

Les cathinones de synthèse sont-elles les amphétamines de demain ?

Cécile Napierala, Mélinda Mancebo et Sylvie Peronny

Résumé Apparues sur le marché européen des drogues dans le milieu des années 2000, les cathinones de synthèse sont des composés dérivés de la cathinone, principe actif majoritaire du khat, arbuste originaire d'Afrique. Le composé le plus répandu sur ce marché semblait être la méphédrone, jusqu'à son classement comme stupéfiant par plusieurs pays. Depuis, de nombreux composés dérivant de la cathinone, mais sans statut juridique, ont émergé. Comme la cocaïne, l'amphétamine ou la MDMA (ecstasy), ces produits sont des stimulants du système nerveux central. Les analogies chimiques entre les cathinones et les amphétamines laissent présager de nombreuses créations chimiques possibles par la substitution ou l'ajout de groupes fonctionnels. Néanmoins, l'inscription en juillet 2012 de la cathinone et de ses produits dérivés sur la liste des produits classés stupéfiants devrait permettre de limiter la propagation de ce type de drogues.

Mots-clés Criminologique, cathinone, amphétamine, khat.

Abstract **Synthetic cathinones: tomorrow's amphetamines?** Synthetic cathinones are derived from cathinone, the main active ingredient of khat, a shrub native to Africa. Since the mid-2000s, derived from the cathinones substituted on the aromatic ring appeared on the European market for drugs. The most common molecule in this market seemed to be mephedrone until its classification as a drug by many countries. Since then, many molecules derived from cathinone have emerged, but without legal status. The effects of these products are similar to those of cocaine, amphetamine or MDMA (ecstasy): central nervous system stimulants. Chemical analogies between cathinones and amphetamines suggest many possible chemical creations by the substitution or addition of functional group. However, the classification of cathinone and its derivatives from July 2012 on the illicit drugs list should help limit the spread of this type of drugs.

Keywords Forensic science, cathinone, amphetamine, khat.

De nombreux composés psychoactifs ont pour origine commune un composé naturel. Historiquement, les amphétamines (et leurs dérivés) ont été la première famille de composés synthétiques ayant fait l'objet d'une inscription sur la liste des substances classées « stupéfiants ». Depuis quelques années, un phénomène apparaît : la formulation de composés psychotropes dérivés de composés naturels. Ainsi, en 2010, des composés dérivés de la cathinone (présente dans le khat, un arbuste originaire d'Afrique) sont apparus sur le marché des drogues récréatives [1-2].

Du naturel...

Quelques données botaniques

Le khat (*Catha edulis*) est un arbuste de la famille des Celastracées, originaire d'Éthiopie, qui pousse aux altitudes supérieures à 1 500 m. Il est cultivé dans les régions montagneuses de l'Afrique de l'est et au sud de la péninsule arabe. De taille modeste dans les zones arides (1 à 2 m), il peut atteindre 3 à 4 m en culture et 10 m en climat tropical. Ses feuilles sont lancéolées (8-10 cm de long sur 4-5 cm de large), lisses, d'un vert foncé brillant qui tire sur le brun en séchant ; les pédoncules et jeunes tiges sont de couleur rose [3-4] (figure 1). Les nombreuses fibres incolores fuselées et

groupées permettent de différencier, à l'aide d'un microscope, le khat du thé ou du maté [5].

La première référence au khat date du XIV^e siècle et sa première description a été faite par l'explorateur et botaniste suédois Peter Forsskål. Tout comme la coca, la consommation de khat est traditionnelle dans certaines régions du continent africain, où elle est une partie intégrante de la vie sociale [6].

Mode de consommation

Les extrémités des branches sont récoltées le matin et emballées dans des feuilles de bananier ou de palmier tressées, du papier humide ou du plastique, afin de limiter leur séchage. Des bottes ou « mains » de 20 à 30 brindilles (environ 500 g) sont souvent fermées par un lien de raphia (figure 1). Les feuilles fraîches, de moins de 24 heures, sont ensuite arrachées une à une du rameau et mastiquées longuement, d'autres feuilles étant ajoutées au fur et à mesure jusqu'à former une boule. Elles n'ont pas d'odeur, mais sont astringentes [6].

Les migrations des populations de la Corne de l'Afrique se sont accompagnées de la propagation de l'usage de khat aux pays voisins et à l'Europe. Aucune statistique ne permet d'établir le nombre de consommateurs de khat, mais les estimations font état de 20 millions d'adeptes [6].



Figure 1 - Plant de khat (*Catha edulis*) et botte issue d'une saisie.

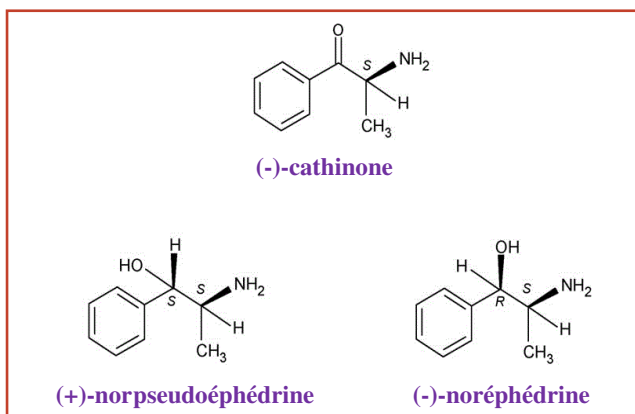


Figure 2.

Préparation du khat et analyse

Chaque année, du khat est saisi en France (entre 1 000 et 5 000 kg en 2010), et des analyses sont réalisées dans les laboratoires de l'Institut National de Police Scientifique (INPS). Les feuilles de khat contiennent trois alcaloïdes : la cathinone (le plus puissant), la cathine et la noréphédrine (figure 2).

La cathinone (ou 2-amino-1-phényl-1-propanone) se dégrade en cathine dans les 72 heures suivant la cueillette, ce qui explique l'intérêt des utilisateurs à consommer des feuilles fraîches – la cathine ne produisant plus les effets stimulants de la cathinone. Quand on veut identifier la cathinone, les analyses doivent donc être effectuées sur les végétaux le plus rapidement possible – la vitesse de dégradation dépendant de l'emballage des feuilles de khat et de leur conservation entre la cueillette et l'analyse.

La réduction de la cathinone produit la norpseudoéphédrine (cathine) et un produit secondaire, la noréphédrine [7-8].

Point sur l'obtention de standards de référence

Comme ce fut le cas pour les amphétamines auparavant, et comme ça l'est pour toute molécule atypique au quotidien, le laboratoire doit s'assurer lors de chaque nouvelle identification de la validité du résultat obtenu par l'analyse de produits de référence. En effet, au vu des statuts juridiques différents et donc des peines encourues consécutives à des infractions à la législation des stupéfiants, il apparaît nécessaire d'analyser en parallèle des matériaux dits de référence permettant de conforter les résultats pouvant être obtenus en première lecture grâce aux bibliothèques informatiques à disposition, lesquelles permettent l'identification des fragments d'un composé, mais pas du temps de rétention dans les conditions analytiques propres au laboratoire. Le classement des molécules en tant que stupéfiants oblige à une gestion stricte avec demande d'autorisation préalable à l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Cette gestion est également plus longue que pour les produits standards non classés et présente un coût élevé, largement supérieur à celui proposé par les trafiquants pour le même produit. Dans les cas où le laboratoire n'aurait pas encore à disposition les produits de référence, notamment dans le cadre d'analyses à réaliser en urgence et pour toute nouvelle molécule, par exemple pour les cathinones ces dernières années, les résultats rendus sont assortis d'une mention de réserve, levée après analyse du produit de référence en question. Parfois, les chimistes clandestins mettent sur le marché des molécules qui ne sont pas encore commercialisées dans le circuit « légal ». Dans ce cas, il est nécessaire de faire appel à d'autres techniques d'analyses comme la spectroscopie infrarouge et la résonance magnétique nucléaire pour disposer d'une identification la plus complète possible de la structure de la molécule et des groupements chimiques présents.

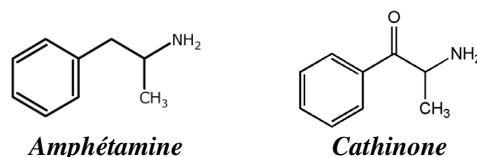
La première étape pour l'analyse est l'extraction des principes actifs : une quantité définie de feuilles est mise à macérer dans une solution basique et l'extraction des principes actifs est ensuite réalisée à l'aide d'un solvant organique selon un mode opératoire interne à notre laboratoire. Nous effectuons alors les analyses à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse Agilent® 6890 couplé à un spectromètre de masse Agilent® 5973.

L'identification des principes actifs du khat est réalisée d'après le temps de rétention en chromatographie et le spectre de masse des molécules d'intérêt (figure 3). La cathinone HFB (dérivée avec le fragment heptafluorobutyryle) est identifiée par les fragments m/z 77 ; 105 et 240 et la noréphédrine 2HFB par les ions 69 ; 169 ; 240 et 330 (figures 4 et 5).

... aux molécules synthétiques

Chimie de la cathinone [9]

L'usage détourné des cathinones n'est pas un phénomène nouveau. Dans les années 1930, la méthcathinone a été utilisée comme antidépresseur en Union soviétique, puis a été consommée en usage récréatif à partir des années 1970 [10]. La cathinone possède une structure chimique proche de l'amphétamine dont elle ne diffère que par la présence d'une fonction cétone sur le carbone β :



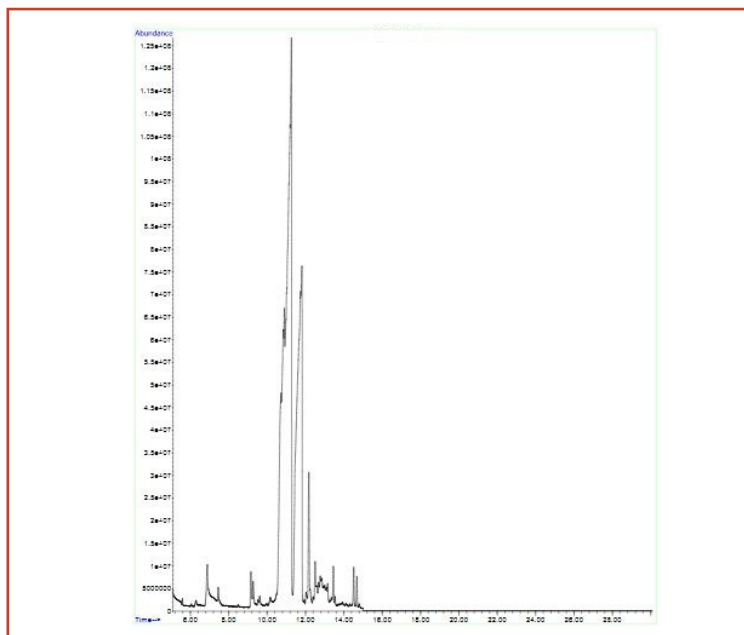


Figure 3 - Chromatogramme d'une analyse de khat.

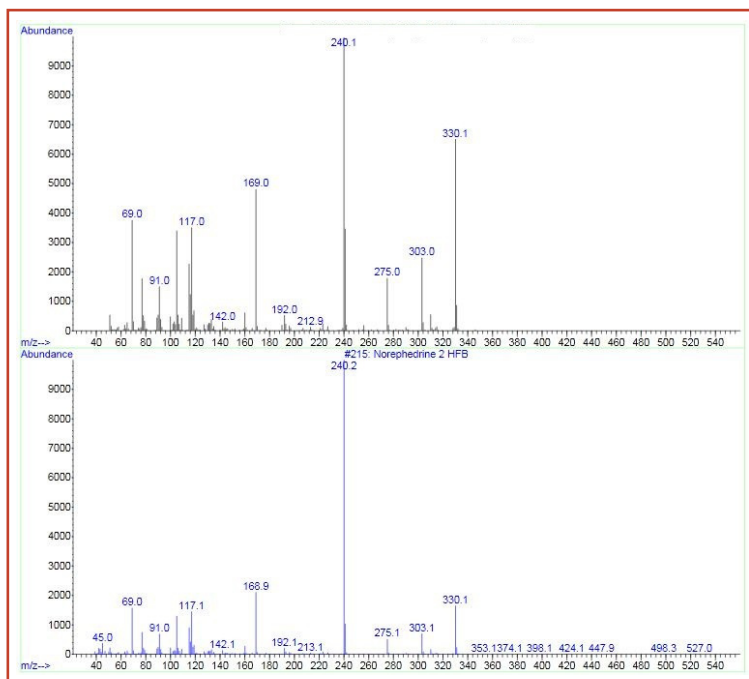
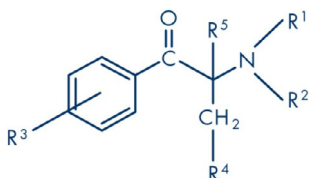


Figure 4 - Spectre de masse de la cathinone HFB.

Par des modifications du noyau phénylamine, on sait produire une série de composés dérivés de l'amphétamine. De manière analogue, la cathinone permet d'accéder à une grande diversité structurale ; la molécule peut subir de nombreuses modifications chimiques, comme l'addition de fonctions sur le cycle aromatique (R3), une N-alkylation (R1 ou R2) ou l'ajout de groupes fonctionnels sur le carbone α (R5) (*tableau I*) :



Ainsi la méthcathinone, ou éphédronne, peut être considérée comme un analogue de la méthylamphétamine, alors que la 3,4-méthylène-dioxyméthcathinone (méthylone) est plutôt un analogue de la MDMA.

Contrairement aux amphétaminiques, les dérivés de la cathinone ne produisent pas de réaction avec le test de Marquis (un mélange d'acide sulfurique et de formaldéhyde – voir l'article de T. Soto *et coll.* p. 52), et il n'existe actuellement pas de test colorimétrique efficace permettant d'identifier l'ensemble des composés de cette famille [10], mais une identification par microscopie optique en contraste de phase semble être possible pour la méphédronne [11]. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse et la spectroscopie infrarouge permettent une identification aisée et certaine de ces composés.

Parmi les nombreuses molécules dérivées de la cathinone, la 4-méthyl-N-éthylcathinone (ou 4-MEC) émerge actuellement dans des mélanges communément appelés « sels de bains ».

La 4-MEC

La 4-MEC (4-méthyl-N-éthylcathinone) a été identifiée pour la première fois sur le territoire français en 2010 [12]. Suite à l'inscription de la méphédronne sur la liste des substances classées comme stupéfiants, le nombre de saisies de 4-MEC, utilisée comme produit de substitution et n'étant pas classée stupéfiant jusqu'à juillet 2012, a augmenté au cours des années 2011 et 2012 [13-14]. Cette molécule a été retrouvée dans des poudres de couleur blanche, soit comme seul principe actif, soit mélangée à d'autres produits psychotropes [15].

En spectrométrie de masse, les fragments m/z 72 ; 91 et 119 sont caractéristiques de cette molécule (*figure 6*).

Les « sels de bain »

Le terme « sels de bain » (« bath salts » en anglais) fait référence à des substances composées d'une ou plusieurs cathinones de synthèse comme la MDPV (3,4-méthylènedioxypropylamphétamine).

Le chromatogramme de la *figure 7* correspond à l'analyse d'une saisie de « sels de bain » ; les temps de rétention et les spectres de masse ont permis d'identifier les trois composés du mélange (*tableau II*).

Alors que la MDPV et la 4-MEC sont des composés dérivés de la cathinone, la méthoxétamine est un dérivé de la kétamine.

Effets des cathinones naturelles ou de synthèse

Les effets du khat ont été beaucoup étudiés (moins que ceux des cathinones de synthèse). Les cathinones ont une action semblable aux amphétamines : elles agissent comme stimulant sur le système nerveux central, mais leur action est moins importante, peut-être à cause de la fonction cétone, plus polaire, qui empêche ces molécules de passer la barrière hémato-encéphalique [10]. Le premier cas mortel lié à la consommation de cathinones de synthèse, rapporté en Suède en 2008, était lié à la consommation de méphédronne [16]. Certaines cathinones ont été utilisées dans des médicaments comme le Bupropion (Zyban[®]), prescrit comme aide au sevrage tabagique. Les effets des cathinones de synthèse rapportés par les utilisateurs sont semblables à ceux de la cocaïne, des amphétamines et de la MDMA (ou ecstasy) :

Tableau I - Différentes molécules obtenues à partir de la cathinone.

Nom chimique	Nom commun	R1	R2	R3	R4	R5
cathinone	cathinone	H	H	H	H	H
méthcathinone	éphédronne	méthyl	H	H	H	H
4-méthylméthcathinone	méphédronne	méthyl	H	4-méthyl	H	H
méthylènedioxyprovalérone	MDPV	{pyrrolidino}	3,4-méthylènedioxy	éthyl	H	H
4-méthyl-N-éthylcathinone	4-MEC	éthyl	H	4-méthyl	H	H

Tableau II - Temps de rétention et fragments d'ions caractéristiques des molécules identifiées dans un « sels de bain ».

^aMDPV : 3,4-méthylènedioxyprovalérone ; ^b4-MEC : 4-méthyl-N-éthylcathinone ; ^cMXT : méthoxétamine.

Molécule	Temps de rétention (min)	Fragments d'ions (m/z)
MDPV ^a	17,1	149, 126, 121
4-MEC ^b	7,1	119, 91, 72, 44
MXT ^c	13,7	190, 134, 219, 176

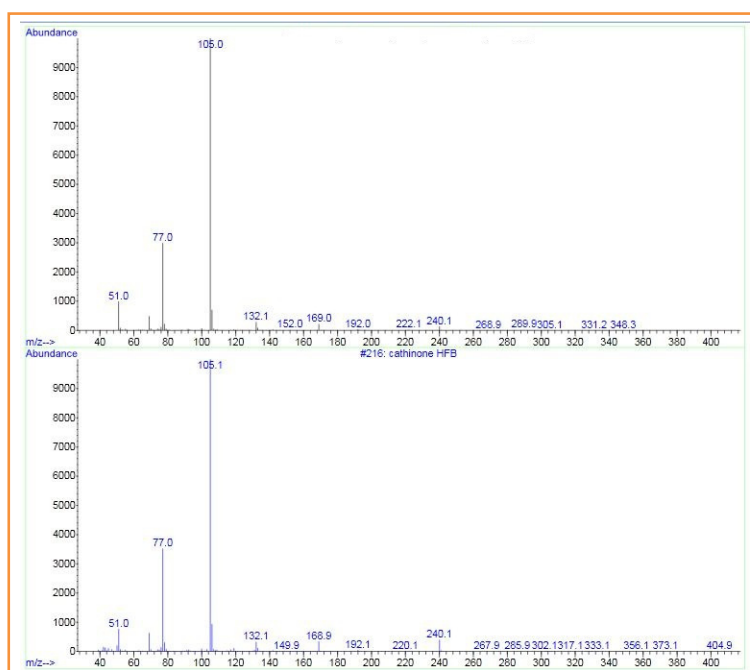


Figure 5 - Spectre de la noréphédrine 2HFB.

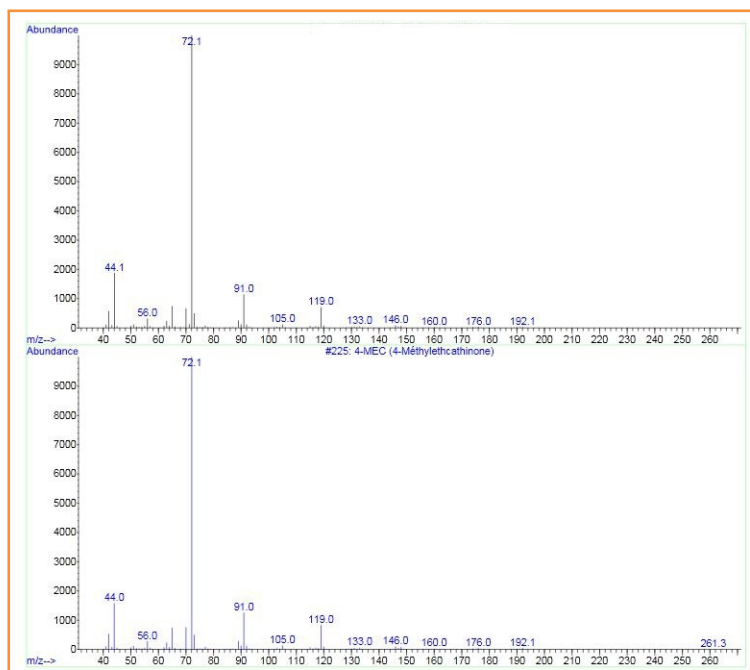


Figure 6 - Spectre de masse de la 4-MEC.

sentiment d'empathie (sociabilité, bien-être), stimulation, sentiment d'euphorie et acuité des sens. Des études réalisées sur le rat confirment un mécanisme d'action similaire des cathinones et des amphétamines. Ces deux groupes possèdent des fonctions amines primaires, qui leur permettent de transporter les neuromédiateurs que sont la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline (tableau III).

Il est également envisagé que les cathinones soient des inhibiteurs des transporteurs classiques de noradrénaline, ce qui permettrait d'expliquer leur caractère entactogène (facilitation de la communication, de l'introspection, des contacts sociaux, de l'empathie [10]).

Il est à noter que la MDPV, en raison de son cycle pyrrolidine et de sa fonction amine tertiaire, serait une molécule plus lipophile et donc plus puissante. Les forums d'utilisateurs sur Internet parlent de consommation de 5 à 10 mg, alors que la méphédronne est, en moyenne, consommée par doses de 100 à 250 mg. Depuis avril 2010, date du premier relais par les médias français de la situation en Angleterre, la curiosité pour les stimulants de synthèse « légaux » semble avoir augmenté chez les usagers du milieu festif, traditionnellement consommateurs d'ecstasy ou d'amphétamine.

La législation

En France

En France, le khat et les différents principes actifs qui en sont extraits font l'objet d'un suivi sanitaire et d'une inscription sur les différents tableaux de la liste des psychotropes et stupéfiants. Le tableau IV résume les évolutions de la législation en vigueur avant 2012.

Suite aux recommandations de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, la cathinone et l'ensemble de ses dérivés (dont la 4-MEC et la MDPV) ont fait l'objet d'une inscription complète en 2012 (Arrêté du 27 juillet 2012 – NOR : AFSP1230815A) [17].

En Europe

Les données disponibles les plus récentes indiquent que seize États européens (Allemagne, Belgique, Danemark, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Norvège, Pologne, Slovaquie, Suède) imposent des contrôles du khat en tant que

Tableau III - Effet de certaines molécules [10].

	Dopamine	Sérotonine	Noradrénaline
Amphétamine	+++	+	++++
MDMA	++	+++	+++
Cathinone	+++	++	+++
Méthcathinone	+++	+	+++
Méthylone	++	+++	++++

Tableau IV - Classement juridique du khat et des cathinones.

Substance	Texte officiel	Classement
Khat	Arrêté du 19 juillet 1995 NOR SANP9502230A	Stupéfiant
Méthcathinone	Arrêté du 11 octobre 1995 NOR SANP9503116A	Stupéfiant
Cathinone	Arrêté du 24 mars 2000 NOR MESP0021077A	Stupéfiant
Cathine	Arrêté du 22 février 1990 NOR SPSM9000500A	Psychotrope
Méphédronne	Arrêté du 7 juin 2010 NOR SASP1014839A	Stupéfiant
4-fluoroamphétamine(4-FMP)	Arrêté du 7 mars 2011 NOR ETSP1106697A	Stupéfiant

stupéfiant illégal. En revanche, les Pays-Bas et le Royaume-Uni autorisent l'importation, en tant que commerce et la consommation de khat en commerce et produit végétal. Récemment, le conseil consultatif britannique sur l'utilisation illicite de la drogue (UK Advisory Council on the Misuse of Drugs) et des experts néerlandais ont prôné le maintien du *statu quo* juridique. Dans dix États (Autriche, Bulgarie, Chypre, Espagne, Pays-Bas, Portugal, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie) parmi les pays membres de l'OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies), le statut du khat ne fait l'objet d'aucun contrôle [6] (figure 8).

À ce jour, la méphédronne est interdite en Allemagne, Angleterre, Danemark, Irlande, Norvège, Suède, ainsi qu'en Croatie, Estonie et Roumanie. Selon les recommandations de la décision du

Conseil de l'Europe publiée en décembre 2010, cette liste devrait s'étendre à tous les pays de l'Union européenne [18-20].

La 4-MEC et la MDPV sont réglementées dans de nombreux pays de l'Europe, dont la Pologne (juin 2011), le Royaume-Uni (août 2011), l'Allemagne et la Hongrie (janvier 2012), le Danemark, l'Estonie, la Finlande, l'Irlande et la République tchèque.

Conclusions

L'inscription en 2010 de la méphédronne sur la liste des stupéfiants a entraîné un glissement des usages des amateurs de ce type de produits vers d'autres dérivés de la cathinone. Ces molécules sont depuis identifiées dans un nombre croissant de saisies effectuées par les services de police ou de gendarmerie nationales. En raison des effets sanitaires néfastes, c'est toute la famille de la cathinone et ses dérivés qui ont été inscrite en 2012 sur la liste des stupéfiants. Le composé initial et les dérivés de la cathinone sont aisément identifiables en laboratoire de police par analyse en chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. La diversité des architectures moléculaires potentiellement accessibles laisse néanmoins présager l'identification de nouvelles substances dans les mois ou années à venir.

Les auteurs remercient les membres de la section Stupéfiants du Laboratoire de Toxicologie de la Préfecture de Paris (LTPP), ainsi que Laurence Dujourdy et Bernadette Devos.

Références

- [1] www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_100331_mephedrone.pdf (consulté le 29 nov. 2012).
- [2] Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des cathinones substituées, Addendum au compte rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 16 juin 2011, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fb81dc38741cb1adda2423a26e0470b1.pdf.
- [3] Deveaux M., Pépin G., Dosage de la cathinone et de la cathine dans des feuilles de khat (*Catha edulis*) saisies. Le khat pose-t-il un nouveau problème d'addiction ?, *Annales de Toxicologie Analytique*, 2006, XVIII n° 1, p. 77.
- [4] www.tradewindsfruit.com/khat.htm (consulté le 29 nov. 2012).
- [5] Paris R., Moysse H., Abyssinian tea (*Catha edulis* Forssk, *Celastraceae*), *Bulletin on Narcotics*, United Nations Office on Drugs and Crime, 1958, 10, p. 29.
- [6] Odenwald M., Klein A., Warfa N., Consommation de khat en Europe : conséquences sur la politique européenne, www.emcdda.europa.eu/publications/drugs-in-focus/khat, 2011 (consulté le 29 nov. 2012).

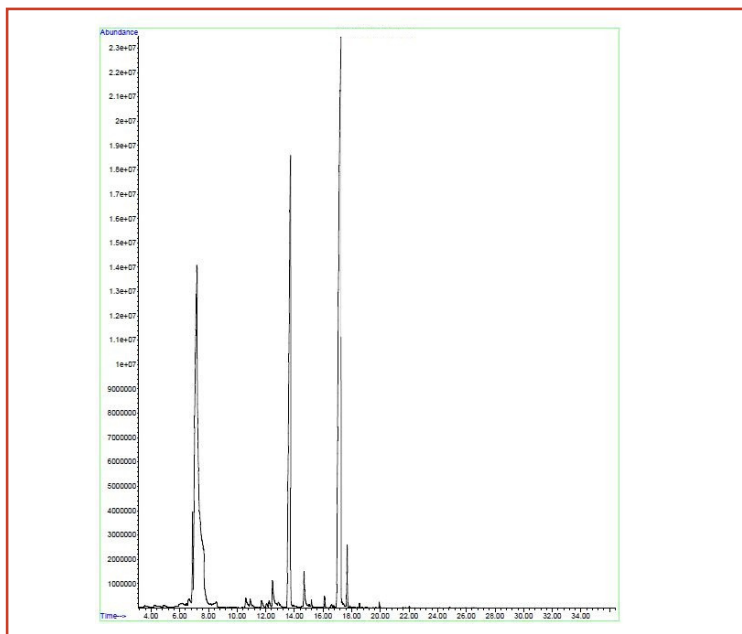


Figure 7 - Chromatogramme d'une saisie de « sels de bain ».

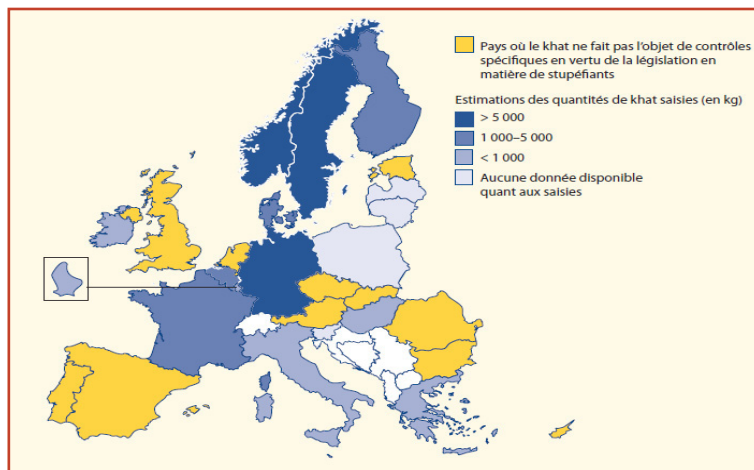


Figure 8 - Contrôle du khat en Europe [6].

- [7] Chappell J., Lee M., Cathinone preservation in khat evidence *via* drying, *Forensic Sci. Int.*, **2010**, 195, p. 108.
- [8] Gambaro V., Arnoldi S., Colombo M., Dell'Acqua L., Guerrini K., Roda G., Determination of the active principles of *Catha Edulis*: Quali-quantitative analysis of cathinone, cathine, and phenylpropanolamine, *Forensic Sci. Int.*, **2012**, 217, p. 87.
- [9] Prosser J.M., Nelson L.S., The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones, *J. Med. Toxicol.*, **2012** 8, p. 33.
- [10] Advisory Council on the Misuse of Drugs, *Consideration of the cathinones*, **2010**, www.homeoffice.gov.uk/acmd1/acmd-cathinodes-report-2010.
- [11] Elie L., Baron M., Croxton R., Elie M., Microcrystalline identification of selected designer drugs, *Forensic Sci. Int.*, **2012**, 214, p. 182.
- [12] www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_110509_nps.pdf
- [13] OEDT, *Rapport annuel 2012 : état du phénomène de la drogue en Europe*, **2012**, p. 101, www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2012 (consulté le 4 déc. 2012).
- [14] Fichier STUPS (Système de Traitement Uniformisé des Produits Stupéfiants) géré par l'INPS, consulté le 26 oct. 2012.
- [15] First TEDI Trend Report, www.tediproject.org/uploads/trend_reports_file_1342521771.pdf.
- [16] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/La-mephedrone-classee-comme-stupefiant-Communique>, **2010** (consulté le 29 nov. 2012).
- [17] Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des cathinones substituées, Addendum au compte rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 16 juin **2011**.
- [18] 2010/759/UE : décision du Conseil du 2 décembre 2010 de soumettre la 4-méthylméthcathinone (méphédronne) à des mesures de contrôle, *Journal Officiel de l'Union européenne*, L 322 du 8/12/2010, p. 44, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:322:0044:0045:FR:PDF>.
- [19] Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances, **2011**, www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_116646_EN_TDAK11001ENC_WEB-OPTIMISED%20FILE.pdf.
- [20] Europol-EMCDDA Joint report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone), **2010**, www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index132196EN.html.



C. Napierala



M. Mancebo



S. Peronny

Cécile Napierala (*auteur correspondant*) est ingénieur-adjoint au chef de la section Stupéfiants, **Mélinda Mancebo**, ingénieur-chef de la section Stupéfiants, et **Sylvie Peronny**, agent spécialisé-section Stupéfiants, au Laboratoire de Toxicologie de la Préfecture de Paris (LTPP), INPS*.

* Institut National de Police Scientifique, Laboratoire de Toxicologie de la Préfecture de Paris, 2 place Mazas, F-75012 Paris.
Courriel : inps-ltp@interieur.gouv.fr

"Made in Europe for the World"
Oui, mais avec vos contributions !

Analytical and Bioanalytical Chemistry
Springer
the language of science

WILEY-VCH ChemPubSoc Europe
Les journaux de ChemPubSoc*
* ChemPubSoc regroupe 14 sociétés de chimie européennes, dont la SCF

- Chemistry, a European Journal
- European Journal of Inorganic Chemistry
- European Journal of Organic Chemistry
- ChemBioChem
- ChemCatChem
- ChemMedChem
- ChemPhysChem
- ChemPlusChem
- ChemSusChem
- ChemistryOPEN

Nouveau!
- ChemElectroChem

L'Actualité Chimique
Société Chimique de France

Pour montrer la vitalité de la chimie française,
toutes ces revues attendent vos communications

www.magdesign.info