

LA MÉPHÉDRONE :

une nouvelle forme de toxicomanie

X. BERTRAND (1), M. GENSBURGER (2), E. STECKX (3)

RESUME : La méphédrone est une drogue de synthèse nouvellement apparue sur le marché des substances illicites dans notre pays. Le but de cet article est de réaliser une synthèse des données disponibles à son sujet et d'attirer l'attention des médecins de première ligne qui seront confrontés à ce problème émergent.

MOTS-CLÉS : *Méphédrone - Intoxication - Cathinone*

MEPHEDRONE

SUMMARY : Mephedrone is a designer drug recently appeared on the Belgian market of the drugs of misuse. The aim of this journal paper is to provide a review on the available data about mephedrone and to call the attention of the first line practitioners who will have to face this emerging problem.

KEYWORDS : *Mephedrone - Poisoning - Cathinone*

INTRODUCTION

La méphédrone (4-méthylmethcathinone) est une drogue de synthèse de la famille des phényléthylamines. Elle est synthétisée à partir de la cathinone qui est l'alcaloïde psycho-actif principal tiré du Khat (*Catha Edulis*), un arbuste de la famille des Celastracées originaire d'Afrique occidentale connu pour l'usage qu'en font les populations locales qui en mâchent longuement les feuilles pour leurs effets euphorisants et stimulants (Fig. 1).

La méphédrone est un psychotrope qui présente des effets stimulants et empathogéniques similaires à l'amphétamine, la méthylemphétamine, la cocaïne et le MDMA (1).

La méphédrone est la forme de drogue dérivée de la cathinone la plus répandue sur le marché des drogues récréationnelles en Europe, du fait d'un vide juridique récemment comblé le 3 décembre 2010, date de son interdiction dans l'Union économique Européenne.

Elle est appelée Miou-Miou ou M-cat en argot et est apparue sur le marché belge en été 2009. Elle se présente sous la forme de fins cristaux ou de comprimés et elle est vendue sur internet sous l'appellation d'«engrais chimique pour plantes» ou de «sels pour le bain» au tarif très bas de 10 à 15 euros par gramme (2). Elle est le plus souvent prise mais elle peut également être absorbée par voie orale ou rectale (Fig. 2).

EPIDÉMIOLOGIE

Les cathinones synthétiques sont apparues très récemment sur le marché des drogues récréationnelles. A notre connaissance, il n'existe pas encore d'étude nationale dans l'Union européenne sur la prévalence de la méphédrone ou sur son utilisation dans une population donnée.

Une étude anglaise de 2010 sur une cohorte de 1006 étudiants de niveau secondaire et universitaire met en évidence une prise unique de méphédrone dans 23,4% de la population étudiée et un usage quotidien chez 4,4% d'entre eux (3).

Il existe plusieurs facteurs expliquant la popularité actuelle des dérivés synthétiques des cathinones(1) :

- Leur coût modéré
- Une baisse de la qualité de l'extasy et de la cocaïne incitant les consommateurs réguliers à se tourner vers d'autres formes de stimulants
- Une grande disponibilité tant sur le marché des dealers de rue que sur internet

«L'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction» dans une enquête visant à évaluer la disponibilité de la substance en mars 2010 a répertorié pas moins de 77 sites proposant la substance, la plupart hébergés au Royaume-Uni (4).

Il n'existe pas à ce jour de données concernant la situation en Belgique.

STRUCTURE CHIMIQUE ET CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Les cathinones sont des β -cétos dérivés des phényléthylamines correspondantes et donc des analogues des amphétamines (Fig. 3, 4).

(1) Interniste Général, (3) Interniste-urgentiste, Chef de Service Adjoint, Service des Urgences, CHR Liège.

(2) Assistant SMA, Service des Urgences, CHU-NDB Liège.



Figure 1. *Catha Edulis*.



Figure 2. Forme commerciale de la méphédronne

La méphédronne diffère de la cathinone par la méthylation du groupe amine et de l'anneau benzène (Fig. 5).

Comme les autres dérivés de la cathinone, elle possède un centre chiral unique et se présente donc sous la forme de deux énantiomères, la (D)- et (L)- méphédronne.

Il existe peu de données sur la pharmacologie de la méphédronne chez les humains. Cependant, étant donné l'appartenance des dérivés de la cathinone au groupe des bêta-cétoamphétamines, la méphédronne est supposée agir comme un stimulant du système nerveux central en favorisant la libération des neurotransmetteurs catécholaminergiques et, probablement, en inhibant leur recapture (5).

Les amphétamines et les cathinones se lient aux transporteurs transmembranaires de recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine causant un relargage de neurotrans-

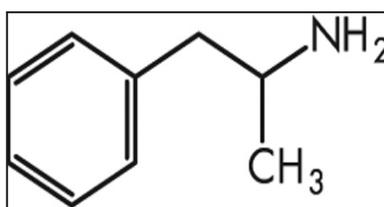


Figure 3. Structure chimique de l'amphétamine.

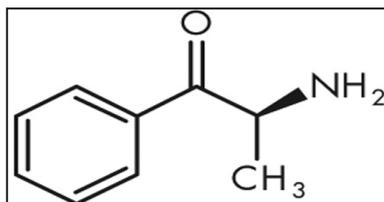


Figure 4. Structure chimique de la cathinone.

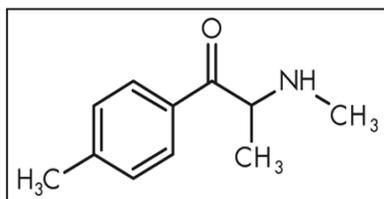


Figure 5. Structure chimique de la méphédronne.

metteurs. L'inhibition de la recapture se ferait par compétition directe au niveau du transporteur, comme dans le cas des amphétamines (6).

Les dérivés des cathinones sont moins puissants que les amphétamines du fait d'une capacité moindre à franchir la barrière hémato-méningée liée à la présence du groupe cétone en position bêta.

La voie de dégradation de la méphédronne est la suivante : N-déméthylation du groupement amine, réduction du groupe cétone en l'alcool correspondant et oxydation du noyau toluène en alcool et acide carboxylique correspondants (7).

CLINIQUE

Les effets cliniques provoqués par la prise de méphédronne sont à rapprocher du syndrome adrénergique (sympathomimétique).

Les signes et symptômes de l'impregnation à la méphédronne ont été étudiés au Royaume-Uni où la prévalence de cette intoxication est élevée. Le NPIS (National Poison Information Service) via sa base de données TOXBASE, a recensé entre mars 2009 et février 2010, 157 cas d'exposition à la méphédronne dont 131 seule ou en association avec de l'alcool (8).

Les signes et symptômes rapportés sont les suivants :

- Agressivité ou agitation (24% des cas)
- Tachycardie (22% des cas)
- Confusion ou psychose (14% des cas)
- Douleur thoracique (13% des cas)
- Nausées (11% des cas)
- Palpitations (11% des cas)
- Vasoconstriction périphérique (8% des cas)
- Céphalées (5% des cas)
- Convulsions (3% des cas)

Dans l'étude de Dargan et coll. 17,6% des utilisateurs se considèrent dépendant à cette drogue (3).

Malgré la notion d'une mortalité importante diffusée dans le presse grand public, il n'existe à ce jour qu'un cas documenté de décès lié à une prise isolée de méphédronne (9).

Il est intéressant de constater que des effets cliniques sévères peuvent persister plus de 24h après la dernière exposition. Les raisons de ces effets de longue durée sont peu claires et sembleraient être dues à une accumulation résultant de prises répétées sur un court laps de temps (binge use).

Le temps d'élimination des β -céto-amphétamines étudiées est rapide avec, par exemple, une demi-vie d'élimination de 1,5 à 2,3 heures pour la cathinone (10).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic se fera essentiellement par le biais des données anamnestiques.

Il sera possible de le confirmer au moyen de la biologie clinique : les métabolites issus de la consommation de la méphédronne sont détectables dans un échantillon urinaire au moyen de techniques de chromatographie en phase gazeuse et de spectrométrie de masse. Ils apparaissent dans les urines dans l'heure suivant la prise et restent détectables durant 3 à 5 jours (7).

Les examens complémentaires utiles dans le contexte d'une intoxication à la méphédronne seront :

- Mesure de la glycémie capillaire
- Une biologie sanguine comprenant les électrolytes, la fonction rénale, dosage des CPK, bilan de coagulation, tests de la fonction hépatique, gaz du sang artériels, dosage des enzymes cardiaques.
- Electrocardiogramme (répété au besoin)

- Radiographie pulmonaire (afin d'exclure d'éventuelles lésions liées à la prise par voie nasale : pneumothorax, pneumomédiastin)

- Abdomen à blanc en cas de suspicion d'ingestion de gros conditionnements (body packing)

- CT cérébral en cas de symptômes neurologiques persistants

TRAITEMENT DE L'INTOXICATION À LA MÉPHÉDRONE

Les informations disponibles sur le traitement des intoxications à la méphédronne proviennent uniquement des observations réalisées dans un service d'urgence du centre de Londres (11). Dans cette série, 15 patients avec une anamnèse de consommation de méphédronne furent mis en observation. Dans cet échantillon, 20% nécessitèrent un traitement par benzodiazépines pour le traitement d'une agitation. Tous les 15 quittèrent le service sans séquelles.

Pour la prise en charge d'effets secondaires plus graves, il n'existe pas de conduite à tenir bien définie et le traitement reste empirique.

On peut extrapoler, vu leurs similitudes pharmacologiques, que le traitement de situations critiques lors d'intoxications aux bêta-céto-amphétamines recouvre largement la prise en charge de l'intoxication aux amphétamines.

Le contrôle des voies aériennes, de la ventilation et de la circulation (ABC) est la priorité.

Les patients présentant une agitation significative ou des signes d'instabilité cardio-vasculaire, respiratoire ou neurologique nécessitent le transfert vers un plateau disposant de moyens de réanimation, une mise au point et un traitement immédiat. Les arrêts cardiaques seront pris en charge selon un protocole ALS (Advanced Life Support).

La décontamination digestive est théoriquement efficace si elle est administrée dans l'heure qui suit la prise de méphédronne sous la forme d'une dose de 50 g de charbon activé. Il n'est cependant pas prouvé qu'elle améliore le pronostic des patients (12).

L'hémodialyse et l'hémofiltration sont inefficaces.

L'agitation doit être traitée énergiquement. En effet, la sur-stimulation sympathique associée accroît le risque d'hypertension, et d'arythmies malignes.

Les patients devront parfois bénéficier d'une contention physique mais seulement pour faciliter la mise en oeuvre d'une sédation rapide.

Les benzodiazépines sont les agents de premier choix : en facilitant l'inhibition du SNC *via* la voie des récepteurs GABA, les benzodiazépines sont des antagonistes indirects de la stimulation induite par les amphétamines. Elles réduisent la stimulation du SNC, le rythme cardiaque, la pression artérielle et l'activité musculaire. Le diazépam est l'agent de premier choix. Il doit être administré par voie intra-veineuse sous la forme de bolus de 2,5 à 5 mg à répéter toutes les 5 minutes jusqu'à obtention de l'effet clinique souhaité. Le midazolam par voie IM à la dose de 5 à 10 mg est une alternative en l'absence de voie veineuse disponible. Les anti-psychotiques en ce inclus l'halopéridol et l'olanzapine peuvent faire baisser le seuil convulsif, induire des arythmies, générer une hypotension et ne sont donc pas à recommander en première ligne de traitement. Ils peuvent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des symptômes psychotiques dont la température corporelle et le status cardiovasculaire sont normaux.

Les convulsions constatées dans ce contexte sont généralement brèves et répondent aux benzodiazépines. L'agent de choix est le diazépam aux mêmes doses que celles conseillées pour le traitement de l'agitation. La diphantoïne, pro-arythmogène, est à déconseiller dans ce contexte (13). En cas d'état de mal épileptique, le patient sera sédaté par propofol ou phénobarbital et ses voies aériennes sécurisées. Une cause lésionnelle aux convulsions sera dès lors recherchée par la réalisation d'un scanner de l'encéphale.

L'hypertension artérielle est rarement décrite dans le contexte d'intoxication à la méphédrone. En cas d'intoxication aux stimulants du SNC, les benzodiazépines sont les agents de première ligne car elles limitent la sur-stimulation sympathique. En cas d'efficacité insuffisante, il pourra être adjoint des dérivés nitrés par voie intra-veineuse (dinitrate d'isosorbide, nitroglycérine). Les β -bloqueurs sont contre-indiqués car il peuvent induire *via* le blocage des récepteurs β_2 , une stimulation non-contrôlée des récepteurs α et aggraver l'hypertension de façon paradoxale (14).

Les arythmies éventuelles seront traitées par les moyens habituels, si un β -bloqueur est nécessaire, l'on choisira l'esmolol, de très courte durée d'action, pour minimiser les risques d'hypertension paradoxale.

Il n'y a pas à notre connaissance de cas d'hyperthermie maligne ou d'infarctus du myocarde décrits dans le cadre d'intoxication à la méphédrone. Les autres plaintes rencontrées seront traitées de façon symptomatique.

CONCLUSION

Les dérivés synthétiques de la cathinone et leur chef de file la méphédrone représentent un problème de santé publique grandissant dans l'Union Européenne.

Tant l'épidémiologie que les protocoles de prise en charge de cette intoxication restent à préciser.

Notre objet est d'attirer l'attention des médecins de la première ligne sur une forme de toxicomanie encore peu répandue dans notre pays. Des études ultérieures seront nécessaires afin de mieux comprendre la toxicité aiguë et chronique en relation avec ces produits afin d'en optimiser la prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

- Schifano F, Albanese A, Fergus Set, al.— Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'). Chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology*, 2011, **214**, 593-602.
- La méphédrone : une drogue accessible sur le net. 2010; Available from: <http://levif.rnews.be/fr/news/actualite/sciences-et-sante/la-mephedrone-une-drogue-accessible-sur-le-net/article-1194841428945.htm>.
- 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, **103**, 875-879.
- EMCDDA. Synthetic cathinones. 2010. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones>.
- Kalix P.— Pharmacological properties of the stimulant khat. *Pharmacol Ther*, 1990, **48**, 397-416.
- Nagai F, Nonaka R, Satoh Hisashi Kamimura K.—The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. *Eur J Pharmacol*, 2007, **559**, 132-137.
- Meyer MR, Wilhelm J, Peters FT, Maurer HH.— Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*, 2010, **397**, 1225-1233.
- James, D, Adams RD, Spears R, Cooper G, et al.— Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service. *Emerg Med J*, 2010, (Epub ahead of print PMID : 20798084).
- Gustavsson D, Escher C.— Mephedrone-Internet drug which seems to have come and stay. Fatal cases in Sweden have drawn attention to previously unknown substance. *Lakartidningen*, 2009, **106**, 2769-2771.
- Widler P, Mathis K, Brenneisen P, Kalix P, et al.— Pharmacodynamics and pharmacokinetics of khat : a controlled study. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, **55**, 556-562.
- Wood DM, Greene SL, Dargan PI.— Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. *Emerg Med J*, 2010, (Epub ahead of print. PMID : 20581379).

12. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA.— Position paper : single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol*, 2005, **43**, 61-87.
13. Greene SL, Kerr F, Braitberg G.— Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas*, 2008, **20**, 391-402.
14. Hall AP, Henry JA.— Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Br J Anaesth*, 2006, **96**, 678-685.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. X. Bertrand, Service des Urgences, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
Email : bexa78@gmail.com