

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 29 février 2016 à POITIERS
par Monsieur GIBAUD Thomas
né le 17 Novembre 1989

Les cathinones : d'une pratique locale ancestrale aux « Bath salts ».

Composition du jury :

Président : Madame Pain Stéphanie, Maître de Conférences en Toxicologie

Membres : Madame Baret Marita, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur Fauconneau Bernard, Professeur en Toxicologie

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 29 février 2016 à POITIERS
par Monsieur GIBAUD Thomas
né le 17 Novembre 1989

Les cathinones : d'une pratique locale ancestrale aux « Bath salts ».

Composition du jury :

Président : Madame Pain Stéphanie, Maître de Conférences en Toxicologie

Membres : Madame Baret Marita, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur Fauconneau Bernard, Professeur en Toxicologie



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

REMERCIEMENTS :

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements à mon directeur de thèse, le Pr Bernard Fauconneau. Je le remercie notamment pour m'avoir guidé dans la rédaction de cette thèse, pour ses nombreux conseils, son soutien, sa disponibilité et sa patience.

Mes remerciements s'adressent également au Dr Stéphanie Pain pour avoir accepté de présider ce jury et pour avoir pris le temps d'examiner mon travail.

Je remercie tout particulièrement Marita, que j'apprécie énormément, pour sa relecture et pour avoir accepté d'être membre du jury en ce jour si important pour moi.

Je tiens sincèrement à remercier ma chérie Lorina d'être à mes côtés chaque jour. Merci pour son aide précieuse et pour tout son amour. Je lui souhaite toute la réussite pour sa dernière année d'études et que les rôles soient inversés dans quelques mois.

Je remercie infiniment mes parents Marion et Jean-Luc et mon frère Guillaume pour m'avoir aidé, motivé et encouragé tout au long de mes études. Merci d'avoir toujours été présents et d'avoir fait de moi la personne que je suis.

Je remercie aussi Marie-Paule qui me fait le plaisir d'être présente aujourd'hui bien que la Réunion ne soit pas la porte d'à-côté.

Enfin, un grand merci à mes amis Agathe, Camille, David, Karine, Laurent et les autres qui ont partagé les bancs de cette faculté avec moi et sans qui les exams n'auraient pas été les mêmes. Merci pour ces bons moments en espérant qu'il y en ait plein d'autres.

Sommaire :

Introduction

Première partie : du khat aux cathinones de synthèse

1. Le khat et ses cathinones naturelles :

- 1.1. Le terme « Khat »
- 1.2. La plante *Catha edulis*
- 1.3. Utilisation traditionnelle
- 1.4. Répartition et consommation du khat dans le monde
- 1.5. Composition des feuilles de khat
- 1.6. Propriétés et toxicité
 - 1.6.1. Pharmacologie
 - 1.6.2. Toxicologie
 - 1.6.2.1. Toxicité aiguë
 - 1.6.2.2. Toxicité chronique
- 1.7. Législation

2. Des cathinones naturelles aux cathinones de synthèse :

- 2.1. Le khat : une drogue qui peine à séduire
- 2.2. Découverte et synthèse des premières cathinones dans l'histoire
- 2.3. Utilisations thérapeutiques
- 2.4. Un usage récréatif et toujours plus de cathinones de synthèse

Seconde partie : la chimie des cathinones de synthèse et leurs effets sur la santé publique

1. Structures chimiques :

- 1.1. Similitudes entre amphétamine, MDMA et cathinones de synthèse
 - 1.1.1. Structure chimique générale des amphétamines
 - 1.1.2. Structure chimique de la MDMA
 - 1.1.3. Structure chimique générale des cathinones de synthèse

1.2. Les dérivés synthétiques de la cathinone

1.2.1. Quatre familles

1.2.1.1. Les cathinones N-alkylées en R1 et/ou R2 (parfois avec un cycle en R3)

1.2.1.2. Les cathinones 3,4-méthylènedioxy-N-alkylées

1.2.1.3. Les cathinones N-pyrrolidine

1.2.1.4. Les cathinones 3,4-méthylènedioxy-N-pyrrolidine

1.2.2. La naphyrone

2. Pharmacologie :

2.1. Pharmacocinétique

2.2. Pharmacodynamie

2.2.1. Mécanisme d'action des cathinones de synthèse

2.2.2. Des profils neuropharmacologiques distincts et des effets comportementaux différents

3. Effets et toxicité clinique :

3.1. Effets physiques et psychiques recherchés

3.2. Toxicité clinique

4. Diagnostiquer et traiter les intoxications aux cathinones :

4.1. Les éléments de diagnostic

4.1.1. Les analyses médicales

4.1.2. L'examen clinique

4.2. Le traitement

Troisième partie : les bath salts : un phénomène mondial

1. Internet et les « Bath salts » :

1.1. Les sites de vente sur Internet

1.2. Les bath salts : des produits marketing

2. Modes de consommation :

2.1. Formes galéniques

2.2. Voies d'administration

2.3. Habitudes des utilisateurs

3. Epidémiologie, population et milieux concernés :

3.1. Prévalence

3.2. Population et milieux concernés

Quatrième partie : détecter les cathinones pour mieux traiter et légiférer

1. Identifier et doser :

1.1. Les méthodes d'analyse dans les milieux biologiques

1.2. Que renferment ces « bath salts » ?

2. La législation encadrant les cathinones :

2.1. Toujours des « Legal highs » ?

2.2. Effets de la réglementation des cathinones de synthèse

Conclusion

Bibliographie

Serment de Galien

Résumé

Listes des abréviations :

AAPCC : The American Association of Poison Control Centers
ACMD : Advisory Council on the Misuse of Drugs
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ALAT : Alanine Amino Transférase
ASAT : Aspartate Amino Transférase
BCS : British Crime Survey
CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
COMT : Catechol O-méthyltransférase
CPK-MB : Créatine phosphokinase muscle-brain
CSA : Controlled Substances Act
CSP : Code de la Santé Publique
CYP450 : Cytochrome P450
DAWN : Drug Abuse Warning Network
DEA : Drug Enforcement Administration
ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EMCDDA : European Monitoring Center for Drugs and Drug Abuse
EWS : European union early Warning System
IM : Intramusculaire
IV : Intraveineux
MEPH : Méphédronne
MDMA : 3,4-méthylènedioxyamphétamine.
MDMC : Méthylone
MDPV : 3,4-méthylènedioxyprovalérone
NFS : Numération de la Formule Sanguine
NPIS : National Poisons Information Service
NPS : (« New Psychoactive Substance ») Nouveaux Produits de Synthèse
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
SNC : Système Nerveux Central
URSS : Union des Républiques Socialistes Soviétiques
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des illustrations :

Photo 1 : Plantation de khat (bootsnall.com)

Photo 2 : La plante (anthrome.wordpress.com)

Photo 3 : Feuilles de khat (anthrome.wordpress.com)

Photo 4 : Plantation de khat (www.juanherrerophoto.wordpress.com)

Photo 5 : Bottes de khat (www.theguardian.com)

Photo 6 : La chique du khat (www.moc500marieevedepayne.wordpress.com)

Photo 7 : Cristaux de bath salts (www.axisresidentialtreatment.com/designer-drug-addiction/)

Photo 8 : Paquets de bath salts (www.health-street.net)

Photo 9 : Bath salts Superman (MDPV)

Figure 1 : Structure moléculaire de la cathine

Figure 2 : Structure moléculaire de la cathinone

Figure 3 : Structure moléculaire du pharmacophore phénéthylamine

Figure 4 : Structure moléculaire de l'amphétamine

Figure 5 : Structure moléculaire de la MDMA (Ecstasy)

Figure 6 : Structure générale des cathinones de synthèse

Figure 7 : Structures moléculaires des cathinones *N*-alkylées

Figure 8 : Structures moléculaires des cathinones 3,4-méthylènedioxy-*N*-alkylées

Figure 9 : Structures moléculaires des cathinones *N*-pyrrolidine

Figure 10 : Structures moléculaires des cathinones 3,4-méthylènedioxy-*N*-pyrrolidine

Figure 11 : Structure moléculaire de la Naphyrone

Graphique 1 : Nombre de NPS recensés par « the EWS » entre 2005 et 2014 (Reproduit avec la permission de l'EMCDDA)

Tableau 1 : Liste des cathinones de synthèse les plus retrouvées

Tableau 2 : Tableau clinique des intoxications aux cathinones de synthèse

Tableau 3 : Noms de rue des cathinones de synthèse

Introduction :

Depuis des siècles, les populations vivant dans les pays de la corne de l'Afrique et de la péninsule arabique (Arabie Saoudite, Yémen) consomment traditionnellement le khat.

Cette feuille mâchée ou bien infusée joue un rôle culturel et social important au sein des communautés locales qui les consomment quotidiennement pour leurs propriétés énergisantes, fortifiantes et euphorisantes.

Les propriétés attribuées à ces feuilles ont clairement été démontrées par la mise en évidence de la présence de cathinone. Cette cathinone, proche des amphétamines, est en effet le principal composant psychoactif retrouvé dans les feuilles de khat (Asser et Taba, 2015).

Des études sur la structure de la cathinone et sa synthèse ont été menées, visant à créer des thérapeutiques nouvelles. Pour ce faire, des dérivés de la cathinone ont été développés en laboratoire.

D'un intérêt thérapeutique de prime abord, la recherche de nouvelles cathinones de synthèse s'est orientée progressivement vers une recherche ciblée pour un usage récréatif, les effets euphorisants des cathinones expliquant la synthèse accrue de nouvelles cathinones dérivées.

Ainsi, depuis les années 2000, la Méphédronne, la Méthylone, la MDPV, la Naphyrone... ont fait incessamment leur apparition sur le marché des drogues récréatives, allongeant la liste toujours plus longue des cathinones de synthèse encore nommées « Bath salts » : sel de bain en français.

Ces dernières font parti des Nouveaux Produits de Synthèse : les NPS qui constituent des groupes de substances synthétisées pour mimer les effets des drogues illicites (J P. Smith, 2015).

Les cathinones ont, elles, des effets similaires à des molécules telles que la métamphétamine, l'ecstasy ou encore la cocaïne (L J. Marinetti, 2013).

Profitant d'une législation ambiguë et tardant à réagir, ces bath salts estampillés « not for human consumption » (non destiné à la consommation humaine) constituent parfois une alternative « légale » aux drogues illicites.

Les fabricants synthétisent sans cesse de nouvelles cathinones en modifiant la structure chimique de la molécule pour créer une nouvelle substance échappant à la législation en vigueur et pouvant être vendue comme « Legal highs » (euphorisants légaux).

L'objet de cette thèse vise à dresser un portrait actuel de l'essor des NPS et particulièrement des bath salts à travers le monde et les problèmes engendrés sur la santé publique.

Après être remontés aux sources des premières cathinones naturelles issues du khat et avoir montré l'intérêt suscité pour les cathinones de synthèse dans une première partie, nous nous intéresserons dans une seconde partie à la chimie des cathinones. Ainsi, nous étudierons la toxicité des cathinones de synthèse et soulignerons leurs effets délétères sur la santé humaine.

Devant le succès grandissant des cathinones de synthèse, le nombre d'intoxications et donc d'hospitalisations les concernant a augmenté ces dernières années. Nous verrons comment diagnostiquer et traiter ces intoxications.

Nous montrerons ensuite dans une troisième partie l'émergence des bath salts devenus un phénomène global. De fait, la consommation de cathinones de synthèse ne cesse d'augmenter à travers le monde.

Nous verrons que l'offre croissante de cathinones de synthèse, sa facilité d'accès car vendue à prix attractifs sur des sites internet : les « smartshops », ainsi que son statut particulier de drogue légale expliquent en partie l'engouement autour des cathinones.

Pour finir, dans la quatrième partie nous nous intéresserons aux moyens d'identification et de dosage des cathinones et répondrons à cette question : Que renferment vraiment ces « Bath salts » ?

Enfin, nous verrons comment les institutions internationales, européennes, américaines légifèrent pour tenter de contrôler cette consommation de cathinone.

Fabricants de drogues, distributeurs et utilisateurs s'adaptent et ont souvent une longueur d'avance. La compétition entre ces derniers et les autorités ne semble pas terminée.

Première partie :
du khat aux cathinones de synthèse



Photo 1 : Plantation de khat

1. Le khat et ses cathinones naturelles :

1.1. Le terme « Khat » :

Le khat désigne à la fois la plante *Catha edulis* et la drogue fabriquée à partir de ses feuilles ou de ses jeunes boutons frais.

Cette drogue est également connue sous d'autres noms vernaculaires en fonction des modes de consommation et des différentes situations géographiques où elle est retrouvée.

Parmi ceux-ci on retrouve : « kat », « gat », « catha », « qat », « chat », « tschat », « miraa », « murungu », « thé Arabe », « thé Abyssin », « thé Africain », « Bushman tea », « Katyna », « salade africaine », « kuses-salahin » et « tohai » (L J. De Felice, 2013).

1.2. La plante *Catha edulis*:

Le khat a été décrit pour la première fois par un botaniste suédois : Peter Forskal au cours d'une exploration en Egypte et au Yémen entre 1761 et 1763.

Elle a été classée en 1765 comme appartenant à la famille des Celastraceae (M J. Valente, 2013).

Il existe différentes variétés de *Catha edulis* en fonction des régions où la plante est cultivée (P Griffiths, 2010).

C'est un arbuste florifère qui, en fonction des variétés, peut atteindre une dizaine de mètres.

Il est résistant à la sécheresse et son feuillage est persistant.

Les feuilles sont brillantes, vertes foncées avec une face inférieure plus claire.

Elles présentent une marge dentée et un pétiole court rosâtre la plupart du temps.



Photo 2 : La plante



Photo 3 : Feuilles de khat

1.3. Utilisation traditionnelle :

Les premières références au khat apparaissent vers 973-1053 après J-C. Il est importé du Turkistan. Al-Biruni, un scientifique arabe de l'époque, décrit le khat dans son recueil Kitab al-Saidana fi al-Tibb comme une plante étant utilisée dans le traitement des affections hépatiques et gastriques.

Le khat mâché semble avoir commencé à être utilisé dès le XIII^{ème} siècle en Abyssinie (l'actuelle Ethiopie), au XIV^{ème} siècle dans le sud de la mer rouge puis au XV^{ème} siècle au Yémen où il semble que les marchands l'utilisaient pour tromper l'ennui (H M A. Ageely, 2008) ; (A. El-Menyar, 2015).

La matière végétale, constituée des tiges, des feuilles et des boutons floraux, se consomme fraîche c'est-à-dire moins de 3 jours après avoir été récoltée.

Les feuilles de khat sont ramassées tôt le matin. Elles sont ensuite vendues en botte d'environ 100 à 200g de feuilles fraîches, entourées de feuilles de bananier pour préserver leur fraîcheur, puis consommées l'après midi même le plus souvent.



Photo 4 : Plantation de khat



Photo 5 : Bottes de khat

Bien que le khat puisse être consommé en infusion, fumé ou bien mangé sous forme de pâte avec du miel, le mode de consommation de loin le plus répandu demeure la mastication (P. Griffiths, 2010).

Les « Khat sessions » : des séances de mastication.

L'usage veut que les consommateurs de khat, souvent une dizaine d'hommes, rapportent leurs feuilles et se rassemblent à l'intérieur d'une maison quelques heures peu après le déjeuner pour mâcher ensemble le khat. Les chiqueurs s'installent en fonction de leurs positions sociales sur de larges coussins confortables pendant 3 à 4 heures durant lesquelles ils échangent sur divers sujets.

La matière fraîche de khat est mâchée et conservée quelque temps dans la bouche : entre 10 minutes et plusieurs heures.

Le jus issu de la mastication est avalé.

Au fur et à mesure, des feuilles sont ajoutées et forment une boule mastiquée de plus en plus grosse dans le creux de la joue.

Puis, la boule est recrachée.

Des pipes à tabac ou bien des narguilés sont placés au centre de la pièce et du tabac est fumé par l'assemblée tout au long de la séance.



Photo 6 : La chique du khat

Le khat possède un goût amer, astringent, légèrement sucré et une odeur aromatique (A. El-Menyar, 2015). C'est pourquoi, ensemble ces hommes partagent également des boissons à base de cola, du thé noir, ou juste de l'eau fraîche (H M A. Ageely, 2008).

En outre, la mastication des feuilles colore les dents en brun et laisse la langue verdâtre.

Typiquement, mâcher une botte de feuilles de khat de 100 à 200g quotidiennement est considéré comme étant une consommation usuelle modérée. Les effets durent pendant plusieurs heures.

1.4. Répartition et consommation du khat dans le monde :

Cette plante originaire d'Éthiopie est communément cultivée et retrouvée dans une région s'étendant de la corne de l'Afrique (Éthiopie, Somalie, Kenya, Erythrée, Djibouti, Tanzanie, Ouganda) au Sud de la Péninsule arabique (Yémen, Arabie Saoudite) (H M A. Ageely, 2008).

Principalement à cause du fait que les feuilles doivent être consommées fraîches, la répartition géographique de la plante et les lieux de consommation du khat restent fortement corrélés.

Une forte consommation est observée dans la plupart des pays de l'Afrique de l'Est notamment en Somalie, en Éthiopie, en Ouganda, au Kenya.

La majorité des consommateurs de khat se trouve au Yémen. Nulle part ailleurs sa consommation y est aussi importante.

Le khat rythme la vie des Yéménites. Environ 90% des hommes adultes en chiquent pendant 3 à 4 heures par jour et 50% ou plus des femmes ont pris cette habitude. Environ 73% des femmes au Yémen mâchent fréquemment du khat. Même les enfants l'utilisent : 15 à 20% des moins de 12 ans sont des consommateurs journaliers de khat.

Cette drogue est depuis longtemps utilisée au cours des cérémonies culturelles et religieuses telles que les mariages, les circoncisions et les funérailles.

Les habitants du Yémen considèrent le khat comme un outil de communication et d'intégration sociale, au même titre que l'alcool et le tabac dans les pays occidentaux.

Consommer du khat y est considéré comme une coutume ancestrale (M J. Valente, 2013).

Au Yémen, le khat pose de réels problèmes socio-économiques (A. El-Menyar, 2015).

Il engendre dans ce pays un problème d'absentéisme au travail, de fainéantise et pèse lourd dans les dépenses des ménages : près de 1/3 des revenus des foyers sont destinés à l'achat du khat (H M A. Ageely, 2008).

De plus, près de 2/3 des terres fertiles du pays sont utilisées pour cultiver le khat. Cette culture est bien plus lucrative que celle d'autres plantes.

En effet, le prix du khat varie de 0,50\$ à 20\$ le kilo dans les pays d'Afrique de l'Est en fonction de sa qualité.

Au Royaume-Uni, la botte de feuilles coûte entre 3£ et 7£ et aux États-Unis elle peut atteindre 50\$.

La consommation de khat s'est mondialisée. Au cours des 30 dernières années, le développement des moyens d'échange, d'Internet et les flux migratoires ont favorisé l'augmentation de la consommation de khat notamment en alimentant le marché européen et américain.

Aujourd'hui, on estime à 20 millions le nombre d'utilisateurs réguliers de khat à travers le monde (A. El-Menyar, 2015).

L'Europe est un carrefour d'exportation du khat vers l'Amérique du Nord et représente à elle seule environ 40% du khat saisi à travers le monde (P. Griffiths, 2010).

Néanmoins, en dehors de la zone de production du khat, cette drogue reste marginale car présente moins d'intérêt comparée aux drogues de synthèse.

La consommation de khat dans les pays occidentaux semble restreinte aux hommes des populations issues de l'immigration des pays d'Afrique de l'Est chez qui utiliser le khat reste une habitude (H M A. Ageely, 2008) ; (A. El-Menyar, 2015).

1.5. Composition des feuilles de Khat:

En 1887, Fluckiger et Gerock détectent une substance psychoactive qu'ils nomment « katin » qui sera identifiée en 1930 par Wolfes comme étant la (+)-norpseudoephedrine encore appelée cathine.

Cette cathine ne pouvant expliquer à elle seule les effets pharmacologiques du khat, d'autres recherches ont mené à l'identification d'une autre substance active en 1975 : la cathinone = (-)-alpha-aminopropiophenone (M J. Valente, 2013) ; (J M. Prosser, 2012).

Ainsi, parmi la quarantaine de composants contenus dans le khat, la cathinone et la cathine sont responsables des principaux effets recherchés.

Plus la feuille est jeune et fraîche, plus elle renferme de la cathinone. En effet, dans la feuille fraîche, la cathinone est présente à plus forte concentration que la cathine, puisque cette cathine, dix fois moins active, résulte en partie de la transformation de la cathinone.

Outre ces deux alcaloïdes, la feuille fraîche renferme aussi la noréphédrine.

De plus, les feuilles contiennent des tanins : des polyphénols, des flavonoïdes, des terpénoïdes, des stérols, des glycosides, des acides aminés, des vitamines et provitamines : de la vitamine C, des carotènes, des vitamines du groupe B, des minéraux.

1.6. Propriétés et toxicité :

1.6.1 Pharmacologie :

Rappelons que la cathinone est le principal principe actif retrouvé dans le khat et qu'il est en majorité responsable de son activité.

Cet alcaloïde très labile se transforme très vite en cathine, beaucoup moins active. C'est la raison pour laquelle, le khat doit être consommé frais, c'est-à-dire 24 à 36 heures après sa récolte, pour conserver ses propriétés stimulantes et euphorisantes.

Lorsqu'il est mâché, la quasi totalité de la cathinone contenue dans les feuilles est excrétée. Elle est absorbée à hauteur de 60% dans la muqueuse buccale ; le reste dans l'estomac et l'intestin grêle (M J. Valente, 2013).

Il faut attendre environ une demi-heure à une heure après le début de la mastication pour commencer à ressentir ses effets. Le pic plasmatique est, quant à lui, atteint entre une heure trente et trois heures trente de mastication. La cathinone possède une demie vie courte d'une heure et demie contre cinq heures pour la cathine (C. Sastre, 2014).

De plus, la cathinone est majoritairement métabolisée en cathine et en noréphédrine qui sont éliminées dans les urines.

Mécanisme d'action :

La cathinone et la cathine stimulent le Système Nerveux Central (SNC) en augmentant les concentrations des catécholamines (la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline) dans les fentes synaptiques (A L. Bretteville-Jensen, 2013). Elles possèdent ainsi une action amphétamine-like. Elles inhibent aussi la monoamine-oxydase.

La cathinone et la cathine conduisent, par conséquent, à une action stimulante et euphorisante (C. Sastre, 2014).

L'intensité des effets observés est variable en fonction des individus, du contexte de prise, de la quantité et de la qualité du khat consommé.

1.6.2. Toxicologie :

Le khat est consommé pour :

- Son action stimulante qui permet de soulager la fatigue notamment chez les travailleurs et les étudiants.
- Soulager la faim et ainsi réduire l'appétit.
- L'euphorie et donc la sensation de bien-être et d'exaltation qu'il procure, raison pour laquelle il a eu un intérêt particulier pour traiter la dépression (M L. Banks, 2013).
- Sa capacité à renforcer la vigilance, les capacités intellectuelles, l'énergie, l'estime de soi, à faciliter la communication et donc les interactions sociales.

1.6.2.1 Toxicité aiguë :

Des effets secondaires sont rapidement observés tels que l'insomnie, la dépression, le manque de concentration, une perte d'appétit, une anxiété, une agressivité, une léthargie, des psychoses, un regard fixe, un syndrome sérotoninergique avec : une dilatation de la pupille, une sécheresse de la bouche, une sensation de soif, une augmentation de la fréquence respiratoire, une hyperthermie, une tachycardie, une hypertension artérielle et une constipation (M L. Banks, 2013) ; (J M. Prosser, 2012).

Les complications observées notamment lors de surdosages sont: une paranoïa, des idées suicidaires, un accès de violence, des hémorragies cérébrales, un infarctus, un œdème pulmonaire.

1.6.2.2. Toxicité chronique :

A long terme, le khat peut provoquer de sévères troubles neurologiques (insomnie, dépression, troubles de la mémoire), psychologiques (psychoses, troubles de la personnalité, de la sexualité), cardiovasculaires (tachycardie, hypertension, augmentation des coronaropathies), dentaires (kératoses sur les muqueuses buccales), gastro-intestinaux (oesophagites, gastrites), génito-urinaires.

Sont aussi observés lors d'une consommation chronique de khat, une malnutrition conduisant à une dénutrition, des pathologies hépatiques telles que la cirrhose, ainsi qu'une augmentation du risque de cancer de la bouche et de la gorge.

La consommation régulière de khat induit une tolérance ainsi qu'une dépendance (M L. Banks, 2013).

1.7. Législation :

Bien que consommer du khat soit une tradition ancestrale pour certains et une drogue dangereuse pour d'autres, les problèmes de santé posés par la consommation globale de khat incitent les autorités à légiférer à travers le monde.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère le khat comme un stupéfiant moins addictif que l'alcool ou le tabac (A. El-Menyar, 2015).

En Europe :

Dans de nombreux pays européens dont l'Allemagne, la France, l'Italie, l'Irlande, le Danemark, la Suède, la Norvège, le khat est interdit.

En France, dès le 20 février 1957, le khat est inscrit sur la liste des stupéfiants. Son usage est interdit par l'article L3421-1 du Code de la Santé Publique (CSP) qui prévoit des amendes allant jusqu'à 3750 euros ainsi que des peines de prison pouvant aller jusqu'à un an.

« L'incitation à l'usage et au trafic et la présentation du produit sous un jour favorable sont interdites : l'article L3421-4 du CSP prévoit des amendes (jusqu'à 75 000 euros) et des peines de prison (jusqu'à 5 ans).

Les actes de trafic sont aussi interdits. Les articles 222-34 à 222-43 du Code Pénal prévoient des amendes (jusqu'à 7 500 000 euros) s'accompagnant de peines de prison (jusqu'à 30 ans de réclusion criminelle) » (www.drogues-info-service.fr).

Mais le khat reste légal et donc toléré dans certains pays tels que le Portugal et le Royaume-Uni, où l'Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) ne pouvant établir un lien évident de causalité entre la consommation de khat et ses impacts sur la société, a rejeté la proposition de loi visant à interdire le khat.

Le khat peut donc être importé librement dans certains pays membres de l'Union Européenne et être objet de contrôle et de sanctions dans d'autres.

En Amérique du Nord :

Le khat est interdit et donc illégal aux États-Unis et au Canada. Aux États-Unis, dès 1993, la cathinone est classée au tableau I du CSA (Controlled Substances Act) c'est-à-dire dans la même catégorie que l'héroïne. La cathine, quant à elle, est classée au tableau IV en 1988.

Le khat semble tomber dans le tableau I dès lors que des cathinones sont détectables (M J. Valente, 2013).

En Océanie :

En Australie, l'importation du khat est contrôlée par la « Customs (Prohibited Imports) Regulation » et une licence accordée par la « Therapeutic Goods Administration » autorise l'importation de 5kg de khat par mois et par personne dans le cadre d'une consommation personnelle (H M A. Ageely, 2008).

En Afrique et au Moyen-Orient :

Le khat est légal dans une partie de la Somalie, en République de Djibouti, en Ouganda, en Éthiopie, au Yémen ainsi qu'en Israël.

L'utilisation du khat est illégale dans tous les pays du golf arabe hormis le Yémen.

Dès 1971, l'Arabie saoudite interdit la culture, le commerce et la consommation de khat par un décret royal considérant le khat comme un narcotique. Une région proche du Yémen « le Jazan » fait exception car depuis des siècles, il est d'usage d'en consommer.

Le khat est aussi interdit en Égypte, au Maroc, au Soudan et au Koweït.

2. Des cathinones naturelles aux cathinones de synthèse :

2.1. Le khat : une drogue qui peine à séduire:

Rappelons que la consommation du khat dans les pays occidentaux reste limitée et est, pour l'essentiel, une plante utilisée par les immigrants d'Afrique de l'Est.

En effet, les contraintes liées à l'utilisation de cette drogue sont nombreuses comparées à d'autres stimulants.

Le khat doit être consommé très rapidement après la récolte pour qu'il conserve son activité.

La plante ne contient qu'une faible quantité de cathinone, d'où la nécessité de consommer pendant de longues périodes de nombreuses feuilles pour avoir progressivement les effets recherchés.

La quantité usuelle pour une journée est de 100 à 200g de plantes fraîches, d'où une drogue difficile à cacher et à transporter.

En effet, bien que la consommation de khat soit de loin inférieure à celle de la cocaïne, le poids annuel de khat saisi en Europe représente environ la moitié du poids de cocaïne saisie.

Pour ces différentes raisons, la consommation de khat reste largement restreinte aux populations immigrées des régions où cette habitude de consommation est bien ancrée.

Une drogue pouvant être stockée longtemps, transportée et utilisée facilement, et présentant des effets rapides, qui plus est légale, semble plus appropriée pour répondre aux besoins des utilisateurs et ainsi alimenter un marché toujours plus lucratif (P. Griffiths, 2010).

2.2. Découverte et synthèse des premières cathinones dans l'histoire :

La plupart des drogues de synthèse ont pour origine la recherche et la synthèse de nouvelles molécules par les chimistes de l'industrie pharmaceutique afin de créer de nouveaux traitements (E W. Gunderson, 2013) ; (C L. German, 2013).

De part les propriétés stimulantes et euphorisantes du khat, de nombreuses recherches ont été menées afin de découvrir les substances responsables de son activité.

Si on sait aujourd'hui que les principales cathinones naturelles retrouvées dans les feuilles de *Catha edulis* sont la cathinone ((2S)-2-amino-1-phenylpropan-1-one ou 2-aminopropiophenone), la cathine, et la R,S-noréphédrine (C. Sastre, 2014), c'est grâce à la contribution de plusieurs chercheurs (J M. Prosser, 2012).

Fluckiger et Gerock sont les premiers à détecter la substance psychoactive issue du khat. Ils la nommèrent « katin ».

C'est Wolfes qui en 1930 identifia la « katin » comme étant la (+)-norpseudoephedrine, un alcaloïde aussi présent dans une plante : l'Ephedra.

Pendant une trentaine d'année la (+)-norpseudoephedrine encore nommée cathine a été considérée comme étant la principale substance responsable de l'activité du khat. Toutefois, la seule présence de cathine ne pouvant expliquer les effets pharmacologiques du khat, des études ont été menées et c'est en 1975 que United Nations' Narcotics Laboratory isole du khat une autre molécule : la (-)-alpha-aminopropiophenone encore nommée cathinone (L J. De Felice, 2013).

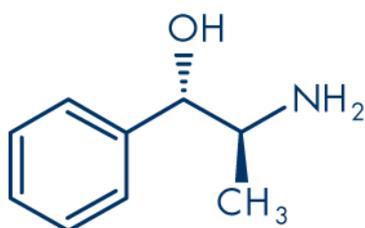


Figure 1 : Structure moléculaire de la cathine

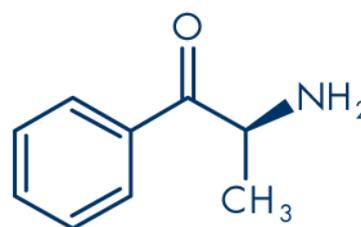


Figure 2 : Structure moléculaire de la cathinone

La cathinone est essentiellement responsable des effets euphorisants amphetamine-like, la cathine étant dix fois moins active que la cathinone (M J. Valente, 2013).

Les années 70 marquent la découverte et par là même, la naissance d'une nouvelle classe de molécules : les cathinones de synthèse.

De part leurs propriétés psychostimulantes et hallucinogènes, elles intéressent l'industrie pharmaceutique mais aussi particulièrement les fabricants de drogues (C L. German, 2013).

Bien que les structures chimiques et la synthèse des premières cathinones de synthèse soient connues depuis le début du siècle dernier, leur abus n'est observé que depuis récemment.

En effet, ces cathinones de synthèse suscitent un vif intérêt dans le domaine des drogues récréatives essentiellement depuis les années 2000.

Dès 1928, Hyde et ses collaborateurs, qui cherchaient à synthétiser des homologues de l'éphédrine, synthétisèrent l'alpha-méthylaminopropiophenone aussi appelée methcathinone ou éphédrone. Cette dernière se voit faire l'objet d'usage abusif dès les années 90.

En 1929, Saem de Burnaga Sanchez décrit une méthode de synthèse de la 4-méthylmethcathinone aussi appelée méphédrone (J M. Prosser, 2012).

Puis en 1967, la MDPV : 3,4-méthylènedioxypropionamide fut synthétisée.

Toutefois, les premiers cas d'abus de méphédrone et de MDPV ne sont observés que bien plus tard : à partir des années 2000 (C L. German, 2013).

En effet, l'émergence de la consommation de cathinones de synthèse présentées comme « légales » se fait en parti en réaction à l'interdiction de la MDMA : 3,4-méthylènedioxy-métamphétamine en 1985 aux États-Unis (L. Karila, 2015) ; (M L. Banks, 2013).

2.3. Utilisations thérapeutiques :

Il y a 700 ans déjà, une revue médicale arabe recommandait le khat pour traiter la dépression (H M A. Ageely, 2008).

Les dérivés de la cathinone ont fait l'objet de nombreuses recherches afin de mettre à contribution leurs propriétés stimulantes du système nerveux central pour des usages thérapeutiques (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

En effet, rappelons que ces cathinones de synthèse agissent essentiellement en augmentant les concentrations des cathécholamines : dopamine, sérotonine et norépinéphrine au niveau synaptique (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

Ainsi, plusieurs substances ont été utilisées comme principes actifs médicamenteux notamment :

- L'éphédrone (methcathinone) est utilisée en URSS comme antidépresseur dans les années 30 et 40 puis après comme stimulant du SNC, agent analeptique et stimulant locomoteur (A H. Lewin, 2013) ; (A L. Bretteville-Jensen, 2013) ; (L J. De Felice, 2014).
- Le bupropion (*m*-chloro-*N*-tert-butyl-cathinone) toujours commercialisé en France sous le nom de Zyban® est utilisé dans le sevrage tabagique (L J. De Felice, 2014).
- L'amfépramone encore appelée diéthylpropion (*N,N*-diéthylcathinone) ainsi que la metamfépramone encore appelée diméthylpropion (*N,N*-diméthylcathinone) sont

employées en tant que coupe-faim (A H. Lewin, 2013).

- Dès les années 70, d'autres cathinones de synthèse : les alpha PPP (alpha-pyrrolidinopropiophenone) dont la 4-méthyl-alpha-pyrrolidinopentanophenone et la pyrovalérone sont utilisées pour traiter l'obésité, l'asthénie, la léthargie (M J. Valente, 2013). Puis, elles sont retirées du marché.
- La MDPV est brevetée par le laboratoire Boehringer Ingelheim en 1967 et utilisée comme stimulant du SNC (L J. De Felice, 2014).
- En 1996, la méthylone est synthétisée et utilisée en tant qu'antidépresseur et antiparkinsonien puis est plus tard retirée.

2.4. Un usage récréatif et toujours plus de cathinones de synthèse :

Si les cathinones de synthèse intéressent les chercheurs pour la recherche clinique, elles suscitent un grand intérêt auprès des fabricants de drogues.

Depuis le début des années 2000 mais surtout à partir de 2009, les nouveaux produits de synthèse (NPS) et particulièrement les cathinones de synthèse rencontrent un succès grandissant chez les consommateurs de drogues (R A. Gregg, 2013).

Ce sont, en effet, des « Designer drugs » c'est-à-dire des drogues de synthèse créées pour mimer les effets des drogues illégales comme la cocaïne, l'ecstasy (MDMA) ou encore les amphétamines (A L. Bretteville-Jensen, 2013) ; (C L. German, 2013).

La majorité des cathinones de synthèse sont produites en Chine et dans les pays du Sud Est asiatique : en Inde, au Pakistan (L. Karila, 2015) ; (J B. Zawilska, 2013) ; (J M. Prosser, 2012).

Les cathinones de synthèse sont populairement nommées et vendues sous le nom de « Bath salts » : sel de bain en français en raison de leur forme la plupart du temps cristalline et de leur conditionnement imitant le design des vrais sels de bain.

Ces bath salts ne sont en rien des sels de bains mais de puissantes drogues stimulantes (E W. Gunderson, 2013).

Encore appelées « Plant food » (engrais), « Stain remover » (détachant) ou « Research chemicals » (produits chimiques pour la recherche), elles ont depuis la fin des années 2000 connu un essor fulgurant en devenant un véritable phénomène de mode dans le domaine des drogues récréatives (O. Cottencin, 2014) ; (Asser et Taba, 2015).

Elles sont aussi considérées et appelées des « Legal highs » c'est-à-dire des drogues constituant une alternative « légale » aux substances illégales car elles sont restées longtemps pour la plupart non réglementées (O. Cottencin, 2014).

Les modifications constantes des structures chimiques faites en laboratoire permettent aux trafiquants d'avoir une longueur d'avance sur les instances judiciaires.

Dès qu'une législation encadre une nouvelle cathinone de synthèse et que celle-ci devient illégale, les fabricants de drogues réagissent en créant une autre molécule en apportant de nouvelles modifications de sorte qu'elle puisse être vendue en échappant à la législation en vigueur (J B. Zawilska, 2013).

De plus, ces cathinones de synthèse sont vendues et estampillées « Not for human consumption » (non destiné à la consommation humaine) ou « not tested for hazards or toxicity » (Risques et toxicité non testés) afin de contourner la législation des stupéfiants et éviter les sanctions (E W. Gunderson, 2013).

La metcathinone, encore appelée éphédrone, ainsi que la méphédrone font partie des premières cathinones de synthèse largement consommées car diffusées à grande échelle.

La facilité à synthétiser l'éphédrone en fait la première cathinone de synthèse à faire l'objet d'abus dès les années 90 (L. Karila, 2015).

En effet, une recette maison mélangeant de l'acide acétique et du permanganate de potassium à des médicaments vendus librement contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine conduit facilement à la synthèse d'éphédrone (M J. Valente, 2013) ; (Asser et Taba, 2015).

La méphédrone constitue quant à elle la première cathinone ayant été détectée par les autorités européennes en novembre 2007. En 2010, les 28 états membres de l'Union Européenne l'avaient détectée (L. Karila, 2015).

La méthylone (3,4-methylenedioxymethcathinone), synthétisée dès 1996 et ayant des effets proches de la MDMA, est présentée aux Pays-Bas dès 2004 en solution liquide et est vendue comme désodorisant à la vanille nommé « Explosion ». La méthylone constitue la première cathinone de synthèse vendue sur Internet et est donc largement diffusée à travers le monde (M J. Valente, 2013).

L'année 1996 marque aussi l'apparition sur le marché des drogues récréatives des cathinones pyrrolidine-N-substituées : la famille des pyrrolidinophénones parmi lesquelles on retrouve :

La MPPP (4-méthyl-alpha-pyrrolidinopropiophénone), la MPHP (4-méthyl-alpha-pyrrolidinohexiophénone), la MPBP (4-méthyl-alpha-pyrrolidinobutiophénone), la MOPP (4-methoxy-alpha-pyrrolidinopropiophénone), la MDPPP (3,4-méthylènedioxy-alpha-pyrrolidinopropiophénone) et la MDPV (3,4-méthylènedioxyprovalerone).

Dès le début des années 2000, on note l'émergence de la vente de cathinone en Israël sous la forme de capsules présentées comme psychostimulantes et aphrodisiaques et dénommées « Hagigat ».

En 2007, une autre cathinone de synthèse synthétisée dès 1929, la méphédronne, est essentiellement retrouvée en Israël et vendue sur Internet sous le nom de « Neodove ».

Initialement vendue légalement en Israël, la méphédronne y est interdite en 2008. Depuis, elle connaît un franc succès en Europe puis aux États-Unis.

En effet, à l'origine retrouvées en Europe, les cathinones de synthèse se sont rapidement répandues à travers le monde (E W. Gunderson, 2013).

La diminution de la pureté des drogues illégales telles que la cocaïne et la MDMA, à la fin des années 2000 constitue un formidable atout à l'augmentation des ventes de cathinones de synthèse (J M. Prosser, 2012).

Dès 2008, apparaissent sur le marché des drogues récréatives d'autres cathinones de synthèse dont l'éthcathinone (N-éthylcathinone), la fléphédronne (ou 4-FMC : 4-fluoromethcathinone), la 3-FMC (3-fluoromethcathinone), la 4-MEC (4-méthylethcathinone) et la buphédronne (alpha-méthylamino-butyrophénone, MABP).

Plus tard, en 2010, l'interdiction de la méphédronne en Europe permet de susciter un certain engouement pour les substituts de la méphédronne dont la MDPV détectée pour la première fois au Japon en 2006, et en Allemagne en 2007 (J B. Zawilska, 2013).

La buphédronne synthétisée en 1928 et la méthédronne (4-méthoxymethcathinone) réapparaissent en 2010 spécifiquement en raison de l'interdiction de la méphédronne en Europe bien que cette dernière soit toujours disponible parmi les drogues illicites.

2010 marque aussi l'essor des consommations de fléphédrone, 3-FMC, butylone ou encore betak-MBDB (beta-keto-N-méthyl-3,4-benzodioxolybutanamine), éthylone (3,4-méthylènedioxy-N-éthylcathinone, bk-MDEA).

La butylone synthétisée par Koepe et son équipe dès 1967 apparaît en 1994 et connaît un certain engouement à partir de 2008 (M J. Valente, 2013).

Depuis 2010, la méphédrone (interdite depuis 2008 en Israël et depuis 2010 en Europe) et ses substituts (légaux) connaissent un grand succès en Europe, tout en occasionnant des problèmes de santé publique.

Ainsi dès 2011, les institutions légifèrent pour tenter d'enrayer le phénomène.

En réaction émergent sur le marché d'autres cathinones « légales » : les naphtylpyrovalérone ou naphyrone vendues sous le nom d'« Energy ».

Puis, d'autres cathinones apparaissent telles que la 3,4-DMMC (3,4-diméthylméthcathinone) puis la pentadrone (alpha-méthylaminovalérophénone), l'alpha-PVP (alpha-pyrrolidinovalérophénone) allongeant la longue liste des cathinones de synthèse (L. Karila, 2015).

Seconde partie :
la chimie des cathinones de synthèse et
leurs effets sur la santé publique



Photo 7 : Cristaux de bath salts

1. Structure chimique :

Rappelons que les cathinones de synthèse sont des « designer drugs » : des substances récréatives dont les structures chimiques ont été développées pour contourner la législation (A H. Lewin, 2013).

Devant l'interdiction des amphétamines puis de la MDMA, les cathinones de synthèse font partie des derniers dérivés de la phénéthylamine à susciter un intérêt particulier dans le domaine des drogues récréatives (M L. Banks, 2013).

1.1. Similitudes entre amphétamine, MDMA et cathinones de synthèse :

La structure chimique et par conséquent les effets des cathinones de synthèse sont analogues à ceux de l'amphétamine, de l'éphédrine, de la cathinone, de la cathine et de la MDMA (O. Cottencin, 2014).

En effet, ces différentes molécules possèdent toutes une structure chimique commune : le même pharmacophore phénéthylamine.

Ce pharmacophore correspond à la structure chimique qui confère l'activité à la substance (M L. Banks, 2013).

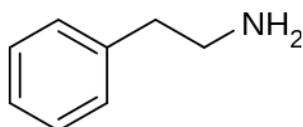


Figure 3 : Structure moléculaire du pharmacophore phénéthylamine

1.1.1. Structure chimique générale de l'amphétamine :

Si on rajoute une fonction méthyle au carbone α du pharmacophore phénéthylamine, alors on obtient l'**alpha-méthylphénéthylamine** d'où le terme amphétamine (M L. Banks, 2013).

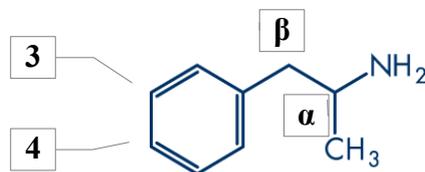


Figure 4 : Structure moléculaire de l'amphétamine

1.1.2. Structure chimique de la MDMA :

En rajoutant à la structure chimique de l'amphétamine un groupement méthyle à la fonction amine terminale et en effectuant une méthylènedioxy substitution sur les carbones 3 et 4 du cycle, on

obtient la MDMA : 3,4-méthylènedioxy-metamphétamine (M L. Banks, 2013).

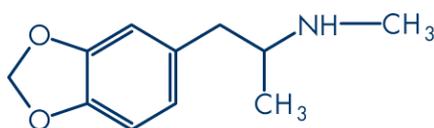


Figure 5 : Structure moléculaire de la MDMA (Ecstasy)

1.1.3. Structure chimique générale des cathinones de synthèse :

Les carbones alpha et bêta du pharmacophore phénéthylamine sont les sites de substitution permettant d'obtenir les cathinones de synthèse (M L. Banks, 2013).

Ces dernières diffèrent des amphétamines par la présence d'une fonction cétone en position bêta sur la chaîne amino alkyl attachée au cycle phényl et par leurs tendances à la racémisation et à leurs dimérisations (A H. Lewin, 2013).

On parle alors de bêta céto dérivés de la famille des phénéthylamines, pour désigner les cathinones de synthèse (E W. Gunderson, 2013).

Les multiples cathinones de synthèse sont fabriquées en ajoutant différents substituants en différents sites (R1-R5) sur une structure chimique de base : celle de la cathinone naturelle retrouvée dans le khat.

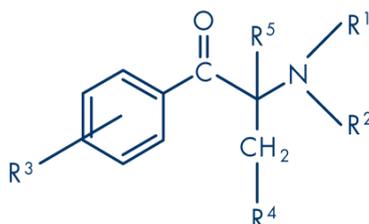


Figure 6 : Structure générale des cathinones de synthèse

Ainsi, en rajoutant divers substituants sur cette structure de base qu'est la cathinone, les fabricants peuvent synthétiser un grand nombre de dérivés de la cathinone.

Dès lors qu'une cathinone de synthèse est rendue illégale, une autre avec un substituant différent et aux effets similaires peut être synthétisée.

L'inventivité des fabricants de drogues est sans limite pour déjouer les interdictions.

De fait, en 2014, 74 cathinones de synthèse ont été recensées à travers le monde.

Tableau 1 : Liste des cathinones de synthèse les plus retrouvées : (M L. Banks, 2013) ; (A H. Lewin, 2013). (En vert : les 10 plus populaires)

Nom d'usage	Nom chimique
Amfépramone ou diéthylpropion	2-Diéthylamino-1-phényl-1-propanone
Benzedrone ou 4-méthyl-N-benzylcathinone ou 4-BMC	1-(4-Méthylphényl)-2-benzylamino-1-propanone
BMDB	2-Benzylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-butanone
BMDP ou 3,4-MDBC	2-Benzylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-propanone
Bréphédronne ou 3-Bromomethcathinone ou 4-BMC	1-(4-Bromophényl)-2-(méthylamino)-1-propanone
Buphédronne	2-(Méthylamino)-1-phényl-1-butanone
Bupropion	1-(3-Chlorophényl)-2-(<i>tert</i> -butylamino)-1-propanone
Butylone ou bk-MBDB	2-(Méthylamino)-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-butanone
Cathinone	2-Amino-1-phényl-1-propanone
Dibutylone ou méthylbutylone ou bk-DMBDB	2-(Diméthylamino)-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-butanone
Diméthylone ou bk-MDDMA	1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(diméthylamino)-1-butanone
3,4-diméthylmethcathinone ou 3,4-DMMC	1-(3,4-Diméthylphényl)-2-(méthylamino)-1-propanone
Ephédronne ou methcathinone	2-(Méthylamino)-1-(4-éthylphényl)-1-propanone
Ethylbuphédronne ou NEB	2-(Éthylamino)-1-phényl-1-butanone
Ethylcathinone ou ethcathinone ou éthylpropion	2-(Éthylamino)-1-phényl-1-propanone
4-éthylmethcathinone ou 4-EMC	2-(Méthylamino)-1-phényl-1-propanone
Ethylone ou bk-MDEA	2-(Éthylamino)-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-propanone
Eutylone ou bk-EBDB	1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(éthylamino)-1-butanone
Fléphédronne ou 4-fluoromethcathinone ou 4-FMC	2-(Méthylamino)-1-(4-fluorophényl)-1-propanone
Fluorocathinone ou 4-FC	2-Amino-1-(4-fluorophényl)-1-propanone
Fluoromethcathinone ou 3-FMC	2-(Méthylamino)-1-(3-fluorophényl)-1-propanone
Isoethcathinone	2-(Éthylamino)-1-phényl-2-propanone
Isopentédronne	2-(Méthylamino)-1-phényl-2-propanone
MDMPP	1-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-2-méthyl-2-pyrrolidinyl-1-propanone
MDPBP	1-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-butanone
MDPPP	1-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone

MDPV ou MDPK	1-(3,4-Méthylènedioxyphénol)-2-pyrrolidinyl-1-pentanone
Méphédronne ou 4-méthylmethcathinone ou 4-MMC	2-(Méthylamino)-1-(4-méthylphényl)-1-propanone
Metamfépramone ou diméthyl cathinone ou diméthylpropion	2-Diméthylamino-1-phényl-1-propanone
Méthédronne ou 4-méthoxymethcathinone ou bk-PMMA	1-(4-Méthoxyphényl)-2-(méthylamino)-1-propanone
Méthylbuphédronne ou 4-Me-MABP ou bk-N-méthyl-4-MAB	2-(Méthylamino)-1-(4-méthylphényl)-1-butanone
4-méthyl-N-éthylcathinone ou 4-MEC	2-(Éthylamino)-1-(4-méthylphényl)-1-propanone
3-méthylmethcathinone ou 3-MMC	2-(Méthylamino)-1-(3-méthylphényl)-1-propanone
Méthylone ou MDMC ou bk-MDMA	2-Méthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-propanone
MOPPP	4-Méthoxy- α -pyrrolidinovalérophénone
MPBP	1-(4-Méthylphényl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-butanone
MPPP	4-Méthyl- α -pyrrolidinovalérophénone
Naphyrone	1-Naphthalen-2-yl-2-pyrrolidin-1-yl-1-pentanone
Propylbutylone ou bk-PBDB	2-(Propylamino)-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-butanone
Pentedronne ou éthyl-methcathinone	2-(Méthylamino)-1-phényl-1-pentanone
Pentylone	2-(Méthylamino)-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-pentanone
PBP	1-Phényl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-butanone
PEP	1-Phényl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-heptanone
PPP	1-Phényl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone
PVP	1-Phényl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone
Pyrovalérone	11-(4-Méthylphényl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone
2,4,5-triméthoxymethcathinone ou 2,4,5-TMMC	2-(Méthylamino)-1-(2,4,5-triméthylphényl)-1-propanone

1.2. Les dérivés synthétiques de la cathinone :

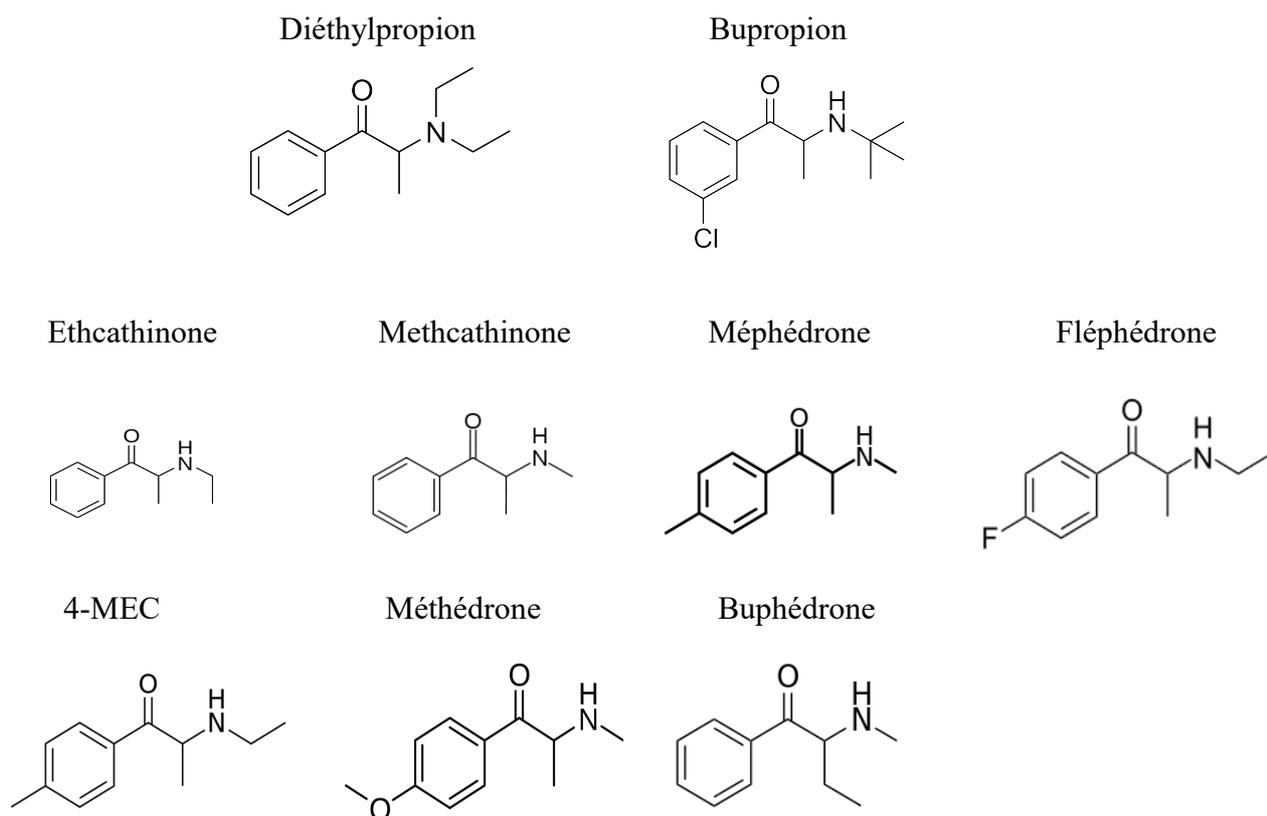
1.2.1. Quatre familles :

En fonction des différents substituants et de leurs positions sur le squelette des cathinones de synthèse, on distingue quatre familles : les cathinones *N*-alkylées en R1 et/ou R2 (parfois avec un cycle en R3), les cathinones 3,4-méthylènedioxy-*N*-alkylées, les cathinones *N*-pyrrolidine, et les cathinones 3,4-méthylènedioxy-*N*-pyrrolidine.

1.2.1.1. Les cathinones *N*-alkylées en R1 et/ou R2 (parfois avec un cycle en R3) :

Cette famille comprend les toutes premières cathinones de synthèse développées, dont notamment le diéthylpropion, le bupropion ainsi que les premières cathinones retrouvées sur le marché des drogues récréatives dont l'ethcathinone, l'éphédron (methcathinone), la méphédronne, la fléphédronne, la 4-MEC, la méthédronne, la buphédronne...

Figure 7 : Structures moléculaires des cathinones *N*-alkylées

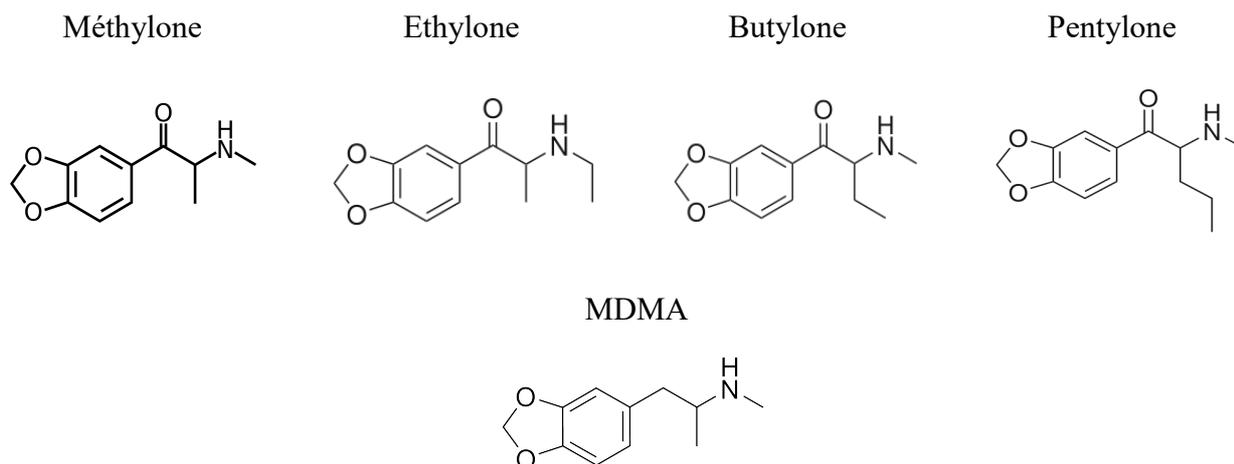


1.2.1.2. Les cathinones 3,4-méthylènedioxy-*N*-alkylées :

Dans cette famille on retrouve : la méthylone, l'éthylone, la butylone ainsi que la pentylone qui possèdent toutes un groupement 3,4-méthylènedioxy au niveau du cycle benzyl.

Ces molécules sont très proches chimiquement des substances illicites comme la MDMA : la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (L E. Halpin, 2014).

Figure 8 : Structures moléculaires des cathinones 3,4-méthylènedioxy-*N*-alkylées



1.2.1.3. Les cathinones *N*-pyrrolidine :

Elles possèdent un groupement pyrrolidine sur l'atome d'azote.

Parmi ces cathinones *N*-pyrrolidine on retrouve l' α -PPP (α -pyrrolidinopropiophénone), la MPPP (4-méthyl- α -pyrrolidinopropiophénone), la MOPPP (4-méthoxy- α -pyrrolidinopropiophénone), l' α -PVP (α -pyrrolidinovalérophénone), la MPBP (4-méthyl- α -pyrrolidinobutiophénone), la pyrovalérone, la MPHP (4-méthyl- α -pyrrolidinohexiophénone).

Figure 9 : Structures moléculaires des cathinones *N*-pyrrolidine

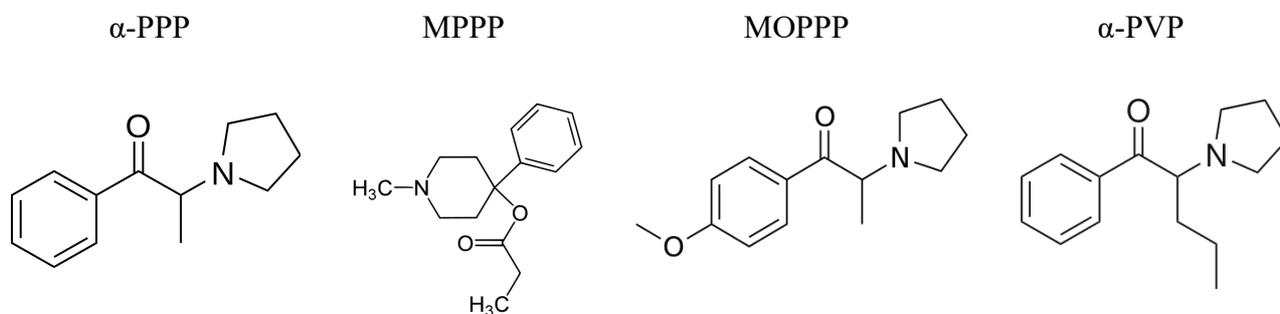
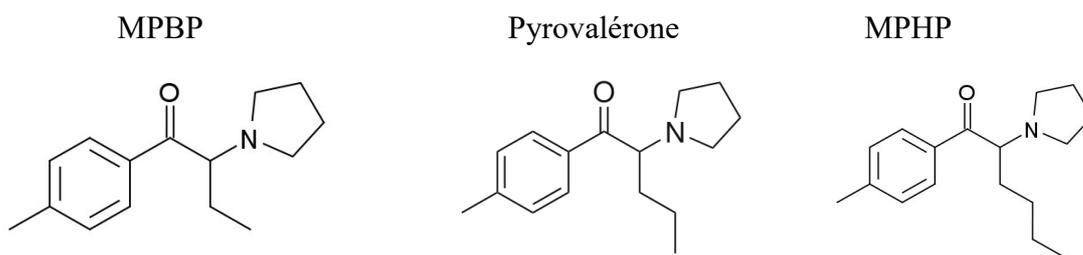


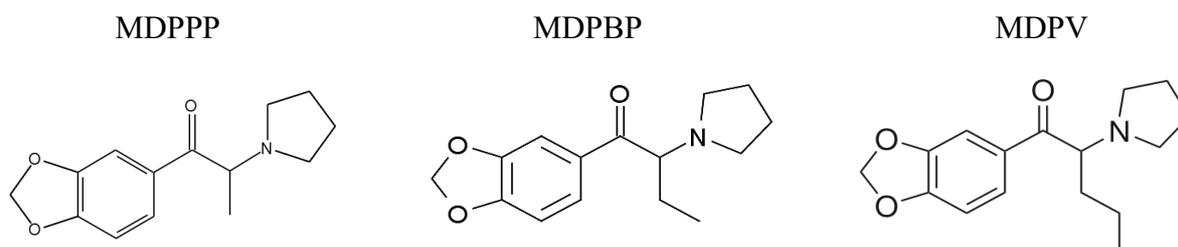
Figure 9 (suite) : Structures moléculaires des cathinones *N*-pyrrolidine



1.2.1.4. Les cathinones 3,4-méthylènedioxy-*N*-pyrrolidine :

En associant une fonction 3,4-méthylènedioxy au niveau du cycle benzyl à un groupement *N*-pyrrolidine on obtient entre autre la MDPPP (3,4-méthylènedioxy- α -pyrrolidinopropiophénone), la MDPBP (3,4-méthylènedioxy- α -pyrrolidinobutiophénone) et la bien connue MDPV (3,4-méthylènedioxypyrovalérone).

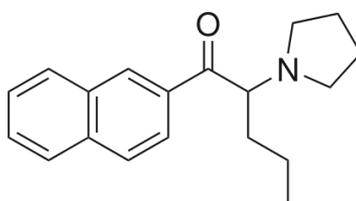
Figure 10 : Structures moléculaires des cathinones 3,4-méthylènedioxy-*N*-pyrrolidine



1.2.2. La naphyrone :

Vendue sous le nom de NRG-1, elle possède un groupement naphthyl.

Figure 11 : Structure moléculaire de la naphyrone



2. Pharmacologie :

De part la nature même des bath salts qui constituent des mélanges indéterminés de cathinones et de substances associées, les données pharmacologiques de ces différentes molécules restent limitées car difficiles à obtenir (K. Miotto, 2012) ; (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

2.1. Pharmacocinétique :

Les études montrent que plus les doses de cathinones administrées sont élevées, plus leurs concentrations sanguines retrouvées sont importantes. Toutefois, leurs délais d'action ne sont pas dépendants des doses administrées. En fonction des différentes cathinones de synthèse et de leurs voies d'administration, des doses consommées, des délais d'action, des pics plasmatiques, les durées d'action varient considérablement. En prenant en compte ces différents paramètres, les consommateurs arrivent à obtenir des ressentis différents bien que les cathinones aient des effets communs.

Si l'on compare les cathinones de synthèse à leurs analogues de la famille des phénéthylamines, les cathinones de synthèse, du fait de leur fonction cétone, sont plus polaires et passent donc plus difficilement la barrière hémato-encéphalique (C. Sastre, 2014). Le noyau pyrrolidine notamment retrouvé dans la famille des cathinones N-pyrrolidine (ex : MDPV), permet de diminuer la polarité de la molécule et ainsi d'augmenter les effets observés.

De plus, elles sont considérées moins puissantes que leurs analogues, les amphétamines, car moins efficaces sur l'inhibition de la recapture des neurotransmetteurs. Ainsi, comparé aux doses utilisées par les consommateurs de MDMA, de métamphétamine, les doses administrées par les utilisateurs des cathinones sont plus importantes pour avoir des effets recherchés semblables.

Après leur libération puis leur absorption, ces cathinones de synthèse subissent un métabolisme de phase I grâce aux isoenzymes du foie : les Cytochromes P450 (CYP450). La fonction cétone des dérivés de la cathinone est réduite en une fonction alcool.

Ainsi, à partir de la cathinone, on obtient deux stéréoisomères : la cathine et la noréphédrine.

L'éphédrone subit, quant à elle, une réduction de sa fonction cétone donnant l'éphédrine, suivi d'une N-déméthylation de la fonction amine conduisant à la formation de noréphédrine.

En ce qui concerne la méphédrone, le métabolisme de phase I conduit à la formation de sept métabolites. En effet, la méphédrone subit une N-déméthylation de sa fonction amine primaire.

Le métabolite ainsi formé subit, soit une oxydation du groupement méthyle du cycle aromatique, soit une réduction de la fonction cétone menant à un groupement hydroxyle (A H. Lewin, 2014).

D'autre part, la méphédronne subit aussi directement une oxydation suivie, soit d'une autre oxydation et d'une réduction, soit d'une *N*-déméthylation.

Durant le métabolisme de phase II, la plupart des métabolites formés ont subit des réactions d'acétylation et/ou de glucuronidation.

La méthylone, l'éthylone et la butylone, subissent quant à elles une désalkylation ou une réduction de la fonction cétone menant dans ce cas à un groupement hydroxyle. Elles subissent aussi une déméthylénation suivie d'*O*-méthylation grâce à l'enzyme COMT : Catechol *O*-méthyltransférase. Lors du métabolisme de phase II, les métabolites issus de la phase I possédant une fonction alcool subissent des glucuronidations et des sulfonations des groupements hydroxyles (J B. Zawilska, 2013).

La MDPV et l' α -PVP subissent une réduction de leur fonction cétone. Elles rencontrent aussi plusieurs étapes d'hydroxylations suivies de deshydrogénations successives puis une oxydation menant dans le cas de la MDPV au catéchol et au méthoxycathécol pyrovalérone.

Les cathinones de synthèse non métabolisées et leurs métabolites sont ensuite excrétés dans les urines (M J. Valente, 2013).

2.2. Pharmacodynamie :

2.2.1 Mécanisme d'action des cathinones de synthèse :

Les cathinones de synthèse agissent sur le système nerveux au niveau des synapses neuronales.

Schématiquement, la transmission neuronale électrique se fait par le biais de neurotransmetteurs synthétisés et sécrétés de la partie présynaptique vers la fente synaptique. Ces neurotransmetteurs vont ensuite rejoindre et activer des récepteurs postsynaptiques pour une bonne conduction du signal neuronal.

Les neurotransmetteurs restant dans la fente synaptique sont alors recapturés par le biais des transporteurs présynaptiques pour rejoindre la partie présynaptique où ils seront libérés ultérieurement.

Les cathinones de synthèse interagissent avec les transporteurs des neurotransmetteurs catécholamines : le transporteur de la dopamine, de la sérotonine et de la norépinéphrine (=

noradrénaline).

Ces neurotransmetteurs catécholamines sont, tout comme les cathinones de synthèse, des dérivés de la famille des phénéthylamines.

Les cathinones de synthèse ont pour principal effet pharmacologique d'empêcher ces neurotransmetteurs d'accéder à leurs transporteurs. Elles bloquent donc la recapture des neurotransmetteurs au niveau présynaptique et stimulent leur libération. Par conséquent, les concentrations des catécholamines augmentent dans la fente synaptique. Il en résulte une augmentation de l'activation des récepteurs aux neurotransmetteurs postsynaptiques conduisant aux effets euphorisants et stimulants observés.

De plus, les cathinones de synthèse inhibent les effets de la monoamine oxydase A et B (C. Sastre, 2014) ; (M. Paillet-Loilier, 2014).

2.2.2. Des profils neuropharmacologiques distincts et des effets comportementaux différents :

Bien que les cathinones de synthèse exercent une action inhibitrice sur les transporteurs des monoamines, elles ont des sélectivités vis à vis de ces transporteurs différentes d'une structure chimique de cathinone à une autre (Asser et Taba, 2015).

Typiquement, une cathinone de synthèse ayant une sélectivité pour les transporteurs de la dopamine et de la norépinéphrine a une action stimulante du SNC avec un effet sympathomimétique.

Une sélectivité envers les transporteurs de la sérotonine conduit essentiellement à des hallucinations (K. Miotto, 2013).

En changeant les substituants des noyaux aromatiques sur les structures moléculaires des cathinones, on augmente la sélectivité pour les transporteurs de la sérotonine et par là même, les effets hallucinogènes.

Par exemple, si l'on compare la méphédronne à la méthylone, cette dernière est plus apte à inhiber la recapture et à faciliter la libération de la sérotonine. Structurellement, la méthylone, plus proche de la MDMA, est plus apte à provoquer des hallucinations que la méphédronne (K. Miotto, 2013).

Quant à la MDPV, plus proche de la cocaïne, elle est plus apte à inhiber la recapture de la dopamine et de la norépinéphrine et est donc responsable d'une stimulation du SNC et d'un effet sympathomimétique plus prononcés. (A L. Bretteville-Jensen ; 2013).

Ces multiples dérivés de la cathinone ont chacun, en fonction des molécules, des effets plus ou moins différents, plus ou moins exacerbés.

Bien que des études pharmacologiques soient nécessaires pour approfondir les connaissances concernant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ces diverses cathinones, ces dernières sont largement distribuées à travers le monde.

Les effets de ces substances ne sont que délétères pour la santé.

3. Effets et toxicité clinique :

Du fait de leur étroite ressemblance du point de vue de leurs structures chimiques, la cathinone issue du khat, les amphétamines, la MDMA et les cathinones de synthèse possèdent des effets cliniques apparentés (M L. Banks, 2013).

3.1. Effets physiques et psychiques recherchés :

Les consommateurs de cathinones de synthèse recherchent la plupart du temps une euphorie, une augmentation de l'énergie, de la concentration, de la vigilance, de l'empathie, de l'aptitude à communiquer, de la libido, un spectaculaire éveil des sens, ainsi qu'une diminution de l'anxiété, de l'appétit et du sentiment d'insécurité (M. Paillet-Loilier, 2014).

Ces effets apparaissent généralement 30 à 45 minutes après administration et durent entre 1 et 3 heures (L J. Marinetti, 2013).

3.2. Toxicité clinique :

Les effets indésirables augmentent exponentiellement lors d'usage intensif.

Parmi les effets indésirables rencontrés lors d'intoxications chez les consommateurs de cathinones de synthèse, on retrouve des effets similaires à ceux observés avec le khat, (N. Hohmann, 2014) ; (J L. Cadet, 2013) c'est-à-dire des troubles :

- Neurologiques : des maux de tête, des vertiges, des étourdissements, des convulsions, des tremblements, des chutes, une confusion, une somnolence, une sudation exacerbée, une agitation psychomotrice, des myoclonies, une diminution de la mémoire à court terme, des paresthésies.
- Cardiovasculaires : essentiellement de la tachycardie, des palpitations, une hypertension artérielle, une hypovolémie, des douleurs au thorax, une vasoconstriction périphérique responsable d'une décoloration des mains pouvant conduire à des cardiomyopathies ischémiques ou des infarctus du myocarde et des arrêts cardiaques.
- Gastro-intestinaux : des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des dysfonctions hépatiques.
- Respiratoires : de la tachypnée, des essoufflements, des insuffisances et arrêts respiratoires.
- Musculaires : une vasoconstriction périphérique, une rhabdomyolyse et une augmentation de l'enzyme créatinine phosphokinase (CPK).
- Rénaux : une hyponatrémie pouvant conduire à un œdème cérébral, une hyperkaliémie, une

hyperuricémie, une augmentation de la créatininémie, des insuffisances rénales aiguës, des lésions rénales.

- Ophtalmiques : une mydriase, une vision floue, des mouvements d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire encore appelés nystagmus.
- Hématologiques : une thrombocytopénie, une anémie, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- ORL : des épistaxis, des irritations orales et pharyngées, un trismus c'est-à-dire des contractions involontaires des muscles des mâchoires qui empêchent la bonne ouverture de la bouche, un bruxisme c'est-à-dire un grincement ou un serrement intempestif des dents.
- Cutanés : un rash cutané, une détérioration de la peau, des infections locales, des abcès, des croûtes, des nécroses tissulaires dont la fasciite nécrosante, une thrombose veineuse, principalement retrouvés lors d'injections intraveineuses.
- De plus, on observe une hyperthermie, des douleurs osseuses, un syndrome sérotoninergique (avec une tachycardie, une hypertension, des palpitations, une vasoconstriction périphérique et des convulsions)
- Psychiatriques : une agitation et une agressivité exacerbée, une anxiété menant à des attaques de panique et à des changements de personnalité, une anorexie, des hallucinations, une paranoïa, un délirium, une anhédonie c'est-à-dire une incapacité à ressentir les émotions positives, des comportements psychotiques, une dépression, une tendance suicidaire avec des passages à l'acte, un excès de violence menant parfois à des automutilations, des comportements meurtriers, des comas, ou bien à des issues parfois fatales (L. Karila, 2015).

Ce sont la plupart du temps les intoxications aiguës qui sont responsables de décès.

Lors d'intoxications aiguës aux cathinones de synthèse, les effets indésirables observés peuvent durer de quelques heures à plusieurs jours (L J. Marinetti, 2013).

Les cathinones de synthèse entraînent aussi une forte dépendance et une tolérance.

Une étude de 2011 montre que parmi 1500 utilisateurs de méphédronne, 50% ont une dépendance avérée à cette substance.

4. Diagnostiquer et traiter les intoxications aux cathinones :

Devant le succès grandissant des cathinones de synthèse, le nombre d'intoxications et donc d'hospitalisations les concernant a augmenté depuis les années 2000 (R.A. Gregg, 2014).

4.1. Les éléments de diagnostic :

Lorsqu'un patient est admis pour une suspicion d'intoxication aux cathinones de synthèse, le bilan clinique s'appuie sur des examens cliniques et sur des analyses médicales dont le bilan sanguin et urinaire (M. Falgiani, 2012).

4.1.1. Les analyses médicales :

Des examens biologiques sont prescrits et habituellement comprennent une prise de sang qui inclut notamment : une numération de la formule sanguine (NFS), une étude de la coagulation (avec le temps de céphaline activée, le taux de prothrombine...), un dosage la glycémie, un ionogramme avec un dosage de la natrémie et de la kaliémie, une étude de l'osmolarité, une évaluation de la fonction rénale avec un dosage de la créatininémie, de l'urée, une étude de la fonction hépatique avec dosage des transaminases (ASAT/ALAT), de la bilirubine, un bilan lipidique...

Cet examen sanguin permet d'obtenir le dosage des marqueurs de dommage musculaire tels que la créatine kinase permettant de diagnostiquer une rhabdomyolyse et plus précisément une atteinte cardiaque avec la créatine phosphokinase MB (CPK-MB) et la troponine.

L'étude de la fonction cardiaque est réalisée au moyen d'un électrocardiogramme et l'électroencéphalogramme permet d'évaluer la fonction cérébrale.

D'autre part, un dosage d'alcoolémie est effectué et un recueil des urines est réalisé pour doser la myoglobine et rechercher une rhabdomyolyse. L'examen toxicologique classique des urines conduit difficilement à la détection des cathinones de synthèse.

4.1.2. L'examen clinique :

Il porte sur une attentive observation physique et comportementale du patient avec une prise en compte de ses antécédents.

Souvent plusieurs substances sont prises simultanément par les consommateurs de cathinones. Il paraît, dès lors, difficile de dresser le tableau clinique type d'une intoxication aux seules cathinones. Toutefois, d'après l'étude des multiples cas d'intoxications aux cathinones de synthèse recensés, le tableau clinique s'apparente à celui ci (L. Karila, 2015) :

Symptômes	Pourcentages observés
Agitation	82%
Comportement agressif	57%
Tachycardie	56%
Hallucinations	40%
Paranoïa	36%
Confusion mentale	35%
Douleur au thorax	19%
Myoclonies	17%
Hypertension	17%
Mydriase	13%
Augmentation de l'enzyme Créatine PhosphoKinase (CPK)	9%
Hypokaliémie	4%
Vision floue	3%

Tableau 2 : Tableau clinique des intoxications aux cathinones de synthèse (L. Karila, 2015)

La gravité des symptômes observés varie en fonction des patients notamment suivant leurs antécédents médicaux, les mélanges de substances réalisés et les doses administrées.

De plus, la nature exacte de la cathinone utilisée est très difficilement possible à obtenir sans test car la composition exacte des bath salts est très souvent bien différente de celle annoncée. Pour un même nom de marque, la nature des constituants varient d'une commande à l'autre (J M. Prosser, 2012).

L'utilisation de ces cathinones conduit principalement à des troubles neuropsychiatriques accompagnés d'un syndrome sérotoninergique avec des dysfonctions cardiaques et rénales (M. Falgiani, 2012).

Pour établir le bon diagnostic, le personnel médical doit être informé de ce phénomène relativement récent dans le domaine des drogues récréatives que constituent les cathinones de synthèse. Des examens toxicologiques ciblés d'analyse d'échantillons de liquides biologiques doivent être réalisés en laboratoire pour identifier, quantifier la ou les cathinones de synthèse responsable(s) et ainsi confirmer le diagnostic.

4.2. Traitement :

La stratégie thérapeutique visant à traiter le patient souffrant d'intoxication aux cathinones de synthèse, s'apparente à celle observée pour soigner les intoxications aux amphétamines et à la cocaïne (J M. Prosser, 2012).

Devant les symptômes observés lors d'overdoses aux cathinones, le traitement d'urgence peut conduire à une admission en unité de soins intensifs. Aucun antidote spécifique n'existe à ce jour (M. Paillet-Loilier, 2014).

Le traitement est symptomatique et vise à réduire les complications : principalement l'agitation, les troubles psychiques, le syndrome sérotoninergique, les troubles cardiaques et rénaux (O. Cottencin, 2014).

Pour cela, des injections intraveineuses de benzodiazépines ainsi que d'antipsychotiques tels que l'halopéridol ou bien la rispéridone sont la plupart du temps administrés pour calmer le patient.

Si celui-ci est considéré trop agressif, des mesures préventives de rétention et de surveillance sont prises pour éviter au patient des dommages à lui même ou aux équipes soignantes.

Afin de traiter l'hyperthermie, des refroidissements externes sont employés.

L'hypertension est prise en charge par injection de vasodilatateurs tels que la nitroglycérine et non pas par l'utilisation de bêta-bloquants aux effets alpha adrénergiques (K. Miotto, 2013) ; (M L. Banks, 2013).

L'hyponatrémie, pouvant conduire à l'hypervolémie et à l'œdème cérébral, est traitée par une restriction hydrique ou par la perfusion de chlorure de sodium à 3%.

La mise sous assistance respiratoire est aussi envisagée pour traiter les insuffisances respiratoires.

L'état de choc observé est caractérisé par une insuffisance circulatoire, cardiaque avec tachycardie, tachypnée, oligurie et acidose métabolique. Ce choc est traité par des solutions de remplissage au moyen de colloïdes et/ou par injection de catécholamines : la noradrénaline ou la dobutamine.

Pour traiter l'insuffisance rénale aiguë et les perturbations métaboliques graves, on utilise la dialyse.

Le patient est gardé en observations. Puis, lorsque son état de santé le permet, il est orienté vers une équipe spécialisée pour une prise en charge psychologique, où psychiatres, addictologues et psychologues l'aideront, notamment grâce à la psychothérapie comportementale, à traiter si besoin son addiction (M L. Banks, 2013).

Troisième partie :

les bath salts : un phénomène mondial



Photo 8 : Paquets de bath salts

1. Internet et les « Bath salts »

Les nouveaux produits de synthèse (NPS) sont facilement accessibles au plus grand nombre dans la rue par les dealers, dans les magasins spécialisés mais surtout par le biais d'internet (K. Miotto, 2013) ; (E W. Gunderson, 2013).

Les fabricants de drogues et les distributeurs souhaitent une diffusion importante et rapide de leurs produits à travers le monde en mettant notamment à profit un formidable outil marketing : les sites de vente en ligne. (A L. Bretteville-Jensen, 2013)

1.1. Des sites de vente sur Internet :

Rappelons que les cathinones de synthèse sont des molécules développées à partir de structures chimiques de substances illégales appartenant aux stupéfiants qui ont été légèrement modifiées (O. Cottencin, 2014). Ainsi, une diversité de cathinones est apparue, permettant de proposer des drogues contournant les législations donc dites légales.

Ces NPS, dont les cathinones de synthèse commercialisées sous le nom de bath salts, sont vendus sur Internet sur les « Smartshops » ou « Head shops »: des sites de vente « légaux » de NPS.

On y trouve toutes sortes de NPS dont les baths salts majoritairement, ainsi que des objets ou des fournitures nécessaires à l'usage des drogues comme des pipes, des pipes à eau, du papier à rouler, des machines à rouler (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

La plupart proposent aussi à la vente des livres, de la musique et on y retrouve souvent des forums sources de toutes sortes d'échanges de conseils entre consommateurs de drogues (O. Cottencin, 2014) ; (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

La distribution de ces NPS suit un long parcours composé de nombreux intermédiaires dont les fabricants, les fournisseurs, les détaillants, et les revendeurs. Ces acteurs sont implantés dans différents pays, d'où la difficulté à contrôler cette propagation.

La vente sur Internet représente l'ultime étape vers le consommateur. Internet joue un rôle majeur dans la vente de NPS (L. Karila, 2015) et permet d'apporter une réponse rapide à l'évolution constante des législations en vigueur les concernant.

La vente en ligne apparaît ainsi comme étant un excellent outil de diffusion des NPS : un accès facile à ces nouvelles drogues répondant au mieux aux attentes des consommateurs (J B. Zawilska, 2013).

Parmi ces sites de ventes de cathinones de synthèse on retrouve :

www.megabathsalts.com, www.azarius.net, www.party-pills-france.com, www.v2shoponline.com...

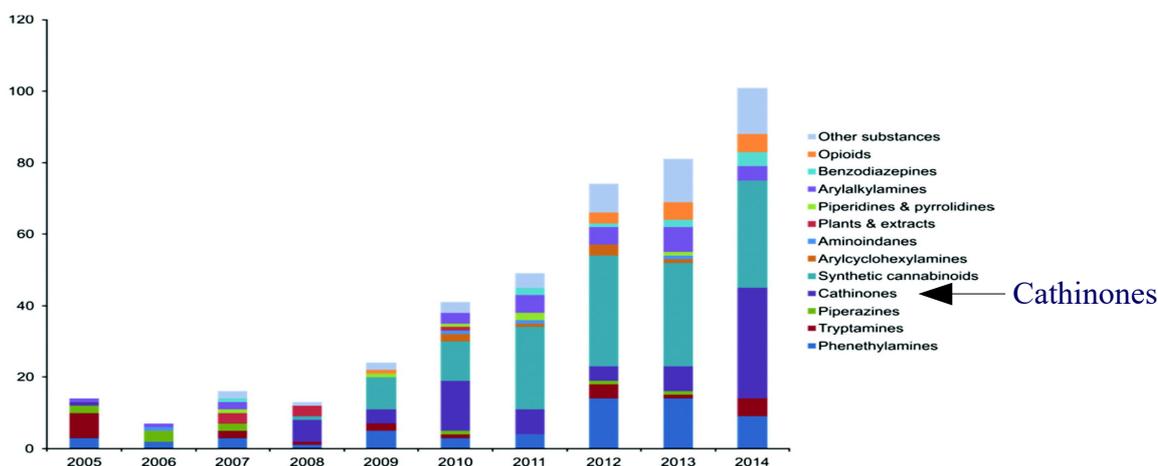
Ces sites de vente de NPS mettent en avant à travers des publicités le fait que le consommateur peut commander librement derrière son ordinateur les drogues qu'il désire et ensuite les recevoir discrètement chez lui dans sa boîte aux lettres. Des facilités de paiement sont parfois même proposées (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

De fait, le nombre de sites de vente des « Legal highs » a explosé ces 5 dernières années, parallèlement à l'augmentation des consommations de NPS.

Au Royaume-Uni, une augmentation du nombre de smartshops de plus de 300% a été observée entre 2010 et 2011 (J P. Smith, 2015).

En Europe, en 2012, 693 sites de vente de NPS étaient répertoriés par l'EMCDDA, contre 314 en 2011 (A H. Lewin, 2013). Plus de 500 « Legal highs » différents y étaient vendus en 2012 (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

Graphique 1 : Nombre de NPS recensés par « the EWS » entre 2005 et 2014 (Reproduit avec la permission de l'EMCDDA)



Aucun doute, le nombre de NPS recensés en Europe suit une progression croissante, surtout entre 2009 et 2014.

En 2008, 6 nouvelles cathinones de synthèse ont été recensées par « The EU-EWS » : European Union Early Warning System, en 2009, 4, en 2010, 15, puis en 2011, 8 (O. Cottencin, 2014).

En 2012, 73 NPS ont été recensés par « The EU-EWS ». Parmi ceux ci 14 sont des cathinones dont 5 sont des cathinones jamais recensées auparavant (O. Cottencin, 2014).

En 2013, 81 NPS dont 7 nouvelles cathinones ont été recensés par « The EU-EWS ». Toutes les semaines « The EU-EWS » reçoit des rapports concernant un NPS différent (O. Cottencin, 2014).

En 2014, 101 NPS ont été recensés par « The EU-EWS » (J P. Smith ; 2015).

Entre 2005 et 2014, au total 74 nouvelles cathinones de synthèse ont été recensées par « The EU-EWS » dont 30 uniquement en 2014 (J P. Smith, 2015).

La facilité d'obtention de ces drogues surtout par le biais de la vente libre sur Internet, explique en partie cette incroyable augmentation et par là même l'augmentation des cas d'intoxications aux cathinones (O. Cottencin, 2014).

1.2. Les bath salts : des produits marketing :

L'objectif des fabricants et des distributeurs de cathinones de synthèse est de vendre toujours plus. Pour cela, ils doivent séduire un maximum de consommateurs, ce qui passe notamment par le développement incessant de substances contournant la législation.

Pour rester dans la légalité, les cathinones de synthèse se retrouvent être commercialisées sous des appellations mensongères. On les retrouve, entre autre, vendues en tant que sels de bains (bath salts) ou sous l'appellation « plant food » (engrais), en tant que répulsif pour insectes, ou encore en tant que désodorisants pour aspirateurs.

Ces bath salts sont toujours étiquetés avec la mention « not for human consumption », ou « research chemicals » bien qu'ils soient en réalité fabriqués pour un usage humain (A H. Lewin, 2013).

Les fabricants et distributeurs contournent ainsi la législation des stupéfiants en vigueur et évitent les poursuites judiciaires (E W. Gunderson, 2013).

Ces cathinones de synthèse sont ainsi présentées comme étant « légales » tout en ayant les effets désirés des drogues illégales telles que la métamphétamine, la cocaïne, ou encore la MDMA (K. Miotto, 2013) ; (L. Karila, 2015).

Afin de séduire le consommateur, ils usent notamment des appellations marketing « Legal highs », permettant de sous-entendre une drogue légale et par là même sûre à consommer (A L. Bretteville-Jensen, 2013). Ces différentes appellations faisant contraste avec les mentions « not for human consumption » et « research chemicals » permettent en quelque sorte de faire oublier ces derniers qualificatifs pas vraiment vendeurs.

De plus, les différentes cathinones de synthèse sont commercialisées sous des conditionnements ainsi que des noms de marque (ou noms de rue) attrayants.

Par exemple, on les retrouve vendus sous les noms : Ivory Coast, Ivory Snow, Ivory wave, Purple Wave, Vanilla Sky, White Rush, Superman (K. Miotto, 2013).



Photo 9 : Bath salts Superman (MDPV)

Ces noms de rue semblent indiquer au consommateur la nature de la cathinone de synthèse présente dans le bath salts.

Tableau 3 : Noms de rue des cathinones de synthèse (J B. Zawilska, 2013).

Cathinones de synthèse	Noms de marque (Noms de rue)
Méphédronne : 4 -methylmethcathinone	Meph, Drone, 4-MMC, MMCat, MMC hammer, Subcoca, TopCat., Meow Meow, M-Cat, Bubles, Diablo XXX, Blow...
Méthylone : 3,4-methylenedioxy-N-methylathinone	Explosion, M1
MDPV : 3,4-methylenedioxyprovalérone	Magic, White Horse, Powdered Rush, Super Coke, Maddie, Black Rob, MDPK, Maddie, Black Rob, MTV, PV, Cloud 9
Naphyrone : naphthylpyrovalérone	Energy-1, NRG-1, Rave
4-Méthylmethcathinone	4-MEC
Ephédronne : Methcathinone	CAT

Souvent, on remarque sur les emballages des mentions alléchantes telles que « relaxation ». Elles correspondent aux supposés effets observés qui ne sont pour la plupart en rien ceux retrouvés chez les cathinones de synthèse qui sont essentiellement stimulantes (E W. Gunderson, 2013).

En outre, ces cathinones sont la plupart du temps vendues sans information claire concernant leurs usages, leurs effets indésirables, leurs contre-indications, leurs interactions et leurs effets sur les utilisateurs (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

Le manque d'information est tout autant évident au niveau des ingrédients contenus dans les bath salts. La liste des ingrédients, si toutefois elle est inscrite, est souvent incomplète voire même mensongère. Des analyses ont montré que les ingrédients, les quantités, les doses annoncés sur les emballages ne correspondent souvent pas aux contenus réels retrouvés (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

Les distributeurs insistent sur l'exceptionnelle pureté de leurs bath salts et sur leur statut « légal » (C L. German, 2013). Or, des drogues illégales ainsi que des molécules de coupe sont de toute évidence retrouvées dans leurs formulations.

Une des clés du succès réside dans la diversité de l'offre et dans leurs prix mesurés.

Les bath salts sont vendus en paquets contenant de la poudre blanche, beige, ou de fins cristaux (K. Miotto, 2013). On les retrouve aussi vendus sous forme de comprimés ou de gélules à avaler (E W. Gunderson, 2013).

Leurs contenus et la quantité varient pour contourner la législation des différents pays (K. Miotto, 2013).

Leurs tarifs plus qu'abordables permettent de toucher une large tranche de consommateurs.

Ces cathinones de synthèse sont souvent vendues dans de petits paquets de 200 à 500mg coûtant entre 25\$ et 75\$ le paquet.

Par exemple, la Méphédronne, le bath salts le plus communément retrouvé en Europe, vendue sous le nom de Drone, M-CAT et meow meow (A. El-Menyar, 2015) se négocie à des prix attractifs : environ 25\$ à 35\$ pour un paquet d'un demi-gramme aux États-Unis et de 18€ à 25€ le gramme en Europe (J B. Zawilska, 2013).

En France, entre 2010 et 2011, la MDPV et la 4-MEC font partie du top 10 des NPS les plus vendus sur le net (L. Karila, 2015).

En promouvant l'idée d'un bath salts sûr à utiliser, non détectable par les tests conventionnels, toujours très pur et produisant des effets euphorisants tout en étant un stimulant physique et sexuel, les fabricants attirent toujours plus les consommateurs (K. Miotto, 2013) ; (E W. Gunderson, 2013) ; (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

De plus, la grande facilité à se procurer les cathinones (notamment par Internet), le manque d'information sur leurs effets, leur statut légal ambigu donnant l'image d'une alternative légale aux autres drogues illégales, ainsi que l'appellation de « Legal highs » peut laisser croire que les cathinones de synthèse sont plus sûres à consommer que d'autres drogues, ce qui peut expliquer leur succès grandissant (K. Miotto, 2013).

2. Modes de consommation

2.1. Formes galéniques :

Ces cathinones de synthèse, vendues sous le nom de « bath salts », sont retrouvées sous différentes formes galéniques : la plupart du temps sous forme de poudres amorphes ou cristallines, blanches ou brunes, mais aussi sous forme de gélules, de capsules, de comprimés, ou bien de liquides (A L. Bretteville-Jensen, 2013) ; (L J. Marinetti, 2013).

2.2. Voies d'administration :

Les voies d'administration les plus communément retrouvées sont la voie orale (53%) et la voie nasale (32%) (A H. Lewin, 2013).

Les cathinones de synthèse hydrosolubles permettent une prise orale sous forme de solutions ou peuvent être injectées par voie intraveineuse ou intramusculaire (E W. Gunderson, 2013).

En ce qui concerne la voie orale, on retrouve souvent la technique dite du parachute : « bombing ». Le « bombing » consiste à enrouler la poudre dans une feuille de cigarette puis à l'avalier, ce qui permet de masquer le mauvais goût (K. Miotto, 2013).

Pour ce qui est de la voie nasale, les consommateurs sniffent la drogue. Cette insufflation se nomme la technique du « keying ».

Le « keying » consiste à saupoudrer de poudre une clé puis à inspirer avec le nez la poudre au dessus de la clé. Cette technique présente pour principal inconvénient une irritation des fosses nasales conduisant à la longue à une nécrose (C L. German, 2013).

Un gramme de cathinone représente 5 à 8 « clés » à sniffer (J M. Prosser, 2012).

Les consommateurs de cathinones pratiquent parfois aussi l'inhalation de vapeurs en utilisant la technique dite de la « chasse au dragon ». Cette technique consiste à chauffer la poudre sur une feuille d'aluminium et à respirer par la bouche la fumée dégagée (C L. German, 2013).

Ce procédé aurait surtout pour avantage de permettre de mieux contrôler les quantités absorbées.

D'autres consommateurs s'injectent les cathinones par voie intramusculaire ou intraveineuse notamment lorsqu'il s'agit de la pyrovalerone. Ils pratiquent ainsi le « Slam » (C. Sastre, 2014).

Cette pratique, consistant à s'injecter des substances par voie intraveineuse dans diverses parties du corps (anus, sexe, bras), est retrouvée dans la communauté gay dans un contexte sexuel ce qui n'est pas sans poser problème quant à la transmission du VIH.

Certains utilisent la voie rectale en lavement ou en employant des capsules de gélatine (Asser et Taba, 2015).

Les voies vaginales, gingivales et même oculaires (« eyeballing ») sont quant à elles rarement envisagées.

Les utilisateurs de cathinones de synthèse varient les voies d'administration :

– Pour contrer leurs effets néfastes tels que les irritations nasales ou les dyspepsies par exemple avec la méphédronne (K. Miotto, 2013).

– Pour varier les délais d'action, les pics de concentration ainsi que la durée d'action des cathinones (E W. Gunderson, 2013).

L'injection intraveineuse et l'insufflation sont les voies d'administration avec le délai d'action le plus rapide, mais avec la durée d'action la plus courte.

La voie orale, très appréciée, possède, quant à elle, un délai d'action et une durée d'action plus longs (K. Miotto, 2013).

Par exemple, lorsque la méphédronne est utilisée par voie nasale, son délai d'action pour obtenir des effets psychoactifs est de l'ordre de 10 à 20 minutes et sa durée d'action de 1 à 2 heures.

Lorsqu'elle est ingérée son délai d'action est de 15 à 45 minutes et sa durée d'action de 2 à 4 heures.

Par voie intraveineuse ses effets apparaissent dès 10 à 15 minutes pour se dissiper rapidement dès 30 minutes (J M. Prosser, 2012).

Certains utilisateurs associent successivement plusieurs voies d'administration notamment l'insufflation et la voie orale pour avoir des effets rapides et prolongés (E W. Gunderson, 2013).

2.3. Habitudes des utilisateurs :

Les doses administrées varient de 1mg à plus d'1g en fonction des molécules et des voies d'administration (A H. Lewin, 2013) ; (C. Sastre, 2014). Pour une même cathinone, la quantité nécessaire pour avoir un effet doit être plus importante par voie orale que si elle est sniffée ou bien injectée. Il est conseillé de les prendre à jeun pour un meilleur effet.

La consommation de cathinones de synthèse est variable selon les individus, pouvant aller d'une consommation épisodique à journalière (K. Miotto, 2013).

La moitié de ces utilisateurs déclare en consommer une fois par trimestre et un sur dix toutes les semaines (C. Sastre, 2014).

Afin de contrer les effets indésirables et/ou d'augmenter les effets ressentis des cathinones de synthèse, les utilisateurs n'hésitent pas à associer d'autres substances (J B. Zawilska, 2013).

En effet, l'alcool ou les bêta bloquants tels que le propranolol sont, entre autre, utilisés pour diminuer les fréquences cardiaques élevées.

La dompéridone traite les nausées et les vomissements, l'oméprazole les douleurs gastriques.

Des benzodiazépines telles que le diazépam ou l'alprazolam sont aussi employées pour diminuer l'anxiété. Le cannabis contribue également à traiter l'anxiété et l'agitation.

Des médicaments pour la dysfonction érectile tels que le sildénafil (Viagra®) sont utilisés pour augmenter les performances sexuelles.

Pour potentialiser les effets surtout euphorisants et stimulants des cathinones, sont utilisés des stupéfiants (la cocaïne, l'héroïne, des champignons hallucinogènes, des amphétamines), des dérivés de la morphine, des hypnotiques, créant ainsi de véritables cocktails détonnants (C. Sastre, 2014).

D'un paquet de « bath salts » de même marque à un autre, le contenu peut varier. La nature des composants et leurs concentrations sont différents en fonction des paquets, ce qui a pour conséquence des effets différents pas toujours évidents à évaluer pour l'utilisateur, pouvant ainsi mener au surdosage parfois mortel (K. Miotto, 2013).

3. Epidémiologie, population et milieux concernés

Aujourd'hui, le trafic de drogue semble bien se porter. Le secteur paraît très fleurissant.

La diversité des NPS, dont celle des cathinones de synthèse, ainsi que le nombre de NPS consommés dans le monde est grandissant (O. Cottencin, 2014).

Parmi ces cathinones, les plus consommées sont : la méphédrone en Europe, la méthylone et le MDPV aux États-Unis (C L. German, 2013).

Si le nombre de décès par overdose dus à la cocaïne, à l'héroïne, aux narcotiques, et aux psychostimulants (amphétamine, méthamphétamine, MDMA) reste relativement constant entre 1999 et 2010, celui concernant les drogues indéterminées a triplé (A H. Lewin, 2013).

3.1. Prévalence :

Les données épidémiologiques concernant l'utilisation des cathinones de synthèse restent encore limitées et la prévalence de leur utilisation est donc difficile à mesurer (J B. Zawilska, 2013).

Dans la population générale, les données disponibles suggèrent que la consommation des nouveaux produits de synthèse reste basse.

Toutefois, les NPS sont les secondes drogues les plus consommées derrière le cannabis (O. Cottencin, 2014).

En 2010, la méphédrone est la cathinone de synthèse la plus utilisée en Europe et représente à elle seule la quatrième drogue la plus consommée en Europe derrière le cannabis, l'ecstasy et la cocaïne.

La prévalence des utilisateurs de cathinones de synthèse serait de 1% ou moins parmi les adultes (L. Karila, 2015).

Entre 2012 et 2013, l'utilisation de méphédrone parmi les personnes de 16 à 59 ans est estimée à 0,5%.

Aux États-Unis, selon « The American Association of Poison Control Centers » (AAPCC), le nombre d'appels concernant des cas d'intoxications aux bath salts est passé de 306 cas en 2010, à 6137 en 2011, puis a diminué à 2691 appels en 2012 (S A. Randolph, 2014) ; (K. Miotto, 2013).

La « Drug Enforcement Administration » (DEA) a répertorié un nombre grandissant de rapports concernant les saisies de cathinones de synthèse : 14 rapports provenant de 8 pays en 2009 contre 290 provenant de 21 pays en 2010 (K. Miotto, 2013).

En 2011, le DAWN : Drug Abuse Warning Network a répertorié 22904 visites au service des urgences dues à des intoxications aux bath salts (L. Karila, 2015).

En Europe, les données issues de « Early Warning System » montrent une nette élévation du nombre de procès de police et de cas médico-légaux associés aux cathinones de synthèse depuis 2009 (K. Miotto, 2013).

5% des jeunes européens auraient déjà expérimenté au moins une fois un NPS.

Au Royaume-Uni, selon le National Poisons Information Service (NPIS), le nombre d'intoxications aux cathinones de synthèse est passé de 0 cas en 2009 à 600 cas en 2010 (L. Karila, 2015).

En 2010, le British Crime Survey (BCS) montre que parmi les 16-59 ans la prévalence de consommation de méphédronne atteint le même niveau que celle de l'ecstasy, soit 1,4%.

Pour la tranche des 16-24 ans, cette prévalence de consommation de méphédronne atteint la même que celle de la cocaïne, soit 4,4% (O. Cottencin, 2014).

En 2010, la méphédronne était la troisième drogue la plus consommée au Royaume-Uni (C L. German, 2013).

En 2010, environ 20% des britanniques de 14 à 20 ans utilisaient la méphédronne.

La prévalence d'utilisation de la méphédronne et des « Legal highs » dans le nord de l'Irlande est estimée à 2% pendant le temps libre et cette même prévalence est la plus élevée parmi le groupe des 15-24 ans soit 6% (O. Cottencin, 2014).

En 2010, 0,7% des lycéens espagnols âgés de 14 à 18 ans déclaraient utiliser des cathinones de synthèse pendant leur temps libre (O. Cottencin, 2014).

3.2. Population et milieux concernés :

Selon les données, les consommateurs de cathinones de synthèse sont majoritairement des hommes (77%).

Ces consommateurs appartiennent à une tranche d'âge allant de l'adolescent au quinquagénaire (K. Miotto, 2013) ; (E W. Gunderson, 2013).

L'âge moyen des consommateurs est de 25,1 ans.

La plupart sont ou ont été des polyconsommateurs de drogues (C. Sastre, 2014).

96% ont déjà utilisé l'ecstasy et 92% la cocaïne (C L. German, 2013).

Il existe plusieurs profils de consommateurs : (C. Sastre, 2014)

- des groupes d'usagers expérimentés souvent consommateurs de stupéfiants,
- des usagers proches du milieu festif gay qui pratiquent le slam (injection intraveineuse),
- des groupes de jeunes adultes habitués au milieu festif techno.

Dans le milieu festif, dans lequel la consommation de drogues est plus répandue que dans la population générale, des enquêtes ont été menées et il en ressort une consommation élevée de NPS.

En 2011, une enquête dans un club de Londres a montré que parmi les 313 participants, 65,8% utilise des « Legal highs » durant leur temps libre dont 63,8% la méphédronne (O. Cottencin, 2014).

On note une diminution des consommations de méphédronne parmi les clubbers britanniques passant de 19,5% en 2011 à 13,8% en 2012. En 2012, 128 cas de décès liés à la méphédronne ont été recensés (L. Karila, 2015).

De part la facilité à se procurer ces drogues récréatives, on observe depuis peu une tendance à la banalisation chez les jeunes qui se manifeste par une consommation occasionnelle de cathinones pour en expérimenter leurs effets, le temps d'une soirée.

Quatrième partie :
Détecter les cathinones pour mieux
traiter et légiférer

1. Identifier et doser

1.1. Les méthodes d'analyse dans les milieux biologiques :

Une des principales caractéristiques des cathinones réside dans le fait qu'elles restent souvent mal détectées, ce qui explique en partie leur succès auprès des consommateurs (E W. Gunderson, 2013). En effet, une fois absorbées ces cathinones de synthèse sont très vite métabolisées en molécules qui ne sont pas toujours bien identifiées (A L. Bretteville-Jensen, 2013).

De plus, par manque d'informations et de moyens rapides et efficaces permettant de les détecter, on constate une faible demande de détection des cathinones en milieu hospitalier.

Pourtant, des méthodes de détection ont été mises en place permettant de les identifier et de les doser (A. Namera, 2015). Devant les consommations et les intoxications en augmentation et devant le nombre de cathinones de synthèse différentes vendues sous des appellations tout aussi variées, des méthodes simples et rapides doivent être en mesure d'en détecter et d'en quantifier le plus grand nombre possible (J P. Smith, 2015).

Des tests de détection des cathinones de synthèse dans les liquides biologiques, principalement le sang et l'urine, existent mais ils ne sont pas pratiqués en routine à l'hôpital (V. Khullar, 2014).

En effet, du fait que les cathinones de synthèse et leurs métabolites soient éliminés dans les urines, une consommation récente peut être détectée.

Néanmoins, aucun kit commercial fiable de détection de routine n'existe à l'heure actuelle.

Les techniques de détection utilisent notamment la colorimétrie ou consistent en des tests immunochimiques (A. Namera, 2015) et sont, entre autres, basés sur la technique ELISA.

Toutefois, ces tests immunologiques, peu fiables, car pouvant conduire à des faux positifs et de part le nombre important de cathinones de synthèse différentes, peuvent être complétés par d'autres techniques d'identification et de quantification faisant appel à la chimie analytique.

Parmi ces techniques analytiques permettant d'identifier et doser ces cathinones, on retrouve la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse après dérivation ainsi que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem souvent après extraction liquide/liquide (C. Sastre, 2014).

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse après dérivation constitue la méthode de choix pour rapidement identifier et doser les cathinones de synthèse sous forme de poudre. Toutefois, cette technique est limitée et donc inappropriée lorsqu'il s'agit de doser de faibles concentrations de cathinones dans les liquides biologiques des consommateurs (M.

Paillet-Loilier, 2014) ; (L J. Marinetti, 2013).

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem souvent après extraction liquide/liquide représente l'unique méthode permettant de les identifier et de les doser dans les liquides biologiques tels que l'urine, le sang ou les tissus (même en post mortem) (M. Paillet-Loilier, 2014).

A l'avenir, des moyens de détection des cathinones de synthèse dans les cheveux ou la salive devraient être mis au point, les cathinones étant rapidement éliminées du sang et des urines (A. Namera, 2015).

1.2. Que renferment ces « bath salts » ?

Le terme « bath salts » est dès le départ un moyen efficace de ne pas désigner la réelle composition des produits. Les utilisateurs de ces sels de bain comprennent qu'il s'agit de cathinones de synthèse. Les noms de rue attribués à ces substances permettent en théorie de faire la distinction entre les diverses molécules existantes.

Toutefois, des analyses qualitatives et quantitatives ont été menées sur ces bath salts commercialisés sur le net.

Elles montrent que leurs compositions réelles observées diffèrent de celles annoncées (J B. Zawilska, 2013). Le plus souvent, ces bath salts sont en réalité des mélanges de plusieurs cathinones de synthèse (M. Paillet-Loilier, 2014).

Pour un même nom de rue, les compositions qualitatives et quantitatives exactes retrouvées diffèrent d'un vendeur à un autre, d'une commande à une autre.

Les distributeurs vantent une grande pureté atteignant 95%. En réalité, il n'en est rien. Les pourcentages de pureté retrouvés dans leurs bath salts sont compris entre 40 et 50% (K. Miotto, 2013).

Des produits de coupe sont ajoutés. Souvent, on retrouve de la caféine utilisée pour son action stimulante, des substances anesthésiantes telles que la benzocaïne, la procaïne ou la lidocaïne, du paracétamol (J M. Prosser, 2012).

Il est clairement impossible pour le consommateur de vérifier la réelle composition des sels de bain achetés (J P. Smith, 2015).

Des substances illégales, telles que certaines cathinones déjà réglementées ou de la cocaïne, de la MDMA, de la kétamine, des amphétamines ou de la pipérazine y sont retrouvées mélangées (L J. Marinetti, 2013).

Peut-on dès lors toujours continuer à parler de « Legal highs » concernant ces baths salts ?

2. La législation encadrant les cathinones

2.1. Toujours des « Legal highs » ? :

Depuis les années 2000, et surtout depuis l'interdiction de la MDMA, on constate une augmentation des consommations de cathinones de synthèse et par la même une offre croissante de ces drogues à travers le monde.

La facilité à se les procurer notamment par Internet, et surtout leur image de « Legal highs » (euphorisants légaux) aux puissants effets proches des stupéfiants tels que la cocaïne ou l'ecstasy, expliquent en partie ce succès.

En effet, ces cathinones de synthèse possèdent des statuts légaux particuliers différents d'un pays à l'autre et en constante évolution (J M. Prosser, 2012).

Si la cathinone, la méthcathinone et l'amfépramone font partie des cathinones contrôlées depuis les années 70, la majorité des cathinones de synthèse restent non réglementées dans le monde jusqu'à la fin des années 2000.

Devant la croissante augmentation des cas d'intoxication aux cathinones de synthèse, les autorités légifèrent pour tenter de contrôler et réglementer ces substances aux effets dévastateurs pour la santé humaine, mais une mise en place d'un contrôle international de ces substances semble difficile (J P. Smith, 2015).

Les mesures prises pour endiguer le phénomène sont différentes en fonction des pays, parfois même différentes au sein des régions d'un même état (M. Paillet-Loilier, 2014).

La première réaction des autorités à travers le monde consiste à interdire les principales molécules dérivées de la cathinone responsables d'intoxications (M H. Baumann, 2013).

En Europe, la méphédronne est un des premiers dérivés de la cathinone à faire l'objet de contrôle au sein des pays européens, puis d'autres telles que la méthylone, la butylone, la MDPV, la fléphédronne ont été progressivement réglementées.

Ainsi, dès 2010 en France, la méphédronne est classée comme stupéfiant (Journal officiel du 11 juin 2010) et rejoint la liste des cathinones de synthèse interdites comprenant déjà la cathinone, la méthcathinone et la pyrovalérone.

Pour contourner les législations et toujours proposer des cathinones de synthèse dites « légales », les fabricants de drogues apportent des modifications à la structure de base des cathinones de synthèse : des dérivés de la famille des phénéthylamines. De ce fait, naissent de nombreuses cathinones de synthèse échappant aux réglementations en vigueur et permettant de continuer à disposer d'alternatives « légales ».

Les réglementations adoptées jusqu'à présent étant insuffisantes, de nouvelles mesures visant à interdire la famille des dérivés de la cathinone ont été prises.

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) réagit et l'arrêté du 27 juillet 2012 publié au Journal officiel du 2 août 2012 classe sur la liste des stupéfiants l'ensemble de la famille des cathinones de synthèse (C. Sastre, 2014).

Au Royaume-Uni, des dérivés de la cathinone dont la méphédrone sont classés dans le « Misuse of Drugs Act » comme stupéfiants de classe B depuis le 16 avril 2010. Puis, vient le tour de la naphyrone en juillet 2010 (J M. Prosser, 2012).

Aux États-Unis, la législation encadrant les cathinones de synthèse est différente en fonction des États qui publient sur le « National Conference of State Legislatures » une liste des molécules classées comme stupéfiants.

Jusqu'à récemment, les cathinones de synthèse étaient seulement interdites pour la consommation humaine par le « Federal Analogue Act » du « Controlled Substances Act » (CSA) de 1986. Ainsi, aucune sanction ne pouvait être prononcée contre un détenteur et un fabricant de cathinones de synthèse pour des utilisations en dehors de la consommation humaine (J M. Prosser, 2012).

Ces cathinones sont restées longtemps non référencées sur le « Controlled Substances Act » (CSA). L'année 2011 marque un tournant dans la législation encadrant les cathinones de synthèse aux États-Unis. Cette année là, la méphédrone, la MDPV, et la méthylone sont classées temporairement au tableau I du Controlled Substances Act (CSA) interdisant leurs possessions et leurs ventes (K. Miotto, 2013).

Puis, en juillet 2012, la MDPV et la méphédrone sont définitivement interdites.

L'année suivante, la méthylone ainsi qu'une dizaine de dérivés de la cathinone sont répertoriés au tableau I du CSA. La pyrovalérone est classée au tableau V (M. Paillet-Loilier, 2014).

2.2. Effets de la réglementation des cathinones de synthèse :

Bien que les institutions légifèrent à travers le monde pour enrayer cette distribution, les bath salts continuent d'être disponibles, et le nombre de nouvelles cathinones ne fait qu'augmenter (E W. Gunderson, 2013).

En effet, interdire une cathinone favorise l'émergence d'autres cathinones non réglementées.

Par exemple, dans l'état d'Ohio aux États-Unis, on constate depuis 2011, c'est-à-dire après les récentes mesures prises encadrant la méthylone, la méphédrone, la MDPV, la méthédrone, la 3 et la 4-fluoromethcathinone, que le nombre d'admissions aux urgences pour intoxications à ces

cathinones est passé d'une admission par jour à une par semaine.

Toutefois, en réaction, les consommations et donc les intoxications à d'autres cathinones non réglementées telles que la pentylone et l' α -PVP ont, elles, émergé (L J. Marinetti, 2013).

Interdire l'ensemble de la famille des dérivés de la cathinone semble donc bien plus judicieux.

Lorsqu'une cathinone devient réglementée, son prix reste abordable bien qu'il ait tendance à augmenter. On constate aussi un nombre grandissant de consommateurs de cathinones utilisant à l'origine Internet, se tournant désormais vers les dealers de rue, de plus en plus sollicités, pour acheter plus discrètement leurs drogues devenues illicites (J M. Prosser, 2012).

Conclusion :

Depuis des siècles, consommer le khat (*Catha edulis*) fait partie intégrante de la culture des populations habitant l'Afrique de l'Est et la péninsule arabique. Les communautés locales notamment au Yémen demeurent les principales consommatrices de khat. Leurs feuilles renferment la cathinone qui est un bêta-céto analogue des amphétamines, une puissante substance aux effets euphorisants et stimulants.

Outre les problèmes socio-économiques, l'utilisation abusive de khat conduit notamment à un problème de santé majoritairement limité aux régions productrices. Il est, entre autres, souvent responsable d'hallucinations, d'agitation et d'anxiété pouvant mener, lors d'utilisations chroniques, à des troubles neuropsychiatriques, cardiovasculaires, et gastro-intestinaux.

Depuis une dizaine d'années, on assiste à l'essor des nouveaux produits de synthèse à travers le monde et particulièrement à celui des cathinones de synthèse. Ces dernières, à l'origine issues du khat et synthétisées pour la recherche pharmaceutique, ont vite attiré l'attention des fabricants de drogues.

En promouvant à outrance les bath salts au moyen de divers outils marketing comme les nouvelles technologies dont Internet, en profitant d'une image fautive de drogue légale et sûre aux effets comparables à ceux des drogues illégales, en proposant une drogue à prix compétitifs, les fabricants et distributeurs ont su attirer un large public de consommateurs.

Si les habitués des drogues traditionnelles telles que la cocaïne ou les amphétamines ont rapidement adopté les cathinones de synthèse, d'autres populations moins enclines à en consommer ont été toutes aussi séduites notamment par la facilité à se les procurer.

Devant le succès de ces cathinones, des cas d'intoxication toujours plus nombreux ont été recensés à travers le monde.

Leurs consommations provoquent des effets délétères pour la santé humaine.

Si l'on sait que les cathinones induisent une tolérance, qu'elles sont de puissantes substances addictives et qu'elles conduisent à des troubles neurologiques, psychiatriques, gastro-intestinaux et rénaux, en ayant une action sur les neurotransmetteurs catécholamines et sur la monoamine-oxydase, les risques à long terme sont pour la plupart méconnus.

Traiter ces intoxications reste difficile du fait du nombre important de cathinones de synthèse existant sur le marché. Les mélanges de substances réalisés par les polyconsommateurs qui sont souvent les utilisateurs de cathinones compliquent aussi la tâche des équipes soignantes qui doivent être conscientes de ce phénomène.

En effet, lors d'overdoses suspectées, les examens toxicologiques classiques ne permettent pas de

dépister les cathinones de synthèse. Confirmer une intoxication aux cathinones passe par l'analyse toxicologique ciblée d'échantillons de liquides biologiques permettant d'identifier et de quantifier spécifiquement les cathinones incriminées.

Il paraît nécessaire d'approfondir les connaissances pour améliorer la prise en charge des intoxications et des addictions aux cathinones de synthèse.

Malgré les récentes mesures législatives prises tentant de les contrôler, ces cathinones de synthèse restent parmi les drogues récréatives les plus en vogue aujourd'hui, notamment avec la MDPV et la méphédrone.

Il semble donc essentiel que la population, et plus particulièrement les professionnels de santé dont les médecins et les pharmaciens, soit informée des risques sanitaires liés à cette consommation devenue un véritable enjeu de santé publique.

Bibliographie :

1. Asser A., Taba P. Psychostimulants and movement disorders. *Frontiers in neurology*, 6, 75, 1-13, 2015.
2. Banks M L., Worst T J., Rusyniak D E., Sprague J E. Synthetic cathinones (« Bath Salts »). *The Journal of Emergency Medicine*, 1-11, 2013.
3. Baumann M H., Partilla J S., Lehner K R. Psychoactive « bath salts » : Not so soothing. *European Journal of Pharmacology*, 698, 1-5, 2012.
4. Bretteville-Jensen A L., Tuv S S., Bilgrei O R., Fjeld B., Bachs L. Synthetic Cannabinoids and Cathinones : Prevalence and Markets. *Forensic Science Review*, 25, 7, 2013.
5. Cadet J L., Bisagno V., Milroy C M. Neuropathology of substance use disorders. *Acta Neuropathologica*, 1-9, 2013.
6. Cottencin O., Rolland B., Karila L. New Designer Drugs (Synthetic Cannabinoids and Synthetic Cathinones) : Review of Literature. *Current Pharmaceutical Design*, 20, 00, 1-6, 2014.
7. De Felice L J., Glennon R A., Negus S S. Synthetic cathinones : chemical phylogeny, physiology and neuropharmacology. *Life Sciences*, 97, 1, 20-26, 2013.
8. El-Menyar A., Mekkodathil A., Al-Thani H., Al-Motarreb A. Khat use : History and Heart Failure. *Oman Medical Journal*, 30, 2, 77-82, 2015.
9. Falgiani M., Desai B., Ryan M. « Bath Salts » Intoxication : A Case Report. *Case Reports in Emergency Medicine*, 2012, 1-2, 2012.
10. German C L., Fleckenstein A E., Hanson G R. Bath salts and synthetic cathinones : An emerging designer drug phenomenon. *Life Sciences*, 97, 2-8, 2013.
11. Gregg R A., Rawls S M. Behavioral pharmacology of designer cathinones : A review of the preclinical literature. *Life Sciences*, 97, 1, 27-30, 2013.
12. Griffiths P., Lopez D., Sedefov R., Gallegos A., Hughes B., Noor A., Royuela L. Khat use and monitoring drug use in Europe : The current situation and issues for the future. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010.
13. Gunderson E W., Kirkpatrick M G., Willing L M., Holtstege C P. Substituted Cathinone Products : A New Trend in « Bath Salts » and Other Designer Stimulant Drug Use. *American Society of Addiction Medicine*, 7, 3, 153- 162, 2013.
14. Hohmann N., Mikus G., Czock D. Effects and Risks Associated with Novel Psychoactive Substances. *Deutsches Arzteblatt International*, 111, 9, 139-147, 2014.
15. Hussein M A. Ageely. Health and socio-economic hazards associated with Khat

- consumption. *Journal of Family and Community Medicine*, 15, 3-11, 2008.
16. Karila L., Megarbane B., Cottencin O., Lejoyeux M. Synthetic Cathinones : A New Public Health Problem. *Current Neuropharmacology*, 13, 1, 12-20, 2015.
 17. Khullar V., Jain A., Sattari M. Emergence of New Classes of Recreational Drugs – Synthetic Cannabinoids and Cathinones. *J Gen Intern Med*, 29, 8, 1200-1204, 2014.
 18. Lehner K R., Baumann M H. Psychoactive « Bath Salts » : Compounds, Mechanisms, and Toxicities. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 38, 242-244, 2013.
 19. Lewin A H., Seltzman H H., Carroll F I., Mascarella S W., Reddy P A. Emergence and properties of spice and bath salts : A medicinal chemistry perspective. *Life Sciences*, 9-19, 2014.
 20. Marinetti L J., Antonides H M. Analysis of Synthetic Cathinones Commonly Found in Bath Salts in Human Performance and Postmortem Toxicology. *Method Development, Drug Distribution and Interpretation of Results. Journal of Analytical Toxicology*, 1-12, 2013.
 21. Miotto K., Striebel J., Cho A K., Wang W. Clinical and pharmacological aspects of bath salt use : A review of the literature and case reports. *Drug and Alcohol Dependence*, 132, 1-12, 2013.
 22. Murphy C M., Dulaney A R., Beuhler M C., Kacinko S. « Bath Salts » and « Plant Food » Products : the Experience of One Regional US Poison Center. *American College of Medical Toxicology*, 2012.
 23. Namera A., Kawamura H., Nakamoto A., Saito T., Nagao M. Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones. *Forensic Toxicology*, 33, 2, 175-194, 2015.
 24. Paillet-Loilier M., Cesbron A., Le Boisselier R., Bourguin J., Debruyne D. Emerging drugs of abuse : current perspectives on substituted cathinones. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 5, 37-52, 2014.
 25. Penders T M. How to recognize a patient who's high on « bath salts ». *The journal of family practice*, 61, 4, 2012.
 26. Prosser J M., Nelson L S. The Toxicology of Bath Salts : A Review of Synthetic Cathinones. *American College of Medical Toxicology*, 8, 33-42, 2012.
 27. Ross E A., Reisfield G M., Watson M C., Chronister C W., Goldberger B A. Psychoactive « Bath Salts » Intoxication with Methylenedioxypropylone. *The American Journal of Medicine*, 2012.
 28. Sastre C., Mazoyer C., Mayer C., Grosjean J., Di Fazio V., Sausseureau E. Les cathinones : qu'en sait-on aujourd'hui ? *Toxicologie Analytique et Clinique*, 26, 148-155, 2014.

29. Smith J P., Sutcliffe O B., Banks C E. An overview of recent developments in the analytical detection of new psychoactive substances (NPSs). The Royal Society of Chemistry, 2015.
30. Valente M J., Guedes de Pinho P., de Lourdes Bastos P., Carvalho F., Carvalho M. Khat and synthetic cathinones : a review. Arch Toxicology, 2013.
31. Warrick B J., Hill M., Hekman K., Christensen R., Goetz R., Casavant M J., Wahl M., Mowry J B., Spiller H., Anderson D., Aleguas A., Gummin D., Thomas R., Nezelek C., Smolinske S. A 9-State Analysis of Designer Stimulant, « Bath Salt », Hospital Visits Reported to Poison Control Centers. Annals of Emergency Medicine, American College of Emergency Physicians, 62, 3, 2013.
32. Yin S., Ho M. Monitoring a toxicological outbreak using Internet search query data. Clinical Toxicology, 2012.
33. Zawilska J B., Wojcieszak J. Designer cathinones – An emerging class of novel recreational drugs. Forensic Science International, 231, 42-53, 2013.

Sites internet :

www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones/fr (consultation en janvier 2016)

www.drogues-info-services.fr/Tou-tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Khat#.VmVZG3pPerU (consultation en janvier 2016)

www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/Les_nouvelles_drogues_biarritz_2012-2.pdf (consultation en janvier 2016)

Résumé :

Le khat (*Catha edulis*), une plante traditionnellement utilisée en Afrique pour ses principales vertus tonifiantes et euphorisantes, renferme de la cathinone.

Cet alcaloïde, un bêta-céto analogue de l'amphétamine présent naturellement dans le khat, a suscité un intérêt particulier dans la recherche de nouveaux traitements et très vite les fabricants de drogues s'y sont intéressés. Des cathinones de synthèse ont alors été synthétisées et ont fait l'objet de mésusages et d'abus.

Ces dérivés de la cathinone, faisant partie des nouveaux produits de synthèse (NPS), sont vendus en tant que « Bath salts » (sel de bain) et estampillés « not for human consumption » (non destinés à la consommation humaine). Ils constituent en réalité une alternative légale aux stupéfiants tels que les amphétamines, la cocaïne ou bien la MDMA.

Ces cathinones de synthèse, surnommées des « Legal highs » c'est-à-dire des « euphorisants légaux », profitent à l'origine d'un statut légal ambigu et sont encore pour certaines non contrôlées car non réglementées.

En apportant de légères modifications à la structure chimique commune aux cathinones de synthèse, les fabricants contournent les législations. Ainsi, dès qu'une cathinone est rendue illégale, naissent, pour la remplacer, de nouvelles cathinones non réglementées.

Les fabricants et distributeurs ont su attirer un vaste public en proposant un large choix de « Bath salts » comprenant entre autres la méphédronne, la méthylone et la MDPV : des cathinones de synthèse aux effets séduisants et facilement accessibles notamment sur Internet.

Ainsi, depuis les années 2000, ces cathinones de synthèse ont connu un certain engouement sur le marché des drogues récréatives. En effet, au total 74 cathinones de synthèse différentes ont été recensées en 2014.

Cette consommation grandissante n'est pas sans poser problème en matière de santé publique. L'utilisation globale de ces molécules conduit à des intoxications entraînant notamment des troubles neuro-psychiatriques, cardiovasculaires et gastro-intestinaux menant parfois au décès.

Le grand public, tout comme les professionnels de santé, doit être informé des risques sanitaires engendrés par ces cathinones.

Mieux connaître et mieux détecter les cathinones semble donc primordial pour mieux diagnostiquer et mieux traiter ces intoxications, ainsi que pour mieux légiférer et tenter de contrôler cette consommation de cathinones de synthèse devenue un enjeu de santé publique mondial.

Mots clés : Bath salts, Cathinone, Legal highs, MDPV, Méphédronne, Méthédronne, Méthylone Nouveaux produits de synthèse (NPS).

SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé :

Le khat (*Catha edulis*), une plante traditionnellement utilisée en Afrique pour ses principales vertus tonifiantes et euphorisantes, renferme de la cathinone.

Cet alcaloïde, un bêta-céto analogue de l'amphétamine présent naturellement dans le khat, a suscité un intérêt particulier dans la recherche de nouveaux traitements et très vite les fabricants de drogues s'y sont intéressés. Des cathinones de synthèse ont alors été synthétisées et ont fait l'objet de mésusages et d'abus.

Ces dérivés de la cathinone, faisant partie des nouveaux produits de synthèse (NPS), sont vendus en tant que « Bath salts » (sel de bain) et estampillés « not for human consumption » (non destinés à la consommation humaine). Ils constituent en réalité une alternative légale aux stupéfiants tels que les amphétamines, la cocaïne ou bien la MDMA.

Ces cathinones de synthèse, surnommées des « Legal highs » c'est-à-dire des « euphorisants légaux », profitent à l'origine d'un statut légal ambigu et sont encore pour certaines non contrôlées car non réglementées.

En apportant de légères modifications à la structure chimique commune aux cathinones de synthèse, les fabricants contournent les législations. Ainsi, dès qu'une cathinone est rendue illégale, naissent, pour la remplacer, de nouvelles cathinones non réglementées.

Les fabricants et distributeurs ont su attirer un vaste public en proposant un large choix de « Bath salts » comprenant entre autres la méphédronne, la méthylone et la MDPV : des cathinones de synthèse aux effets séduisants et facilement accessibles notamment sur Internet.

Ainsi, depuis les années 2000, ces cathinones de synthèse ont connu un certain engouement sur le marché des drogues récréatives. En effet, au total 74 cathinones de synthèse différentes ont été recensées en 2014.

Cette consommation grandissante n'est pas sans poser problème en matière de santé publique. L'utilisation globale de ces molécules conduit à des intoxications entraînant notamment des troubles neuro-psychiatriques, cardiovasculaires et gastro-intestinaux menant parfois au décès.

Le grand public, tout comme les professionnels de santé, doit être informé des risques sanitaires engendrés par ces cathinones.

Mieux connaître et mieux détecter les cathinones semble donc primordial pour mieux diagnostiquer et mieux traiter ces intoxications, ainsi que pour mieux légiférer et tenter de contrôler cette consommation de cathinones de synthèse devenue un enjeu de santé publique mondial.

Mots clés : Bath salts, Cathinone, Legal highs, MDPV, Méphédronne, Méthédronne, Méthylone Nouveaux produits de synthèse (NPS).