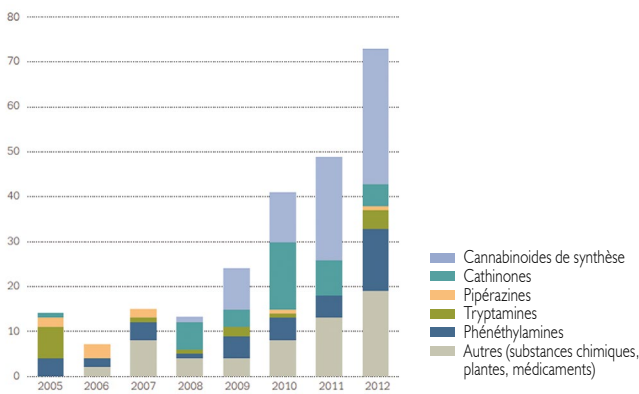


Figure 1 : Principaux groupes de nouveaux produits de synthèse signalés via le système d'alerte précoce (EWS) de l'Union européenne entre 2005 et 2012 (source : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies. Rapport européen sur les drogues 2013 : tendances et évolutions)

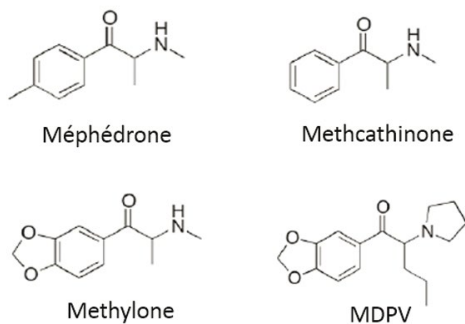


Figure 2 : Structure chimique des cathinones les plus communes

CAS CLINIQUE

Un homme est amené aux urgences pour agitation et propos incohérents. Il était retrouvé vers trois heures du matin, errant dans une rue d'un quartier branché, incapable de donner son nom et de fournir des explications sur ce qu'il y faisait. Il était confus, semblait halluciné, comme poursuivi par des tueurs et répétait de façon machinale des phrases incantatoires. Son examen clinique montrait : une température à 38,5°C, une fréquence cardiaque à 170 battements par minute, une pression artérielle à 195/85 mmHg, une fréquence respiratoire à 22 cycles par minute et une saturation en air ambiant à 98%. L'examen neurologique ne retrouvait aucun signe de localisation ni syndrome méningé. Les réflexes ostéotendineux étaient vifs sans signes pyramidaux francs, l'auscultation pulmonaire normale et l'abdomen souple. Dans sa poche, était retrouvé un sachet contenant une poudre blanche avec un étiquetage portant la mention de « Energy-1, Research compound » (**Figure 3**).



Figure 3 : Sachet energy-1 retrouvé sur le patient et contenant un mélange de cathinones de synthèse



Figure 4 : Feuilles de khat cultivés en péninsule arabique et en Corne d'Afrique, AOstojic©

Rapidement, vous consultez un site encyclopédique sur internet qui vous révèle que ce composé est en fait un mélange de cathinones de synthèse. Vous suspectez donc une intoxication aiguë par ces cathinones.

QCM 1 – Parmi les propriétés suivantes, lesquelles caractérisent les cathinones de synthèse ?

- A- Ces molécules possèdent une structure chimique voisine des opioïdes
- B- Ces molécules sont des analogues structuraux de la cocaïne
- C- Ces molécules sont des dérivés β -cétone de l'amphétamine
- D- Ces molécules sont des dérivés de synthèse d'un alcaloïde contenu dans la feuille de coca
- E- Ces molécules sont utilisées par voie inhalée ou injectée

QCM 2 – Parmi les affirmations suivantes, quels sont les effets recherchés par la consommation de cathinones de synthèse ?

- A- Une relaxation pour surmonter une situation difficile
- B- Une stimulation psychique en soirée
- C- Une substitution à la consommation de cocaïne
- D- Une expérience hallucinatoire de voyage avec les notes de musique
- E- Un gain d'énergie pour l'activité sexuelle

QCM 3 – Parmi les signes cliniques et biologiques suivants lesquels peuvent être attribués aux effets des cathinones de synthèse ?

- A- Tachycardie sinusale
- B- Bradypnée
- C- Myosis serré
- D- Hyponatrémie
- E- Rhabdomyolyse

QCM 4 – Parmi les symptômes psychiatriques suivants, lesquels peuvent être observés dans les suites d'une consommation d'une cathinone de synthèse ?

- A- Crise d'angoisse
- B- Crise de panique
- C- Etat délirant aigu
- D- Syndrome dépressif
- E- Accès de paranoïa aigu

QCM 5 – Par quels mécanismes passe l'action pharmacologique des cathinones de synthèse au niveau du système nerveux central ?

- A- Action agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques
- B- Inhibition de la recapture de la sérotonine
- C- Action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques
- D- Inhibition de la recapture de la noradrénaline
- E- Stimulation de la production d'acide γ -aminobutyrique

Commentaire QCM 1 : Depuis leur caractérisation en 2008, les cathinones regroupent plus de la moitié des NPS. Ce sont des analogues β -cétone de la phénéthylamine. La cathinone, de son vrai nom benzoyléthénamine, est un alcaloïde monoamine que l'on retrouve dans les feuilles de *Catha edulis* ou khat une plante qui pousse surtout en Péninsule arabique et en Afrique de l'Est (**Figure 4**). Chimiquement, sa structure moléculaire s'apparente à celle de l'éphédrine et de l'amphétamine. Les cathinones de synthèse, souvent qualifiées de « BK-amphétamines » en raison du groupement β -cétone, sont des analogues structuraux de la métamphétamine ou de la 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA ou ecstasy), avec deux énantiomères, la forme (S) étant en général celle pharmacologiquement active. La pyrovalérone et ses dérivés, autres membres de la famille des cathinones de synthèse, y sont aussi structurellement apparentés. Les cathinones de synthèse ont initialement été produites pour la recherche médicale avant d'être détournées vers un usage récréatif [3]. Elles sont habituellement vendues sous forme de poudre pure blanche ou brune. Certains utilisateurs les

QCM 6 – Lesquelles des données expérimentales suivantes ont été observées chez l'animal en rapport direct avec l'administration de cathinones de synthèse ?

- A- Hyperstimulation motrice
- B- Apparition de stéréotypies
- C- Augmentation de la mémorisation
- D- Stimulation de la prise alimentaire
- E- Auto-administration facilitée de la drogue

QCM 7 – Quels traitements administrer à ce patient admis aux urgences pour suspicion d'intoxication par les cathinones de synthèse ?

- A- Contention mécanique
- B- Administration d'oxygène à débit élevé au masque
- C- Mise en place d'une voie veineuse centrale
- D- Injection d'une benzodiazépine en intra-veineux
- E- Administration d'une dose de charbon activé

QCM 8 – Parmi les sources suivantes d'information, lesquelles sont utilisées régulièrement pour identifier les nouvelles cathinones consommées sur la scène festive ?

- A- Consultation des forums de consommateurs
- B- Revue des cas d'intoxications par drogues festives aux urgences
- C- Analyse des contaminants alimentaires
- D- Etude des eaux d'égouts
- E- Analyse des urines collectées à partir des urinoirs publics

Solutions :

QCM 1 – C,E ; QCM 2 – B,C,E ; QCM 3 – A,C,E ; QCM 4 – A,B,C,D,E ;
QCM 5 – B,D ; QCM 6 – A,D ; QCM 7 – A,D ; QCM 8 – B,D,E

ingèrent, les inhalent ou les fument et d'autres, de plus en plus fréquemment, les injectent par intraveineuse (usage appelé « slam »), ce qui est facile en raison de leur hydrosolubilité. Bien que d'apparition récente sur le marché des drogues récréatives, une hausse alarmante du nombre de consultations aux services d'accueil des urgences semble désormais leur être attribuée.

Commentaire QCM 2 : Les cathinones, comme toutes les phénéthylamines, groupe auquel appartiennent également les amphétamines, sont des stimulants du système nerveux central. De manière générale, les cathinones accroissent l'empathie, à savoir l'envie d'aller et de communiquer avec les autres, en suscitant un sentiment de toute-puissance intellectuelle et physique, ainsi qu'une exacerbation d'énergie et de libido, motivant de ce fait leur consommation associée à certains comportements sexuels [4]. De nombreux anciens consommateurs de cocaïne sont ainsi passés à la consommation de cathinones de synthèse en remplacement de la cocaïne, car

ces substances sont souvent plus faciles à obtenir, sont moins chères et sont vendus de façon presque légale. En fonction de la substance utilisée, les effets sont plus ou moins similaires à ceux de la cocaïne, de la méthamphétamine ou de la MDMA. Les « Eenergy ou NRG » sont des mélanges de cathinones, comme « Eenergy-1 » qui peut contenir un mélange variable de naphylpyrovalérone, de 4-fluorométhcathinone, de MDPV, de 3',4'-méthylènedioxy- α -pyrrolidinobutyrophénone (MDPBP) et de pentylone. Les effets psychoactifs et indésirables de ces mélanges de NPS sont la résultante des effets des différentes substances présentes.

Les effets surviennent généralement de quelques minutes (après injection intraveineuse ou sniff) à presque une heure (après ingestion). Ils durent de deux à trois heures, avec un délai variable selon les individus pour le retour à l'état antérieur. L'injection de cathinones de synthèse, parmi lesquelles la méphédronne, le MDPV et la pentédrone, reste une source d'inquiétude. Ces pratiques de consommation intraveineuse de stimulants surviennent essentiellement dans des soirées sexuelles entre homosexuels. Le milieu associatif et médical a entendu parler de « slam » en France à partir de 2011 lors de soirées marathons sexuels, une pratique jusqu'alors circonscrite au Royaume Uni et aux Etats-Unis.

Commentaire QCM 3 : La toxicité des cathinones de synthèse est de type sympathomimétique ou sérotoninergique, comparable au syndrome toxique amphétaminique classique [5]. Les manifestations cardiovasculaires sont au premier plan avec une tachycardie sinusale, des douleurs thoraciques, une hypertension artérielle et des anomalies du segment ST à l'électrocardiogramme. Les troubles neurologiques sont aussi fréquents avec la survenue de céphalées, de bouffées de chaleur, d'hyperthermie, d'une mydriase, d'un bruxisme (grincement compulsif des dents), de convulsions, de tremblements, d'un parkinsonisme, d'un trouble de conscience ou d'un œdème cérébral. Les manifestations digestives sont également au premier plan, avec des douleurs abdominales, des vomissements, une perte d'appétit. Enfin, des troubles divers comme une hyponatrémie, une rhabdomyolyse, une vasoconstriction des extrémités, un flou visuel, une diaphorèse et une irritation nasale par inhalation de poudre ont été décrits. Plus rarement, des anomalies électriques cardiaques y compris de type coronarien, une insuffisance rénale aiguë, une arythmie ventriculaire, un tableau d'hypertension intracrânienne et des complications vasculaires cérébrales surviennent dans les suites de la consommation de cathinones de synthèse. Enfin, presque 20% des utilisateurs rapportent des signes évocateurs d'addiction, avec une dépendance plus marquée qu'avec la cocaïne.

Commentaire QCM 4 : Les principales conséquences psychiatriques d'une consommation de cathinone sont la survenue d'anxiété, d'attaque de panique prolongée, d'état délirant aigu, d'hallucinations, de paranoïa, d'insomnie, de dépression, d'idées suicidaires et de troubles cognitifs [5]. Il existe de nombreux arguments expérimentaux et cliniques, suggérant un potentiel addictif significatif avec ces substances. Ainsi, pour la méphédronne, l'envie irrésistible de consommer (appelée « craving ») et la survenue d'une tolérance aiguë seraient comparables à ceux induits par les amphétamines. La MDPV serait aussi à l'origine d'une consommation compulsive entraînant un abus

voire une dépendance. Un syndrome de sevrage, après arrêt brutal de la consommation de méphédronne, de méthcathinone et de MDPV a été décrit. Il est caractérisé par une anhédonie, une anergie, une humeur triste, une anxiété, des troubles du sommeil, des troubles de la concentration, une asthénie, des palpitations et des céphalées à type de décharges électriques. Ces effets sont dits de « Brainzap ». Le craving, l'anhédonie et l'anergie peuvent durer plusieurs semaines. Sur le plan somatique sont décrits une confusion, des tremblements, des nausées, des céphalées, des vertiges, et des troubles de la vision.

Commentaire QCM 5 : Les études expérimentales in vitro et in vivo chez l'animal ont démontré que les cathinones augmentent les concentrations cérébrales extracellulaires de monoamines, et plus précisément leurs concentrations dans l'espace post-synaptique à la suite de deux mécanismes biochimiques majeurs [4]:

- l'inhibition de la recapture des monoamines par leur transporteur spécifique (transporteur de la dopamine (DAT), de la noradrénaline (NET) et de la sérotonine (SERT)) et/ou
- l'augmentation de la libération pré-synaptique de monoamines.

Ces différences de mécanismes d'action à l'origine de l'augmentation des monoamines cérébrales a ainsi permis de proposer une classification non plus basée sur les analogies structurelles, mais sur les propriétés pharmacologiques [6].

Dans un premier groupe, la méphédronne et la méthylone agissent de manière non sélective sur les transporteurs des monoamines en augmentant parallèlement la libération synaptique de sérotonine, les rapprochant du mécanisme d'action de la MDMA. Dans un second groupe, la méthcathinone inhibe le DAT et le SERT mais aussi stimule la libération centrale de monoamines par les neurones pré-synaptiques, les rapprochant de l'amphétamine. Enfin, dans un troisième groupe, les pyrovalérone-cathinones (pyrovalérone et MDPV) agissent comme ligands puissants et sélectifs des transporteurs de monoamines, avec une préférence pour le NET et le DAT, une interaction négligeable avec le SERT (sauf pour la naphyrone), et l'absence d'effets sur la libération des monoamines, s'apparentant ainsi à la cocaïne.

Commentaire QCM 6 : La connaissance des effets des cathinones de synthèse chez l'homme passe par la réalisation d'études animales. La consommation simultanée de multiples toxiques récréatifs et l'impossibilité actuelle en routine de connaître la composition exacte du produit consommé rend difficile l'analyse du lien causal entre le tableau clinique observé et les toxiques en cause. La similitude des effets stimulants entre cathinones et amphétamines donne à penser que la toxicité peut être comparable ; mais la recherche scientifique n'en est qu'à ses balbutiements. Les études comportementales animales ont démontré que les cathinones induisent une augmentation dose-dépendante de l'activité locomotrice associée à une adiposité et à des effets anorexigènes [7;8]. Les stéréotypies induites par les cathinones semblent également similaires à celles induites par les amphétamines ou la cocaïne. Des troubles cognitifs associant augmentation de l'exploration de l'espace de vie et perte des capacités de mémorisation ont aussi été décrits. Les études neurochimiques par microdialyse cérébrale chez le rongeur ont montré que la méphédronne et la méthylone augmentent dès la première injection, la dopamine et la sérotonine du noyau

accumbens; mais l'effet de ces deux cathinones semblent plus réduit que ceux de l'amphétamine. A l'inverse la MDPV induit une libération de dopamine dix fois supérieure qu'avec la cocaïne, laissant redouter un potentiel addictif puissant de cette substance, comme suspecté par les addictologues qui suivent en consultation ces nouveaux consommateurs de la MDPV, d'ailleurs souvent d'anciens consommateurs de cocaïne. Les études expérimentales ont d'ailleurs montré que la MDPV induit chez les rongeurs l'acquisition d'une auto-administration plus marquée que la méthamphétamine, ne faisant que confirmer ce qui devenait de plus en plus évident et craint en termes de santé publique.

Commentaire QCM 7 : La prise en charge des patients intoxiqués à la suite de la consommation de cathinones de synthèse fait appel aux traitements symptomatiques. La décontamination digestive par le charbon activé n'est utile que dans l'heure suivant l'exposition si le produit a été ingéré, en l'absence de contre-indications (et notamment du moindre trouble de la conscience). Ceci n'était donc plus utile dans ce cas.

La sédation fait essentiellement appel aux benzodiazépines par voie intraveineuse. Les neuroleptiques sédatifs peuvent être utiles en cas de part délirante marquée ; mais il faudra être prudent en présence d'une hyperthermie toxique. Une agitation extrême peut faire appel à la contention mécanique voire même à l'anesthésie générale avec ventilation mécanique. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Néanmoins, en cas de diagnostic d'un syndrome sérotoninergique marqué (avec présence d'hyperthermie), il convient d'administrer la cyproheptadine, un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques.

Commentaire QCM 8 : Les données épidémiologiques disponibles sur la consommation de cathinones sont encore pauvres. Différents types d'enquête ont été menées sur internet, auprès de certains milieux festifs, de certains magazines spécialisés et de sites de vente en ligne pour connaître les tendances concernant l'usage de ces substances. L'analyse

des eaux usées provenant de toilettes publiques placées à proximité des boîtes de nuit voire plus généralement, l'analyse des eaux des égouts de ville sont utilisées comme indicateur des tendances de consommation et d'identification de NPS [9]. Le système d'alerte précoce de l'Union européenne (SAP-UE) ou European Monitoring Center for Drugs and Drug Abuse (EMCDDA) a été conçu comme un moyen de réponse rapide à l'émergence des NPS sur la scène européenne. Le Psychonaut Web Mapping Project est un projet, financé par l'Europe, en cours de développement, intégrant un système de cartographie des NPS, pour optimiser les stratégies d'identification et améliorer les connaissances acquises. Le projet European Drug Emergencies Network (EuroDEN) est un aussi financé par l'Europe pour permettre d'identifier les consommations des NPS parmi les patients consultant aux urgences et analyser les différences éventuelles entre pays [10].

CONCLUSION

Les cathinones, principaux NPS aux propriétés psychostimulantes comme les amphétamines, le MDMA et la cocaïne, sont au cœur d'un problème majeur de santé publique à venir. Il semble que le nombre d'utilisateurs consultant dans les services d'urgence, le nombre d'intoxiqués admis en réanimation et le nombre de décès attribués aux cathinones de synthèse croissent de façon exponentielle. Les études observationnelles humaines, appuyées par les investigations expérimentales, sont concordantes pour souligner les dangers de la consommation festive de ces substances. De plus, les cathinones induisent un comportement d'auto-administration chez le rongeur avec des propriétés puissantes de renforcement, suggérant un potentiel fort de développement d'une dépendance. Ces NPS ouvrent un champ de recherche essentiel pour comprendre leurs mécanismes de toxicité, leurs effets cliniques et psychologiques ainsi que leur potentiels addictif, afin d'évaluer les risques pour les utilisateurs et de mieux traiter les conséquences d'abus ou de consommation prolongée.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Nouveaux produits de synthèse et Internet. Tendances, 2013; 84.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Rapport annuel 2012 sur l'état du phénomène de la drogue en Europe. 2012. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_190854_EN_TDAC12001ENC_.pdf?bcsi_scan_43167910db6ab4d9=qM3+JgSnf5n8x3dyNFKIP7o10JQBAAAA/Z+XAg==:1
3. Karila L, Megarbane B, Chevillard L, Benturquia N, Laplanche JL, Lejoyeux M. Les nouvelles substances psychoactives : une revue des données actuelles. Presse Med 2015; 44:383-91.
4. Karila L, Megarbane B, Cottencin O, Lejoyeux M. Synthetic Cathinones: A New Public Health Problem. Curr Neuropharmacol 2015; 13:12-20.
5. Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J. Clinical experience with and analytical confirmation of «bath salts» and «legal highs» (synthetic cathinones) in the United States. Clin Toxicol (Phila) 2011; 49:499-505.
6. Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J, Chaboz S, Hoener MC, Liechti ME. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. Br J Pharmacol 2013; 168:458-70.
7. Aarde SM, Huang PK, Creehan KM, Dickerson TJ, Taffe MA. The novel recreational drug 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) is a potent psychomotor stimulant: self-administration and locomotor activity in rats. Neuropharmacology 2013; 71:130-40.
8. Aarde SM, Huang PK, Dickerson TJ, Taffe MA. Binge-like acquisition of 3,4 methylenedioxypyrovalerone (MDPV) self-administration and wheel activity in rats. Psychopharmacology (Berl) 2015; 232:1867-77.
9. Archer JR, Dargan PI, Lee HM, Hudson S, Wood DM. Trend analysis of anonymised pooled urine from portable street urinals in central London identifies variation in the use of novel psychoactive substances. Clin Toxicol (Phila) 2014; 52:160-5.
10. Wood DM, Heyerdahl F, Yates CB, Dines AM, Giraudon I, Hovda KE, et al. The European Drug Emergencies Network (EuroDEN). Clin Toxicol (Phila) 2014; 52:239-41.