



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes
Unité Addictovigilance

ADDENDUM
au compte rendu de la Commission nationale
des stupéfiants et des psychotropes du 16 juin 2011

**EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DES
CATHINONES SUBSTITUEES**

EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DES CATHINONES SUBSTITUEES

Le CEIP de Caen présente ce travail d'évaluation portant sur la famille des cathinones substituées.

Présentation du rapporteur

1. Identification

Cinquante trois structures relatives aux cathinones ont été répertoriées avec comme chef de file la cathinone, analogue de l'amphétamine¹. Il s'agit d'un alcaloïde extrait des feuilles fraîches de *Catha edulis* (khat).

2. Chimie

La cathinone possède un carbone asymétrique et se présente sous la forme d'un seul des isomères optiques (forme S). La plupart des autres cathinones sont d'origine synthétique et existent sous la forme d'un mélange racémique comprenant les deux stéréoisomères R et S. Elles se présentent sous la forme de poudres blanches ou brunes.

3. Pharmacologie générale

Les cathinones sont des stimulants du système nerveux central avec des effets en règle générale moins puissants que leurs équivalents amphétaminiques². Plusieurs d'entre elles ont été ou sont utilisées comme réducteurs d'appétit ou aide à l'arrêt du tabac.

Les usagers de cathinones rapportent plusieurs types d'effets relatifs à la consommation de ces substances à type d'empathie, d'euphorie, de stimulation et de meilleure appréciation de la musique. Elles ont donc des propriétés stimulantes, entactogènes et psychodysleptiques globalement comparables à celles des autres stimulants (classe des cathines, amphétamines, cocaïne) quoique vraisemblablement de moindre intensité.

Elles sont le plus souvent consommées par voie orale ou accessoirement nasale à des doses variant de 5 mg ou moins (MDPV) à 200 mg ou plus (Méphédronne). La co-consommation est fréquente puisqu'il est souvent rapporté une consommation avec de l'alcool ou des substances contrôlées (cocaïne, cannabis, kétamine ou MDMA). En règle générale, une consommation quotidienne n'est pas rapportée.

4. Toxicologie

Concernant les principaux effets négatifs rapportés par les usagers, sont retrouvés des palpitations voire une tachycardie, une agitation, une transpiration, des vomissements voire des céphalées.

Des cas graves ont été rapportés, notamment un cas de décès en décembre 2008, d'une jeune suédoise de 18 ans ayant consommé de la méphédronne et du cannabis.

5. Pharmacocinétique

Les voies principales du métabolisme incluent des réactions du type :

- N-désalkylation (pour les cathinones possédant un cycle pyrrolidiny, double désalkylation conduisant à une amine primaire, ex PPP cathinone)
- Cétoréduction
- Déméthylénation suivies d'une O- méthylation pour les cathinones possédant un cycle méthylènedioxy

6. Potentiel d'induction de dépendance

Certains usagers ont décrit des comportements addictifs avec les cathinones et en particulier avec la méphédronne, la méthylone et le MDPV.

Chez le Rat, l'étude de Dal Cason (1997) a montré que la dimethylcathinone, la N-monoethylcathinone et la N-mono-n-propylcathinone avaient des effets « amphétamine-like ».

¹ Avec une fonction cétone en position beta par rapport à la fonction amine.

² Leur mode d'action est similaire à celui des amphétamines avec inhibition de la recapture de dopamine, sérotonine et noradrénaline.

7. Epidémiologie de l'usage et de l'abus

La methcathinone a été utilisée comme antidépresseur en Union Soviétique au cours des années 1930 puis en usage récréationnel dans les années 1970-80 tout comme aux Etats-Unis (usage récréationnel plus tardif au cours des années 1990).

S'il avait été observé l'apparition de substances apparentées à la pyrovalérone entre 1997 et 2004 en Allemagne, d'autres cathinones synthétiques en particulier les équivalents bêta cétoniques des amphétamines connues ont commencé à circuler dans toute l'Union européenne plus récemment.

Est également apparue au Royaume Uni en 2009-2010 la méphédronne, cathinone la plus connue, remplacée après son classement sur le marché par la naphyrone.

Des produits circulent ainsi en Europe bien que la France apparaisse, pour l'instant, relativement épargnée. Il faut également préciser que la montée en puissance des cathinones semble concomitante à la baisse de consommation des pipérazines.

8. Nature et ampleur des problèmes de santé publique

En France, quelques cas d'usage de cathinones sont signalés par le réseau des CEIP.

■ Pour rappel, cas impliquant la méphédronne

Avant janvier 2010, la méphédronne n'avait fait l'objet d'aucun signalement. Depuis, 7 cas de consommation ont été signalés au réseau des CEIP :

- Un homme présente une logorrhée 48h après une consommation de méphédronne par voie orale.
- Un jeune homme rapporte une consommation de méphédronne par voie nasale (« sniff ») en association avec de la cocaïne, de l'alcool, de la caféine et de la pseudoéphédrine. Il a perdu 17 kilos en 1 an et demi.
- Un jeune homme a eu un accident de la circulation, après avoir « sniffé » une poudre contenant de la méphédronne.
- Un homme de 35 ans, utilisant de la méphédronne par voie nasale de façon répétée pour diminuer les symptômes d'abstinence à la cocaïne, arrête cette consommation pour douleurs nasosinusiennes.
- Une femme de 30 ans évoque des effets ambivalents positifs/négatifs après une prise de méphédronne.
- Un homme de 32 ans ayant l'expérience de la cocaïne et du GBL (Gammabutyrolactone), décrit des effets très euphorisants et entactogènes compliqués d'un syndrome confusionnel aigu avec des éléments dépressifs après une prise de méphédronne par voie nasale.
- Un homme de 34 ans avec une dépendance à la cocaïne et consommant du GHB (Gammahydroxybutyrate) rapporte des effets positifs après une prise de méphédronne par voie nasale puis une aggravation de la consommation de cocaïne et d'alcool.

■ Un cas impliquant la butylone

- Un homme de 43 ans, ancien cocaïnoman, sevré depuis 3 mois rapporte des hallucinations et une tachycardie après une consommation d'un sachet de 2 grammes de butylone achetée sur Internet.

■ Un cas impliquant le bupropion

- un cas rapporte un possible syndrome de sevrage au Zyban LP* 300 mg (forme commercialisée aux Etats-Unis) chez une femme de 69 ans aux antécédents d'hypertension artérielle, de diabète et de bronchopneumopathie chronique obstructive post-tabagique traitée depuis 2 ans (avec tabagisme toujours actif mais probable usage détourné à visée amincissante) ayant présenté à l'arrêt du Zyban* dépression, agitation, et confusion.

L'OFDT mentionne dans une note d'information SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et des Substances) de mai 2011 une liste de nouvelles drogues identifiées en France depuis 2008 par les laboratoires impliqués dans le système SINTES. Parmi elles, sont répertoriées un certain

nombre de cathinones : cathinone, pyrovalérone, méphédrone, éthylone, fléphédrone, MDPV, éthylcathinone, 4-MEC, pentédrone, PVP, BMDB.

9. Contrôle national

Trois cathinones ont été ou sont utilisées comme médicament :

- Le bupropion, prescrit comme antidépresseur et dans l'aide au sevrage tabagique
- Le diethylpropion utilisé comme coupe-faim
- La pyrovalérone proposée dans le traitement de la fatigue chronique, de la léthargie et également utilisée comme coupe-faim

En France, actuellement, reste uniquement comme médicament le bupropion (Zyban®). Sont classées comme stupéfiants : cathinone, methcathinone, pyrovalérone³ et la méphédrone dernièrement en 2010. Le diethylpropion (ou amfépramone) est inscrit sur la liste des psychotropes Dans le cadre d'une utilisation thérapeutique et industrielle en France, seul, le bupropion est concerné à l'heure actuelle.

10. Utilisation thérapeutique et industrielle

A l'heure actuelle, en France, une seule cathinone a le statut de médicament : le bupropion.

11. Production, consommation et commerce international de ces substances:

Les cathinones sont facilement accessibles sur des sites Internet dans différents pays: Chine, Hongrie, Etats-Unis, Vietnam, Russie, Allemagne, Cameroun, Espagne, Royaume Uni...

Les « legal highs » sont présentés comme des produits alternatifs aux produits « classés » et peuvent être vendus sous le nom d' « Energy-1 (NRG-1) », « Energy-2 (NRG-2) », « Energy-3 (NRG-3)»...

Le NRG1 contiendrait de la naphyrone ou d'autres cathinones et le NRG-2 de la 4-MEC.

Les cathinones peuvent aussi être vendues sous des appellations de « produits chimiques pour la recherche », de « sels de bain », voire d'« engrais pour plantes », ...

12. Fabrication illicite, commerce illicite et informations connexes

Le problème est complexe puisque bon nombre de ces produits n'ont pas le même statut au niveau international ou au niveau européen

13. Contrôles internationaux actuellement en place et leur impact

Les contrôles internationaux diffèrent d'un pays à l'autre comme le montre le tableau ci-dessous qui récapitule les contrôles actuellement mis en place dans l'Union Européenne :

Cathinone	Tableau I de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes
3-FMC ou 3-fluoromethcathinone	Estonie, Irlande, Lituanie, Roumanie, Royaume Uni
4-MEC ou 4-methylethcathinone (nom de rue: Energy 2, NRG2)	Bulgarie, Royaume Uni
Amfépranone ou diethylpropion	tableau IV de la Convention des Nations Unies de 1971
Benzedrone ou 4-MBC ou methylbenzylcathinone	Non contrôlée
BMDB	Non contrôlée
BMDP ou 3,4-MDBC	Non contrôlée
Buphedrone	Bulgarie, Finlande, Royaume Uni
Butylone ou bk-MBDB	Danemark, Estonie, Irlande, Norvège, Roumanie, Suède, Royaume Uni
Dibutylone ou methylbutylone ou bk-MBDB	Royaume Uni
Ethylcathinone ou ethylpropion (nom de rue: Subcoca)	Bulgarie, Danemark, Roumanie, Royaume Uni
Ethylone ou bk-MDEA	Royaume Uni
Flephedrone ou 4-FMC ou 4-	Bulgarie, Croatie, Danemark, Irlande, Roumanie, Royaume Uni

³ à l'exception des préparations relevant de la liste I.

fluoromethcathinone	
MDMPP	Royaume Uni
MDPBP	Bulgarie, Royaume Uni
MDPPP	Danemark, Royaume Uni
MDPV ou MDPK	Bulgarie, Danemark, Estonie, Finlande, Irlande, Roumanie, Suède, Royaume Uni
Mephedrone ou 4MMC ou methylmethcathinone (nom de rue: meow-meow)	La majorité des pays européens dont la France
Metamfepramone ou dimethylcathinone	Danemark, Royaume Uni
Methcathinone ou ephedrone	tableau I de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes
Methedrone ou PMMC 4-methoxymethcathinone ou bk-PMMA	Bulgarie, Estonie, Irlande, Lituanie, Roumanie, Suède, Royaume Uni
Methylone ou MDMCAT ou bk-MDMA	Bulgarie, Danemark, Estonie, Irlande, Roumanie, Suède, Royaume Uni
MOPPP	Royaume Uni
MPBP	Bulgarie, Royaume Uni
MPHP	Royaume Uni
MPPP	Royaume Uni
Naphyrone ou naphthylpyrovalérone (noms de rue: Energy 1, NRG1)	Bulgarie, Croatie, Estonie, Royaume Uni
Pentedrone ou ethyl-methcathinone	Royaume Uni
Pentylone ou bk-MBDB	Royaume Uni
PPP	Danemark, Royaume Uni
PVP	Royaume Uni
Pyrovalérone	Tableau IV de la Convention des Nations Unies de 1971 ; classée stupéfiante en France à l'exception des préparations relevant de la liste I

Conclusion

Les cathinones substituées, substances synthétiques, dérivent de la structure de la cathinone, produit naturel extrait du khat. Les représentants de cette famille sont nombreux et plusieurs d'entre eux sont les équivalents cétoniques d'amphétamines et méthylène dioxamphétamines connues. Bien que quelques cathinones soient de consommation ancienne, la plupart des nouveaux principes actifs « non classés » ont fait leur apparition récemment en Europe. Il s'agit de produits accessibles sur Internet vendus sous des appellations diverses (NRG, engrais pour plantes, sels de bain) sans rapport avec l'usage du produit.

La grande majorité de ces substances ne figurent pas, en France, ni sur la liste des substances vénéneuses ou sur celle des stupéfiants et psychotropes, et ni sur celle des précurseurs. La méphédronne a été classée sur la liste des stupéfiants en 2010. Plusieurs pays européens ont déjà engagé des procédures de classement. Le Royaume-Uni a déjà mis en place un classement générique de ces substances.

Le rapporteur fait donc, sur ce modèle, état d'une proposition de classement générique des cathinones au niveau français, en s'appuyant sur le texte paru au début de l'année 2010 au Royaume Uni avec le classement de la cathinone et de tout composé (à l'exception du bupropion) :

- avec un substituant alkyl, phenyl, alkoxy, alkylendioxy, haloalkyl, halogéné sur le cycle phenyl
- avec un substituant alkyl en position 3
- avec un substituant alkyl ou dialkyl ou cyclique sur l'azote

Ce texte, qui n'incluait pas un certain nombre de cathinones comme la naphyrone (structure polycyclique) et trois cathinones (avec des radicaux benzyle sur l'azote) s'est vu rajouter fin 2010 cette partie « toute structure dérivée du 2-amino-1-one propane par substitution en position 1 de tout système monocyclique ou polycyclique ». Cet ajout a donc permis d'inclure la naphyrone (mais pas les autres) à la série des cathinones classées.

Commentaires et conclusions des membres de la CNSP

L'ensemble des cathinones substituées présente des effets psychoactifs très proches si bien que leur classement dit générique sur la liste des stupéfiants est envisageable. Ce classement plus global permettra ainsi d'éviter le report sur une autre substance appartenant à la même famille pharmacologique et ayant des effets psychoactifs similaires.

La proposition du rapporteur s'appuie sur le texte paru au Royaume-Uni début 2010 ; les molécules utilisées ou potentiellement utilisables à des fins thérapeutiques sont ainsi exclues du classement.

Face à l'interrogation de certains membres de la CNSP sur cette distinction entre substances illicites et médicament, l'Afssaps rappelle qu'en France, seul le bupropion (zyban[®]) est utilisé en thérapeutique. En outre, ce médicament fait l'objet d'une surveillance étroite par le biais d'un Plan de Gestion des Risques. Cette dernière n'a pas mis en évidence de signaux particuliers concernant l'abus, la dépendance ou l'usage dé tourné du zyban[®]. Quant à la pyrovalérone, elle est déjà classée sur la liste des stupéfiants au niveau national.

Par ailleurs, il faudrait se rapprocher de l'ANSES (l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) et de la MNCPC (Mission Nationale de Contrôle des Précurseurs Chimiques) afin de savoir si l'une de ces cathinones entre dans la composition de compléments alimentaires ou de produits industriels. Toutefois, ce classement n'empêchera pas à l'industrie pharmaceutique de réaliser des recherches cliniques sur ces substances, une demande d'autorisation devra être réalisée auprès de l'Afssaps.

Dans le cadre de la réflexion engagée par l'Union européenne sur le classement générique, la proposition d'inscrire l'ensemble des cathinones substituées sur la liste des stupéfiants sera un message fort au niveau européen et également au niveau international auprès de la Commission des stupéfiants de l'ONU.

Enfin, la CNSP souligne la nécessité d'expliquer au grand public les raisons d'un tel classement en rappelant les risques sanitaires engendrés par la consommation d'une cathinone et les critères de classement de l'OMS.

Avis de la Commission

Compte tenu du risque sanitaire avéré des cathinones substituées, la CNSP s'est montrée favorable, à l'unanimité des membres présents, au classement générique des cathinones substituées sur la liste des stupéfiants au niveau national (Pour : 21 /Contre : 0 /Abstention : 1). Les molécules concernées par ce classement sont :

- la cathinone et tout composé (à l'exception du bupropion) :
 - avec un substituant alkyl, phenyl, alkoxy, alkylendioxy, haloalkyl, halogéné sur le cycle phenyl
 - avec un substituant alkyl en position 3
 - avec un substituant alkyl ou dialkyl ou cyclique sur l'azote
- toute structure dérivée du 2-amino-1-one propane par substitution en position 1 avec tout système monocyclique ou polycyclique.

Addendum : La ministre des affaires sociales et de la santé a classé ces substances comme stupéfiant, par arrêté du 27 juillet 2012 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, publié au Journal officiel du 2 août 2012.