



**HAL**  
open science

# Les cathinones de synthèse : revue de la bibliographie, synthèse et caractérisation PK/PD de la MDPV et de la méphédrone seules ou en association

Christophe Poiré

► **To cite this version:**

Christophe Poiré. Les cathinones de synthèse : revue de la bibliographie, synthèse et caractérisation PK/PD de la MDPV et de la méphédrone seules ou en association. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297953

**HAL Id: hal-03297953**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297953>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
2019**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le 24/09/19, sur un sujet dédié à :

Les cathinones de synthèse : revue de la bibliographie,  
synthèses et caractérisation PK/PD de la MDPV et de la  
méphédrone seules ou en association

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Christophe POIRE

né le 14 décembre 1988

**Membres du Jury**

Président : Mr. Jean-Bernard REGNOUF-De-VAINS (Professeur des Universités), Nancy

Juges : Mme. Nadia BENTURQUIA, (Maître de conférences), Paris Descartes  
Mme. Isabelle LARTAUD, (Professeur des Universités), Nancy  
Mr. Luc FERRARI, (Professeur des Universités), Nancy

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2018-2019**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

Marie-Paule SAUDER

***Innovation pédagogique***

Alexandrine LAMBERT

***Référente ADE***

Virginie PICHON

***Référent dotation sur projet (DSP)***

Dominique DECOLIN

***Responsabilités***

***Filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

***Filière Industrie***

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

***Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Pharma Plus ENSAIA***

Xavier BELLANGER

***Pharma Plus ENSGSI***

Igor CLAROT

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

Luc FERRARI

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

François DUPUIS

***ERASMUS***

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Michel JACQUE  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain MARSURA  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

François BONNEAUX  
 Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

*Section  
 CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

## **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCA Y	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

### **ENSEIGNANTS (suite)**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

### **PROFESSEUR AGREGÉ**

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*



## **SERMENT DE GALIEN**

**En** présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

**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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

**De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

**De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

**De** coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

## Remerciements

Je remercie tout particulièrement, le Dr. Nadia Benturquia, mon maitre de stage et directrice de thèse, pour m'avoir suivi, encadré et aidé. Mais aussi pour sa patience, ses conseils, sa disponibilité et les compétences que j'ai acquises à ses côtés.

Je remercie également le Pr Isabelle Lartaud pour avoir accepté la codirection de ma thèse, pour avoir pris le temps d'examiner mon travail et pour ses conseils tout au long de mes études en particulier en 5<sup>ème</sup> année filière industrie.

Mes remerciements s'adressent également au Pr Regnouf de Vains pour avoir accepté de présider ce jury et pour avoir pris le temps d'examiner mon travail.

Je remercie tout particulièrement le Pr Luc Ferrari pour avoir accepté d'être membre du jury.

Je tiens à remercier, les Pr. Bruno Mégarbane et Pr. Jean-louis Laplanche pour leur accueil et la confiance qu'ils m'ont accordées au sein de leur équipe, pour m'avoir permis de faire mon stage de master 2 THERV dans le laboratoire de l'INSERM UMRS 1144, où j'ai pu apprendre et approfondir mes connaissances en toxicologie et pharmacologie.

De plus, j'aimerais remercier l'ensemble des personnes du laboratoire Camille G, Camille L, Cyriac M, Anne-Sophie H, Patricia R, pour leur bonne humeur et leur sympathie au quotidien.

Je tiens sincèrement à remercier Morgane 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 thèse et que les rôles soient inversés dans quelques jours.

Je remercie infiniment mes parents Régine et Jean-Marc et ma sœur Amélie 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.

Enfin, un grand merci à mes amis Clément, Arnaud, Maxime, Alban, Pierre, Flo, Louis... et les autres qui ont partagé les bancs de cette faculté avec moi et sans qui ces années n'auraient pas été les mêmes. Merci pour ces bons moments.

# SOMMAIRE

<b>Sommaire</b> .....	<b>1</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>4</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>5</b>
<b>Partie 1 :les cathinones : revue de la littérature</b> .....	<b>7</b>
<b>1. L'émergence d'une nouvelle famille de drogues</b> .....	<b>8</b>
1.1. Etat des lieux .....	8
1.2. Prévalence et épidémiologie.....	9
1.3. Modes de consommation .....	14
1.3.1. Le khat.....	14
1.3.1.1. Historique .....	14
1.3.1.2. Habitudes de consommation .....	14
1.3.1.3. Composition chimique.....	15
1.3.2. Profils d'usagers .....	15
1.3.3. Voies d'administration .....	16
1.3.3.1. Voies d'administration les plus fréquentes .....	16
1.3.3.2. La voie injectable .....	16
1.3.3.3. Autres voies d'administration .....	17
1.4. Législation .....	17
1.4.1. En France.....	18
1.4.2. En Europe : exemple de la méphédrone.....	18
<b>2. Chimie</b> .....	<b>19</b>
2.1. Comment les laboratoires clandestins peuvent-ils synthétiser les cathinones ? Exemple de la méphédrone .....	19
2.2. Structure chimique.....	20
2.3. Présentation des différentes cathinones .....	22
2.4. Relation structure-activité .....	25
<b>3. Pharmacologie</b> .....	<b>26</b>
3.1. La pharmacodynamie des amphétamines peut-elle prévoir la pharmacodynamie des cathinones ? .....	26
3.1.1. Pharmacodynamie des amphétamines.....	27
3.1.2. Pharmacodynamie des cathinones .....	28
3.1.2.1. Etude <i>in vitro</i> .....	28
3.1.2.2. Etude <i>in vivo</i> .....	30
3.1.2.2.1. Effets locomoteurs .....	30
3.1.2.2.2. Apprentissage, mémoire et anxiété .....	30
3.1.2.2.3. Impact sur la thermorégulation .....	31
3.2. Pharmacocinétique .....	31
3.2.1. Absorption et distribution.....	31
3.2.2. Métabolisme et élimination.....	34
<b>4. Pharmacodépendance</b> .....	<b>37</b>
4.1. Dépendance : généralités.....	37
4.1.1. Définitions.....	37

4.1.2.	Les voies dopaminergiques .....	37
4.1.3.	Les neurones et récepteurs dopaminergiques .....	39
4.1.4.	Rôle de la dopamine .....	40
4.1.5.	Adaptation moléculaire .....	41
4.1.6.	Tolérance .....	42
4.2.	Évaluation des propriétés renforçantes des cathinones : les modèles prédictifs précliniques .....	42
4.2.1.	Modèle de discrimination .....	42
4.2.1.1.	Méthode .....	42
4.2.1.2.	Les cathinones dans les études de discrimination .....	43
4.2.1.3.	Les cathinones comme médicaments de substitution .....	43
4.2.2.	L'autostimulation intracraniale .....	44
4.2.2.1.	Méthode .....	44
4.2.2.2.	Résultats : auto administration intracraniale induite par les cathinones.....	46
4.2.2.3.	Interprétation .....	48
4.2.3.	Modèle d'auto administration .....	49
4.2.3.1.	Méthode .....	49
4.2.3.2.	L'auto-administration de cathinones .....	50
4.2.3.2.1.	MDPV.....	50
4.2.3.2.2.	Méthylone .....	50
4.2.3.2.3.	Méphédronne.....	51
4.2.3.3.	Interprétation .....	52
4.2.4.	Préférence de place conditionnée .....	52
4.2.4.1.	Méthode .....	52
4.2.4.2.	Résultats : préférence de place conditionnée induite par les cathinones .....	53
4.2.4.2.1.	La MDPV .....	53
4.2.4.2.2.	La méphédronne .....	53
4.2.4.2.3.	La methylethcathinone (4-MEC) .....	54
4.2.5.	Conclusion.....	54
<b>5.</b>	<b>Toxicologie .....</b>	<b>55</b>
5.1.	Toxicité aiguë .....	55
5.1.1.	Symptomatologie .....	55
5.1.2.	Le toxidrome sympathomimétique.....	56
5.1.3.	Syndrome sérotoninergique .....	56
5.1.4.	Situation aggravante .....	57
5.2.	Prise en charge des intoxications.....	57

**2ème partie : Caractérisation PK/PD de la MDPV et de la méphédronne seules ou en association chez le rat .....** **59**

<b>1.</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>60</b>
<b>2.</b>	<b>Matériel et méthodes .....</b>	<b>61</b>
2.1.	Synthèse organique.....	61
2.1.1.	Présentation de la synthèse de chlorhydrate de MDPV .....	61
2.1.2.	Présentation de la synthèse du chlorhydrate de méphédronne .....	63
2.1.3.	Protocoles expérimentaux .....	63
2.1.3.1.	Synthèse de 3,4-méthylendioxyprovalérone : (1,3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-(1-pyrrolodiny)-1-pentanone) .....	63
2.1.3.2.	Synthèse de méphédronne .....	65
2.2.	Animaux .....	66

2.3.	Mesure de l'activité locomotrice .....	66
2.4.	Etude pharmacocinétique .....	66
2.4.1.	Cathétérisme jugulaire.....	66
2.4.2.	Pharmacocinétique .....	67
	Une analyse non compartimentale .....	67
2.5.	Protocole expérimental.....	67
2.6.	Modélisation PK/PD .....	67
2.7.	Etude statistique .....	68
<b>3.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>68</b>
3.1.	Activité locomotrice .....	68
3.2.	Pharmacocinétique .....	71
3.3.	Modélisation PK/PD .....	73
<b>4.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>74</b>
4.1.	Synthèse des cathinones.....	74
4.2.	Etude de l'activité locomotrice .....	74
4.3.	Données pharmacocinétiques .....	76
4.4.	Modélisation PK/PD .....	77
	<b>Conclusions .....</b>	<b>79</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>81</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>103</b>

# ABREVIATIONS

<b>+P</b>	positive punishment ;	<b>METH</b>	methamphetamine
<b>+R</b>	positive reinforcement,	<b>MMA</b>	3-methoxyamphetamine
<b>2-FMC</b>	2-fluoromethcathinone	<b>MOPPP</b>	4-methoxy- $\alpha$ -PPP MPEP 1-phenyl-2-pyrrolidin-1-yl propane
<b>2-MMC</b>	2-méthyl-met-cathinone	<b>mTAP</b>	meta-tolylaminopropane
<b>3-BMC</b>	3-bromomethcathinone	<b>NET</b>	norepinephrine transporter
<b>3-FMC</b>	3-fluoromethcathinone	<b>NPS</b>	new psychoactive substance
<b>3-MMC</b>	3-méthyl-met-cathinone	<b>OCC</b>	cortex orbitofrontal
<b>4-BMC</b>	4-bromomethcathinone	<b>OEDT</b>	Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies
<b>4-FMC</b>	4-fluoromethcathinone	<b>OFDT</b>	Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies.
<b>4-MEC</b>	4-méthylethcathinone	<b>OMA</b>	2-methoxyamphetamine
<b>ACC</b>	cortex cingulaire antérieur	<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>AMPH</b>	amphétamine	<b>oTAP</b>	ortho-tolylaminopropane
<b>a-PBP</b>	a-pyrrolidinobutyrophenone	<b>-P</b>	negative punishment
<b>a-PPP</b>	a-(pyrrolidin-1yl)propiofenone	<b>PCA</b>	4-chloroamphetamine
<b>a-PVP</b>	a-(pyrrolidin-1-yl)valerophenone	<b>PIA(s)</b>	phenylisopropylamine(s)
<b>DA</b>	dopamine	<b>PMA</b>	4-methoxyamphetamine
<b>DAT</b>	dopamine transporter	<b>PMEA</b>	4-methoxy-N-ethylamphetamine
<b>dIPFC</b>	cortex préfrontal dorsolatéral	<b>PMMA</b>	4-methoxymethamphetamine
<b>EMCDDA</b>	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction	<b>pTAP</b>	para-tolylaminopropane
<b>EWS</b>	Early Warning System	<b>-R</b>	negative reinforcement ;
<b>GBL</b>	gamma-butyrolactone	<b>SAR</b>	structure–activity relationships
<b>GHB</b>	acide 4-hydroxybutanoïque ou gamma-hydroxybutyrate	<b>SERT</b>	serotonin transporter
<b>GPe</b>	external globus pallidus	<b>SINTES</b>	Système d'identification national des toxiques et des substances
<b>HSH</b>	Homme ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes	<b>SNr</b>	substantia nigra pars reticulata
<b>I-TREND</b>	Internet Tools for Research in European New Drugs	<b>STN</b>	subthalamic nucleus
<b>LTD</b>	“Long term depression”	<b>TREND</b>	Tendances récentes et nouvelles drogues
<b>LTP</b>	“Long term potentialisation”	<b>UNODC</b>	United Nations Office on Drugs and Crime
<b>MDA</b>	1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane	<b>VHB</b>	virus de l'hépatite B
<b>MDMA</b>	3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine	<b>VHC</b>	virus de l'hépatite C
<b>MDMC</b>	methylone MDPBP 3,4-methylenedioxy- $\alpha$ -PBP	<b>VIH</b>	virus de l'immunodéficience humaine
<b>MDPV</b>	methylenedioxypropylvalerone	<b>VMAT</b>	vesicular monoamine transporter

# INTRODUCTION

Les cathinones de synthèse sont une famille de nouvelles substances psychoactives (NPS) dont la consommation croît de façon exponentielle depuis environ 2008 en Europe et aux Etats-Unis, suscitant un problème de santé publique majeur. Les différents représentants de cette famille sont dérivés de la cathinone, identifiée dans la plante *Catha edulis* ou khat en 1975. Cette plante, décrite pour la première fois par Peter Forskal en 1775, est utilisée dans les pays de la Péninsule Arabique, pour ses propriétés psychostimulantes (El-Menyar et al., 2015). Le plus souvent mâché ou infusé, le khat fait l'objet d'un usage rituel et traditionnel depuis le quatorzième siècle (De Felice et al., 2014). La cathine ou norpseudoépinéphrine (+), isolée en 1930, fût d'abord prise pour le constituant responsable des effets psychostimulants du khat avant que la cathinone ne soit découverte. Par la suite, il a été établi que la S(-)-cathinone était plus puissante que la R(+)-cathinone, de la même manière que la S(+)-amphétamine est plus puissante que la R(-)-amphétamine (Schechter and Glennon, 1985)

On retrouve d'ailleurs une similarité de structure entre ces 2 familles de molécules psychostimulantes, puisque les cathinones sont les dérivés  $\beta$ -céto des amphétamines. Ces observations ont conduit à de multiples synthèses chimiques, ajoutant des radicaux à la structure de base de la cathinone, dans le but d'élaborer de nouvelles molécules à finalité thérapeutique. Mais du fait d'un fort potentiel d'abus et d'effets indésirables notoires dont l'apparition d'une forte dépendance, le développement de ces molécules a été stoppé (Psychonaute, 2009). Néanmoins loin d'être tombées dans l'oubli, les cathinones de synthèse ont ressurgi depuis une dizaine d'années, sous des noms tels que « sels de bain » ou « engrais pour plantes », vendues en toute légalité sur internet ou dans des boutiques spécialisées, leur valant d'ailleurs d'être parfois surnommées « legal highs ». Ce statut ainsi que leur capacité à mimer les effets de drogues stimulantes plus traditionnelles comme la cocaïne, la 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA) ou la méthamphétamine, leur a conféré une place de choix sur le marché, expliquant ainsi une popularité croissante et une explosion de leur consommation (Brunt et al., 2012; Varner et al., 2013). Ainsi, à la suite de l'augmentation des consommations, le nombre d'intoxications attribuées à ces substances a explosé ces dernières années : aux Etats-Unis le nombre d'expositions aux sels de bains ayant nécessité une hospitalisation est passé d'environ 300 cas en 2010 à plus de 6000 cas en 2011 (Marusich et al., 2012). Cette hausse de la consommation a conduit les autorités américaines à classer, en 2011, les trois principales cathinones retrouvées dans les sels de bains que sont la méphédronne (4-méthylméthcathinone), la méthylènedioxyprovalérone (MDPV) et la méthylone, comme drogues de catégorie I (ou sur liste des stupéfiants), les rendant ainsi interdites à la vente et à la consommation (Gregg and Rawls, 2014). Elles furent également interdites en Europe à la même époque, et notamment dès 2010 pour la méphédronne au Royaume-Uni où cette cathinone de synthèse eut un impact sanitaire très important avec une vingtaine de décès attribuables cette année-là (Iversen et al., 2014). Néanmoins, malgré leur interdiction, la MDPV et la méphédronne demeurent encore aujourd'hui les 2 cathinones les plus fréquemment retrouvées dans les sels de bain et les plus largement utilisées. L'enjeu est de comprendre les raisons de cette association par les utilisateurs. Y a-t-il un effet synergique entre ces 2 molécules ? Si oui, quel est le mécanisme pharmacologique de cette synergie ? S'agit-il d'une interaction de type pharmacodynamique ou plutôt pharmacocinétique ?

Mon travail se divise en deux grandes parties : tout d'abord une revue bibliographique de la littérature sur les cathinones afin de contextualiser leur émergence et d'étudier les propriétés générales et particulières de chacune d'entre elle. Je privilégierai toutefois les données sur la MDPV et la méphédronne puisque ces deux molécules ont fait l'objet d'un travail expérimental que j'ai effectué lors de mon stage de master 2, présenté dans un second temps

et dont les objectifs étaient : 1- de réaliser la synthèse organique de MDPV et de méphédronne ; 2- d'étudier les effets psychostimulants de ces deux cathinones de synthèse en administration orale seule ou en association chez le rat ; et 3- de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de chacune de ces cathinones seules ainsi que lorsqu'elles sont co-administrées. Le but de mon travail expérimental était d'améliorer la compréhension des effets pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de ces deux molécules souvent consommées en association par les usagers, mais également de permettre une meilleure sensibilisation aux dangers de ces drogues auprès de la population.



**PARTIE 1 :**  
**LES CATHINONES : REVUE**  
**DE LA LITTERATURE**

# 1. L'EMERGENCE D'UNE NOUVELLE FAMILLE DE DROGUES

## 1.1. Etat des lieux

À l'heure actuelle, les dernières versions de composés sympathomimétiques à émerger en tant que substances d'abus sont des dérivés synthétiques de la cathinone. La cathinone possède une structure chimique proche de celle de l'amphétamine, mais en diffère par la présence d'une cétone en position  $\beta$  : c'est une  $\beta$ -céto-amphétamine (Kelly, 2011)). Elle est le chef de file de la famille des cathinones de synthèse, substituées sur le cycle (Coppola and Mondola, 2012; Glennon et al., 1987)). Les cathinones les plus couramment retrouvées sur le marché jusqu'à ce jour sont la méphédronne, la méthylone et la MDPV (Debruyne et al., 2010) . A partir de 2010, est apparue la naphyrone. Les cathinones de synthèse constituent aujourd'hui l'une des familles de stupéfiants les plus consommées en Europe et en Amérique du Nord, ces molécules étant présentées par les revendeurs comme une « alternative légale » (« *legal highs* ») à la cocaïne, l'amphétamine et la MDMA (ecstasy, 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine), bien que leurs propriétés pharmacologiques détaillées restent peu connues à ce jour. La cathinone est retrouvée dans les feuilles de la plante *Catha edulis*, originaire du nord-est de l'Afrique et de la péninsule arabique. La synthèse des dérivés de cathinone a été signalée depuis la fin des années 1920. La méthcathinone, l'analogue N-méthylé de la cathinone a été synthétisée en 1928 et la méphédronne en 1929 (Prosser and Nelson, 2012). Certains dérivés de cathinones ont fait l'objet de recherches médicales. Actuellement, le bupropion est le seul dérivé de la cathinone qui possède une indication médicale aux États-Unis et en Europe. Il s'agit d'une cathinone substituée par un cycle, prescrite pour le traitement de la dépression et comme aide au sevrage tabagique. D'autres molécules ont été étudiées sans jamais pouvoir être utilisées à des fins thérapeutiques en raison de profils d'effets indésirables graves. La méthcathinone a été utilisée en Russie comme antidépresseur dans les années 1930 et 1940. Également appelée « Cat » et « Jeff », elle a été utilisée à des fins récréatives dans des pays de l'ex Union soviétique. Elle a également gagné en popularité aux États-Unis, en particulier dans le Michigan, dans les années 1990 (Emerson and Cisek, 1993). La pyrovalérone, une autre dérivée de cathinone, a été étudiée afin d'en faire un médicament pour traiter la fatigue chronique, la léthargie et l'obésité. Elle a été retirée en raison d'abus et de dépendance chez les utilisateurs (Gardos and Cole, 1971; Goldberg et al., 1973; Kriikku et al., 2011). Plus généralement, le développement thérapeutique de ces composés a vite été arrêté du fait d'un potentiel addictif important (De Felice et al., 2014). Les premiers cas d'abus ont été rapportés aux États-Unis en 1990 (Nelson et al., 2014) Gagnant en popularité depuis leur découverte, les cathinones occupèrent la Une de la presse grand public en 2010, suite à plusieurs décès au Royaume-Uni liés à la consommation de méphédronne (Iversen et al., 2014)

Les cathinones sont généralement vendues en mélanges sous l'appellation « sels de bains », ou « engrais pour plantes », et étiquetées « impropres à la consommation humaine », ceci afin de contourner la législation. Internet constitue aujourd'hui le principal moyen d'accès (Prosser and Nelson, 2012). Les prix varient entre 10 et 20 euros le gramme, soit trois fois moins que la MDMA (ecstasy) ou la cocaïne en poudre (OFDT, 2013). Aux États-Unis le nombre d'intoxications aux sels de bains ayant nécessité une hospitalisation, fut multiplié par 20 entre 2010 et 2011 (Marusich et al., 2012) Ceci a conduit les autorités américaines à classer les trois principaux constituants des sels de bain ; la méphédronne, la méthylone et la méthylènedioxy-pyrovalérone (MDPV) ; comme drogues de catégorie 1, les rendant interdites

à la consommation et à la vente (Gregg and Rawls, 2014). Ces substances furent interdites en parallèle dans plusieurs pays d'Europe.

Malgré l'interdiction, la MDPV, aussi appelée « MDPK » ou « Super coke » dans le milieu festif, demeure un constituant important des sels de bains. Entre 2008 et 2013, plus de 200 kg ont été saisis en Europe. De plus, 107 intoxications non fatales et 99 décès ont été directement associés à la MDPV sur cette même période (EMCDDA and Europol, 2014).

Certains « sels de bain » retrouvés sur le marché, tels que les compositions appelées « Energy » (NRG-1, NRG-2, NRG-3), contiennent un mélange de différentes molécules, dont souvent la méphédronne ou la naphyrone (Brandt et al., 2011). Ces produits sont généralement présentés sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou brune voire plus rarement de comprimés et sont conditionnés dans des petits sachets en plastique portant la mention « not for human consumption ». Produits dans des laboratoires clandestins européens ou importés de Chine et d'Inde, ils sont souvent présentés à la vente sur internet sous des noms sans rapport avec leur réelle utilisation tels que "euphorisants légaux" (« legal highs »), "produits chimiques destinés à la recherche scientifique" (« research medicals »), nettoyants pour lunettes et bijoux (« glass or jewelry cleaners ») ou encore « engrais » (« plant food »). La plupart des cathinones sont ingérées ou sniffées mais étant solubles dans l'eau, ces substances peuvent également être injectées (mode d'utilisation appelé « slam »). Des cas d'intoxications graves et les effets dangereux pour la santé associés à l'utilisation de « sels de bain » ont fait de ces drogues un enjeu sérieux et croissant de santé publique. Ces dernières années, plusieurs décès ont été signalés, comme celui en décembre 2008 d'une jeune suédoise de 18 ans après la consommation de méphédronne et de cannabis, cas qui a mis en lumière pour la première fois, le danger des cathinones de synthèse, alors en vente libre (Kesha et al., 2013).

## 1.2.Prévalence et épidémiologie

Internet a rendu les cathinones de synthèse largement disponibles. En outre, un marketing agressif, les faibles prix de ces drogues, ainsi que leur statut juridique et leur absence de détection sur les tests standards peuvent servir de motivations majeures à leur consommation. Le nombre d'études de prévalence est faible et provient d'un nombre limité de pays. Malgré les nombreuses lacunes méthodologiques, certaines conclusions peuvent être tirées. Dans la population générale, la prévalence de l'utilisation des cathinones synthétiques est d'environ 4%. Parmi les étudiants, cette prévalence oscille de 1 à 20% selon les pays. Parmi les groupes de consommateurs de drogues, entre 4% et 60% déclarent consommer les cathinones de synthèse. (Bretteville-Jensen et al., 2013)

Le projet de cartographie Web Psychonaut financé par l'Union européenne a fouillé Internet pendant plus de deux ans à la recherche de nouvelles substances psychoactives. Au cours de cette période, les chercheurs de Psychonaut ont identifié plus de 400 nouveaux composés (legal high) comparativement aux 90 identifiés dans le projet précédent (Psychonaut 2002) ou respectivement 13 en 2008, 24 en 2009, 41 en 2010 et 49 en 2011 Officiellement notifié au système d'alerte précoce de l'OEDT. Il est évident que la question de la disponibilité en ligne des nouvelles substances psychoactives (NPS) devient un phénomène croissant. Internet est maintenant un marché important pour les substances psychoactives, y compris les médicaments sur ordonnance, permettant aux détaillants d'offrir à un large public une gamme d'alternatives appropriées aux médicaments contrôlés.

Les cathinones de synthèse constituent le deuxième plus grand groupe de substances surveillées par « l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction » (EMCDDA). L'identification des nouvelles substances est un défi technique pour les États membres de l'Union européenne. Elle requiert une collaboration entre laboratoires au niveau national mais

également au niveau européen via le « Early Warning System » (EWS). Les données sur les saisies spécifiques notifiées à ce système d'alerte précoce de l'Union européenne témoignent de la croissance continue du marché des nouvelles drogues. Les cathinones ont été détectées pour la première fois en Europe en 2004 et, depuis lors, 118 d'entre elles ont été détectées en tout (Annexe 1), dont 14 l'ont été pour la première fois en 2016, soit une diminution par rapport aux 26 signalements de 2015 (Figure 1). En 2014, près de 17 000 saisies de cathinones ont été effectuées contre 25 000 en 2015, soit juste un peu plus de 1,8 tonnes représentant près d'un tiers du total des saisies (Figure 2 et Figure 3) faisant des cathinones les substances les plus saisies devant les canabinoïdes. Les cinq cathinones les plus fréquemment saisies en 2015 étaient l'alpha-PVP, le 3-MMC, l'éthylone, le 4-CMC et la pentédrone. Plus de 60 % (1,2 tonne) des cathinones de synthèse dont des saisies ont été signalées en 2015 provenaient de Chine. La 2-MMC (156 kg) et la 3-MMC (616 kg), qui sont chimiquement apparentées à la méphédrone (4 MMC) mais ne sont pas assujetties aux réglementations internationales, constituaient une grande partie (42 %) des cathinones de synthèse saisies.

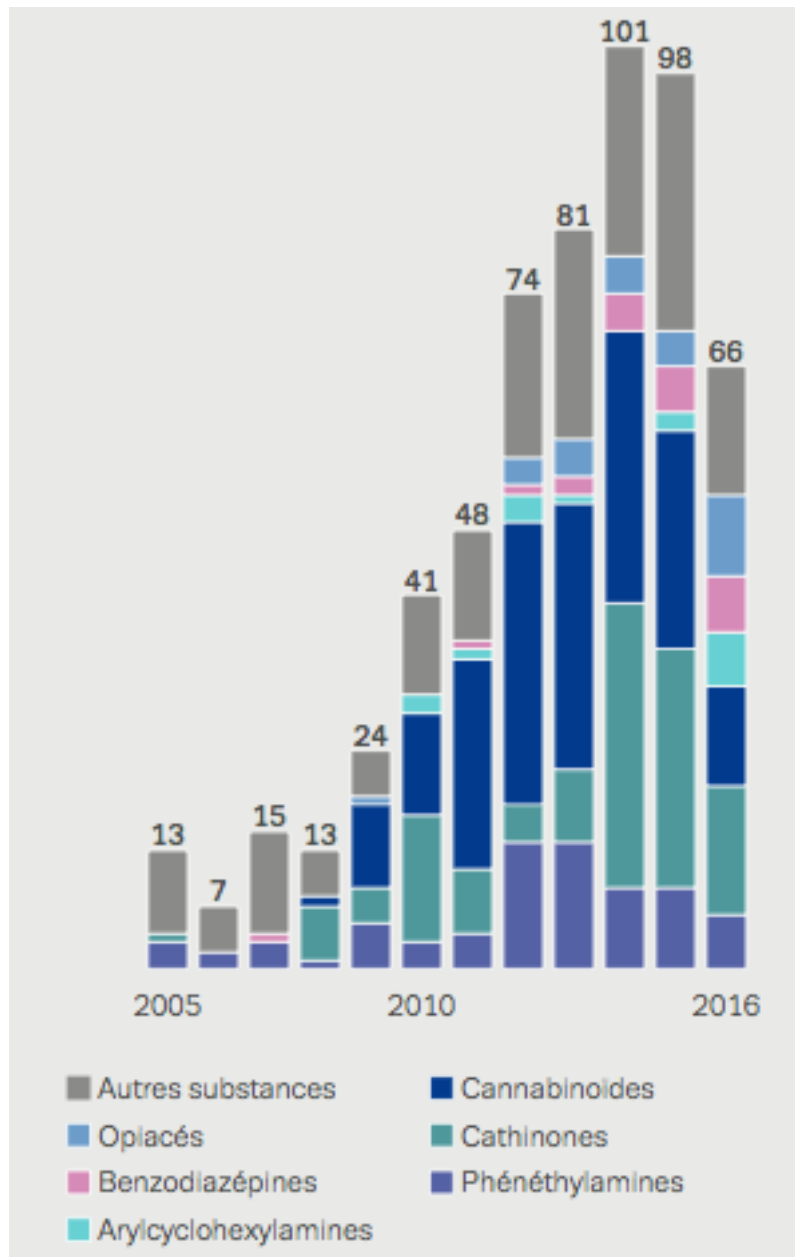
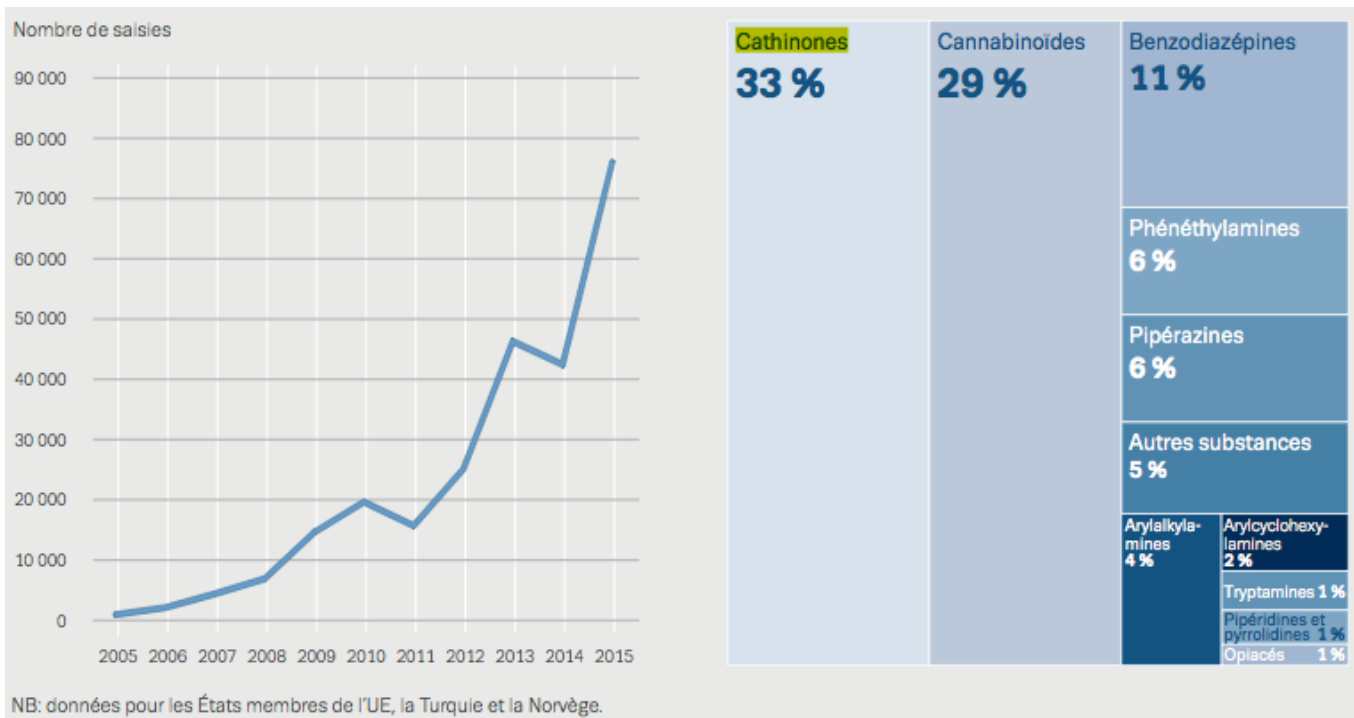
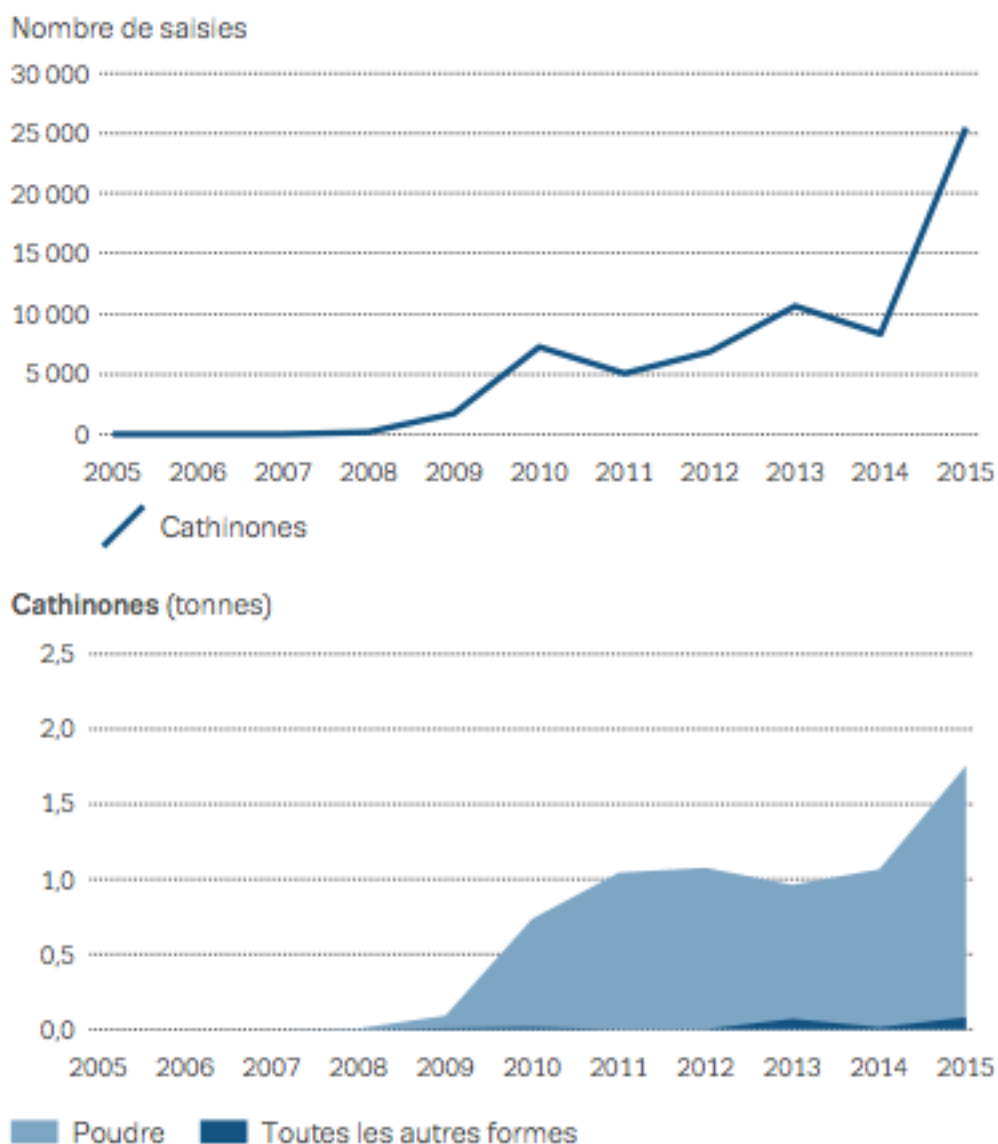


Figure 1 : Nombre et catégories de nouvelles substances psychoactives répertoriées par le système d'alerte précoce (EWS) de l'Union européenne pour la première fois, 2005-2016 (EMCDDA, Rapport européen sur les drogues, 2017).



**Figure 2: Nombre de saisies de nouvelles substances psychoactives répertoriées par le système d'alerte précoce (EWS) de l'Union Européenne en 2015 (EMCDDA, Rapport européen sur les drogues, 2017).**



**Figure 3 : Saisies de cathinones de synthèse répertoriées par le système d'alerte précoce (EWS) de l'Union européenne: tendances au regard du nombre de saisies et de la quantité saisie (EMCDDA, Rapport européen sur les drogues, 2017).**

Depuis 2011, 11 pays européens communiquent des estimations nationales de consommation de nouvelles substances psychoactives. D'après l'étude Eurobaromètre Flash, chez les jeunes adultes (âgés de 15 à 24 ans), la prévalence de consommation des cathinones au cours de l'année écoulée est comprise entre 0,0 % en Pologne et 9,7 % en Irlande. Dans la dernière enquête menée (2014/2015), la consommation de méphédronne au cours de l'année écoulée chez les jeunes âgés de 16 à 24 ans était estimée à 1,9 %. Ce chiffre est en baisse comparativement à l'année 2010/2011 précédant l'introduction de mesures répressives au cours de laquelle il était de 4,4 %. En 2014, une enquête réalisée en Finlande a permis d'estimer la consommation de cathinones de synthèse au cours de l'année précédente à 0,2 % chez les jeunes âgés de 15 à 24 ans. La dernière évaluation européenne des risques a été menée en novembre 2015 sur l'alpha-PVP, substance disponible sur le marché des drogues depuis février 2011 dans l'ensemble des 28 États membres (Rapport européen sur les drogues 2016 : Tendances et évolutions, EMCDDA). Ce rapport révèle que l'alpha-PVP a été décelé dans 191 intoxications aiguës et 115 décès. Dans 20 % des décès, l'alpha-PVP a été indiqué

comme étant la cause du décès ou ayant contribué au décès ; dans cinq de ces cas, l'alpha-PVP était la seule substance détectée (Rapport européen sur les drogues 2016 : Tendances et évolutions, EMCDDA).

## **1.3. Modes de consommation**

### **1.3.1. Le khat**

Bien avant l'avènement de la science moderne et la possibilité d'une synthèse chimique, les cathinones étaient ancestralement consommées sous leurs formes « naturels » présentes dans la plante *Catha edulis*.

#### **1.3.1.1. Historique**

Le khat est un stimulant naturel chimiquement proche de la famille des amphétamines, il est extrait des feuilles de *Catha edulis*, une plante cultivée en Afrique de l'est et dans la péninsule arabique. (Sheikh et al., 2014) Il est largement consommé dans ces régions où il est associé à des valeurs sociales.

Des études récentes suggèrent que le khat est utilisé comme stimulant par plus de 20 millions de personnes à travers le monde. (Corkery et al., 2011). Certains textes font mention de la plante et de son usage au XIIIème siècle à Abyssinia en Ethiopie, bien avant la culture du café (Alles et al., 1961). Un manuscrit arabe daté de 1332 mentionnant le khat est conservé à la Bibliothèque Nationale de Paris (Dhaifalah and Santavý, 2004). Le botaniste Peter Forskal a identifié la plante au XVIIIème siècle et lui a donné le nom de *Catha edulis* mais il ne vécut pas assez longtemps pour pouvoir publier ses recherches. C'est Niebuhr, le seul survivant de la première expédition européenne en Arabie qui publia en 1775 les recherches de son ami Forskal.

Le khat est plus consommé autour de la mer rouge : en Ethiopie, Somalie, Zimbabwe, Tanzanie, Malawi, Uganda et Afrique du sud mais sa consommation bat des records au Yémen (Kennedy et al., 1980). Dans ce pays, le khat a été importé au XVème siècle. Il est profondément ancré dans la culture et est utilisé lors de chaque manifestation sociale. Ainsi, 90% des hommes et 50% des femmes adultes mâchent le khat entre 3 et 4 heures quotidiennement. De plus, 15 à 20% des enfants de moins de 12 ans sont des consommateurs journaliers. Cette consommation a un impact économique considérable sur les revenus moyen d'un foyer yéménite qui va ainsi consacrer la moitié de ses revenus pour subvenir à la consommation de khat du chef de famille (Al-Mugahed, 2008). Cet usage démesuré peut en partie s'expliquer par le fait qu'il soit religieusement toléré contrairement à l'alcool. Ce qui n'est pas le cas d'autres pays musulmans comme l'Arabie saoudite (Kalix, 1996; Kennedy et al., 1983).

#### **1.3.1.2. Habitudes de consommation**

Les feuilles sont le plus souvent mâchées lors de sessions qui peuvent durer entre 2 et 5 heures (Lemieux et al., 2015). Au Yémen, ces sessions ont lieu entre 14h et 19h mais peuvent parfois se prolonger dans la soirée. Elles se déroulent dans des salles désignées et spécialement aménagées avec des coussins contre les murs, des tapis persans, des tables basses surmontées de pipes à tabac communes appelés « madah » (Dhaifalah and Santavý, 2004). En effet, pour en améliorer le plaisir, la consommation de khat s'accompagne souvent d'une consommation de tabac, de boissons diverses comme le thé noir, le cola, ou plus



simplement de l'eau froide. Ces habitudes de consommation s'inscrivent dans un contexte social et parfois même de prestige gouverné par des règles subtiles. L'usage de khat peut alors revêtir une importance rituelle qui aura plus un objectif de rassemblement que de plaisir individuel. Les effets euphorisants et stimulants sont ainsi utilisés pour favoriser les interactions sociales. Cependant cet usage collectif reste propre au Yémen. Dans d'autres pays, le khat est le plus souvent consommé par des individus seuls, hors de tout contexte social.

Les jeunes pousses issus des plants de khat sont récoltés tôt en début de journée et vendues sur les marchés en fin de matinée. Une personne consomme en moyenne entre 100 et 200g de feuilles. Ces dernières sont minutieusement mâchées puis conservées contre la joue avant d'être recrachées. Les feuilles se trouvant en bout de branche sont préférées car ce sont les plus jeunes et donc les plus riches en substances actives.

### **1.3.1.3. Composition chimique**

Le khat contient plus de 40 alcaloïdes, glycosides, tannins et terpènes s'ajoutant aux 2 phenyléthylamines que sont la cathine et la cathinone. Ces dernières possèdent une activité stimulante sur le système nerveux central. Ce sont donc elles qui confèrent au Khat ses propriétés stimulantes recherchées des consommateurs. L'isomère norephedrine ( $\beta$ ) pseudonorephedrine (ou "cathine") a été isolé pour la première fois du Khat en 1930 (Wolfes, 1930) et plus tard par Alles et al. (1961) ainsi que Ristic et Thomas en 1962. Alles et al. ont trouvé que la cathine possédait un caractère stimulant central. Compte tenu de l'intérêt populaire pour les substances psychoactives à cette époque, khat et cathine ont fait l'objet d'un article majeur du New York Times (Fellows, 1967). La cathine a cependant été jugée moins puissante que l'extrait de khat frais (Friebel & Brilla, 1963), émettant l'hypothèse que le khat devait contenir d'autres composants stimulants. Dans les années 70, une série d'études a conduit à l'identification de plus de quarante composants d'alcaloïdes contenus dans le khat (document de l'ONU, 1979). Un groupe de travail des Nations Unies a isolé l' $\alpha$ -aminopropiophénone à partir de feuilles de khat fraîches en 1975. Ils ont dénommé cette substance "Cathinone" (document de l'ONU, 1975).

Administrée chez le rongeur, la (-) cathinone est un stimulant locomoteur de type amphétamine-like plus puissant que la (+) cathinone, le mélange racémique ( $\pm$ ) cathinone et la cathine (Glennon & Showalter, 1981 ; Kalix, 1980a; Knoll, 1979; Rosecrans, Campbell, Dewey et Harris, 1979, Yanagita, 1979). Ces molécules, administrées à doses élevées chez le rat, produisent toutes un comportement stéréotypé similaire à celui produit par l'amphétamine (Berardelli et al., 1980). Comme son analogue structurel l'amphétamine, la (-) cathinone produit une hyperthermie chez des lapins qui pourraient être bloquée par l'antagoniste de la dopamine haloperidol (Kalix, 1980b).

## **1.3.2. Profils d'usagers**

Les profils d'usagers sont variés (EMCDDA, report on drug 2017) et limité à des sondages et des rapports individuels d'hospitalisation (Karila et al., 2015). Des éléments qualitatifs issus principalement des dispositifs TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) et SINTES (Système d'identification national des toxiques et des substances), du suivi des forums d'usagers menés par l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) dans le cadre du projet I-TREND (Internet Tools for Research in European New Drugs) et des éléments partagés par les institutions, concernant notamment la toxicovigilance, ont permis de mieux cerner les différentes populations consommatrices de « nouvelles

substances psychoactives » (New Psychoactive Substance, NPS). Cependant, les pratiques, profils et opinions de ces usagers demeurent mal connus. En effet, le mode de diffusion des NPS, principalement par Internet et par voie postale, permet l'éparpillement et la discrétion des consommations, rendant les usagers moins visibles. C'est pourquoi, dans le cadre du projet I-TREND, cofinancé par la Commission européenne, une enquête auprès des usagers de ces substances a été menée en ligne en 2014, en France, aux Pays-Bas, en Pologne et en République tchèque. Elle visait une meilleure connaissance des profils, des motivations et des pratiques des personnes ayant expérimenté ou consommant ces substances.

Ce sondage est une enquête en ligne sans échantillonnage. Si ce type d'enquête n'autorise aucune extrapolation de résultats quantitatifs à des groupes plus larges que celui des répondants, et ne peut estimer la part d'usagers dans la population générale, il permet en revanche de s'adresser spécifiquement, pour un coût modéré, à des populations dispersées et peu visibles, sur lesquelles le niveau de connaissances préalable est faible. Au total, 1 355 personnes ont commencé à répondre et 607 questionnaires ont été conservés pour l'analyse. Une limite de l'enquête tient à la difficulté d'apprécier le poids des biais liés au recrutement par une méthode non aléatoire.

On distingue plusieurs groupes de consommateur. Les « psychonautes » sont des « navigateurs de l'âme » qui explorent et analysent les effets subjectifs des états modifiés de conscience grâce à la prise de substances psychoactives. Ils rapportent leurs perceptions au travers de « trip reports », des récits de voyage, qui donnent aussi souvent des indications sur les posologies et les méthodes à suivre pour la consommation des substances expérimentées. Les « teufers », assidus des fêtes alternatives techno et adeptes des drogues de synthèse en général sont aussi des consommateurs de NPS, souvent à leur insu, victimes de dealers peu scrupuleux. Les « slammeurs » sont des hommes issus du milieu festif homosexuel, le plus souvent basé dans les grandes capitales européennes, ils s'injectent les cathinones dans le cadre d'orgies sexuelles pouvant durer plusieurs jours. Un autre groupe de consommateurs est constitué par les anciens polytoxicomanes plutôt accrochés aux opiacés qui cherchent à éviter la rue et l'illégalité. Ces avantages sont aussi ce qui pousse des personnes de tous âges, insérées socialement à consommer des NPS dans un cadre festif et occasionnel. D'autant plus que l'offre abonde de présentations permettant une administration orale moins invasive et « plus facile » que les autres voies d'administration.

### **1.3.3. Voies d'administration**

#### **1.3.3.1. Voies d'administration les plus fréquentes**

Les cathinones synthétiques apparaissent principalement sur le marché sous forme de poudres et de comprimés d'où des modes de consommation plutôt snifés et oraux. Les usagers pratiquent le « bombing » en ingérant de la poudre enveloppée dans du papier à cigarette. Ils combinent cette pratique au fait de snifer la poudre de manière à bénéficier d'une intoxication à la fois rapide d'instauration et de durée prolongée dans le temps.

Les cathinones sont solubles dans l'eau et peuvent donc être injectées. La voie injectable demeure une source de préoccupation majeure du fait des risques infectieux associées : virus de l'hépatite C (VHC), virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'immunodéficience humaine (VIH) etc.

#### **1.3.3.2. La voie injectable**

Bien que moins fréquente que le snif et la voie orale, la voie injectable reste privilégiée par certains types d'usagers comme ceux pratiquant l'injection de drogues plus

répandues (héroïne et amphétamines principalement). Ces usagers injectent les cathinones seules (Wood et al., 2012) ou en mélange avec d'autres drogues, comme le mélange méphédronne et héroïne appelé « speedball ». Ex héroïnomane et ex cocaïnomane sont connus pour être particulièrement friands de l'injection de cathinones (Dargan et al., 2010; Rácz et al., 2016, 2016; Van Hout and Bingham, 2012)

Dans certains pays européens, l'injection de cathinones synthétiques est un phénomène relativement faible et localisé, limité à des groupes particuliers d'utilisateurs de drogues à haut risque (Autriche, Belgique, République tchèque, France, Allemagne, Irlande, Pologne, Espagne et au Royaume-Uni). En Hongrie et en Roumanie, cependant, un niveau d'utilisation plus important de l'injection de cathinones synthétiques a été identifié parmi les grandes cohortes d'utilisateurs de drogues à haut risque.

En Roumanie et en Hongrie, le manque de disponibilité de l'héroïne en 2010 et 2011, ainsi que la disponibilité accrue de cathinones vendus comme « legal high » dans des points de vente physiques en Roumanie et dans des magasins en ligne en Hongrie, ont joué un rôle dans la généralisation des injections de cathinones. En 2013, parmi les utilisateurs d'héroïne hongrois, la consommation de cathinones a été documentée à l'aide d'un programme spécifique montrant qu'environ 58% des clients du programme s'injectaient des cathinones (point focal national hongrois, 2014). Il est intéressant de noter que la cathinone injectée, en fonction de sa disponibilité a changé au cours du temps. Une cathinone légale remplaçant une cathinone nouvellement classée comme stupéfiant (Péterfi et al., 2014).

La Roumanie a aussi constaté une augmentation rapide de la disponibilité et de l'usage des cathinones. En 2012, un programme « d'aiguille et de seringues » à Bucarest, indique que sur 1 326 clients sondés, 51% ont injecté de NPS (principalement des cathinones), 44% ont injecté de l'héroïne et 5% ont injecté à la fois des NPS et de l'héroïne.

En France, une étude récente a développé une approche scientifique pour obtenir des informations à travers l'analyse chimique des résidus dans les seringues (Néfau et al., 2015). Au total, 3 489 seringues ont été collectées auprès de 17 sites à Paris où se trouvent les dispositifs de récupération des seringues. Les résultats des analyses ont montré que 23% des seringues contiennent de la 4-méthyléthylcathinone. L'apparition de cette cathinone et sa présence croissante dans les seringues ont été observées entre l'été et l'hiver 2012, principalement dans les sites où la cocaïne était le médicament le plus injecté auparavant.

### **1.3.3.3. Autres voies d'administration**

Les voies d'administration rectale, gingivale et intramusculaire sont beaucoup moins fréquentes ; en revanche, des instillations oculaires (« eyeballing ») occasionnelles ont été rapportées (Bourne et al., 2014)

## **1.4. Législation**

Deux conventions constituent le fondement juridique de la prévention internationale de l'abus de substances :

- La Convention unique sur les stupéfiants de 1961
- La Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes de 1971.

Parallèlement à ces deux conventions, en 1988 fut établie la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes.

Entre 1948, date de création de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et 1999, le nombre de stupéfiants placés sous contrôle international est passé de 18 à 118, et le nombre de substances psychotropes de 32 à 111. Quant est-il des cathinones ? La cathinone et la methcathinone sont listées « Schedule I » (« Tableau 1 ») par la Convention de 1971. Amfepramone et pyrovalerone sont listées « Schedule IV » (« Tableau 4 ») par cette même convention mais les autres dérivés de cathinones ne sont pas placés sous contrôle international. Ils font alors l'objet d'une législation différente en fonction des pays.

### 1.4.1. En France

En France, pour interdire une substance, il suffit de l'inscrire sur la liste des stupéfiants. Cette inscription se fait par la promulgation d'un arrêté par le Ministre de la Santé. Un stupéfiant est défini comme une « substance, médicamenteuse ou non, dont l'action sédative, analgésique, narcotique et/ou euphorisante provoque à la longue une accoutumance et une pharmacodépendance » (Dictionnaire Larousse).

Les substances stupéfiantes sont répertoriées dans l'arrêté du 22 février 1990, et réparties en 4 annexes :

- Annexe I : substances narcotiques telles que l'héroïne, la cocaïne, le cannabis, la méthadone, l'opium, etc.
  - Annexe II : substances telles que la codéine, le propiram, etc.
  - Annexe III : substances psychotropes de la convention de Vienne de 1971 telles que les amphétamines, l'ecstasy (MDMA), le LSD, etc.
  - Annexe IV : substances non contrôlées au plan international telles que le MBDB, le 4-MTA, la Kétamine, le Nabilone, le THC, etc.
- Correspondent aux stupéfiants de la convention unique de 1961*

Les précurseurs sont énumérés et contrôlés conformément au décret n° 96-1060 du 5 décembre 1996 :

« L'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende » (Article L.3421-1 du Code de la santé publique). Cette interdiction ne fait aucune différence entre les substances et concerne aussi bien l'usage public que l'usage privé. Qu'il s'agisse de cannabis, de cathinones ou d'héroïne, les peines encourues pour usage illicite de stupéfiants sont les mêmes.

En France, certaines cathinones étaient déjà inscrites sur la liste des stupéfiants ou sur la liste des psychotropes depuis 1990. Toutefois, l'apparition constante de nouvelles cathinones substituées ainsi que les similarités de structure chimique entre les différentes molécules de cette classe ont conduit le Ministère chargé de la Santé à classer l'ensemble de cette famille de substances sur la liste des stupéfiants (Arrêté du 27 juillet 2012). Une grande part des cathinones se trouvent ainsi être classées par un seul texte (annual report EMCDDA 2017). Néanmoins, il est toujours possible pour les consommateurs, même aujourd'hui, de se procurer ces drogues illégalement.

### 1.4.2. En Europe : exemple de la méphédronne

Dans 16 États membres, la méphédronne n'est pas contrôlée aux termes des conventions des Nations Unies de 1961 ou 1971.

Onze États membres : la Belgique, le Danemark, l'Allemagne, l'Estonie, l'Irlande, la France, l'Italie, la Lituanie, la Roumanie, la Suède et le Royaume-Uni ainsi que la Croatie et la Norvège contrôlent la méphédronne.

En Belgique, l'arrêté royal du 13 juin 2010 comprend le contenu de l'article 2, paragraphe 2, de l'arrêté royal du 22 janvier 1998, qui contient la liste belge de psychotropes contrôlés. Au Danemark, à compter du 21 décembre 2008, le ministère de la Santé et de la Prévention a ajouté la méphédronne et d'autres dérivés synthétiques de cathinone (l'éthylcathinone et la flepédronne) à la liste B de substances réglementées. La méphédronne ne peut dès lors être utilisée qu'à des fins médicales ou scientifiques. En Allemagne, le 22 janvier 2010, la méphédronne est contrôlée par le 24ème règlement de modification des stupéfiants. Dans cette réglementation, la méphédronne relève de l'annexe I de la Loi sur les stupéfiants (BtMG) (« stupéfiants non admissibles au commerce et à la prescription médicale »). En Estonie, la méphédronne est contrôlée à partir du 27 novembre 2009 par le règlement n° 87 du Ministère des affaires sociales, qui a ajouté la substance à la première liste de stupéfiants et de substances psychotropes. En Irlande, depuis le 11 mai 2010, la méphédronne et les cathinones apparentés sont sous le contrôle de la « Loi sur le recours abusif à la drogue », par l'article 199 de la loi de 1995. En Italie, le 16 juin 2010, un décret du ministère de la Santé a ajouté la méphédronne au tableau I de la « loi sur le contrôle des drogues ». En Lituanie, la méphédronne a été incluse dans la liste « stupéfiants et substances psychotropes interdites à usage médical » le 20 juin 2010 par l'arrêté du ministre de la Santé. En Roumanie, le 10 février 2010, la décision du gouvernement concernant le tableau 1 de la loi 13/2000 a été ajoutée dans la catégorie des « drogues les plus risquées ». En Suède, la méphédronne a été contrôlée comme médicament stupéfiant depuis le 25 mai 2009. Au Royaume-Uni, la méphédronne et d'autres dérivés de cathinones ont été ajoutés à la liste des drogues contrôlées de la classe B par le « Statutory Instrument » n° 1207 à compter du 16 avril 2010. En Croatie, la méphédronne est contrôlée par la législation sur le contrôle des drogues comme psychotrope depuis le 4 janvier 2010. En Norvège, la méphédronne a été contrôlée plus tôt en vertu d'une approche « analogue », considérée comme un « dérivé » d'une substance énumérée. Néanmoins, il a été spécifiquement ajouté à la Liste nationale des médicaments norvégiens à compter du 24 mars 2010. Dans les deux États membres que sont les Pays-Bas et la Finlande, la méphédronne est classée comme médicament.

En 2012 survient un changement majeur dans la manière dont le classement des nouveaux produits de synthèse est réalisé. Alors que jusqu'ici il était procédé à des classements individuels, molécule par molécule, pour la première fois, les législateurs ont eu recours à une approche dite "générique". Au niveau européen, plusieurs pays ont mis en place un classement générique de ces substances sur la liste des stupéfiants ; c'est le cas notamment du Royaume-Uni depuis 2010.

Cette approche générique des législateurs est une réaction plus appropriée contre les laboratoires clandestins qui avaient jusque-là toujours « un temps d'avance » en synthétisant rapidement de nouvelles cathinones que les autorités tardaient à identifier et à interdire.

## **2. CHIMIE**

### **2.1. Comment les laboratoires clandestins peuvent-ils synthétiser les cathinones ? Exemple de la méphédronne.**

La synthèse de la méphédronne, mentionnée comme « toluyl-alpha-monométhyl-aminoéthylcétone », a été décrite pour la première fois en 1929 par Saem de Burnaga Sanchez (Ferreira et al., 2019). La voie de synthèse la plus directe pour la méphédronne est en faisant réagir la bromopropiophénone convenablement substituée avec de la méthylamine

(Santali et al., 2011); le produit résultant est toujours racémique. Par conséquent, la méphédronne est probablement synthétisée par la bromation de la 4-méthylpropiophénone (1-(4-méthylphényl)-1-propanone) suivie d'une réaction de la 4-méthylbromopropiophénone résultante (1-(4-méthylphényl)-2-bromo-1-propanone) avec un excès de chlorhydrate de méthylamine ou de méthylamine et un agent d'élimination des acides. La réaction est ensuite désactivée avec du chlorhydrate gazeux ou aqueux fournissant le sel chlorhydrate qui doit être recristallisé. Il s'agit d'une option relativement simple parce que les matériaux de départ sont souvent commercialisés ou facilement synthétisés. Cela nécessite un équipement et une connaissance chimique similaires à ceux nécessaires à la synthèse, par exemple, de l'amphétamine ou de la MDMA. Le principal précurseur de la méphédronne, la 4-méthylpropiophénone, est commercialement disponible sur Internet.

Il est possible que si l'analogue d'éphédrine substitué (4-méthyléphédrine) est disponible, son oxydation avec, par exemple, le permanganate de potassium ou le dichromate de potassium est également une méthode réalisable qui ne nécessite pas de laboratoire professionnel. Rien ne prouve que cela se produise actuellement en Europe. Cette méthode, similaire à celle utilisée pour la synthèse clandestine de la méthcathinone, nécessite de réagir le précurseur avec une solution de permanganate de potassium dans de l'acide sulfurique dilué. Le précurseur peut être obtenu sous une forme énantiomère spécifique, en veillant à ce que la synthèse soit stéréosélective. L'un des risques possibles du processus de permanganate pourrait être que les utilisateurs peuvent subir une intoxication au manganèse si le produit n'est pas purifié.

Cependant, l'analyse de la méphédronne saisie et achetée a montré qu'elle est généralement de grande pureté (> 95%). Il existe peu de preuves que les précurseurs utilisés dans la fabrication de la méphédronne se trouvent dans le produit final.

D'autres méthodes de synthèse, bien que plus lourdes, ont été décrites dans la littérature, comme la procédure Hartung-Munch. Des routes synthétiques plus importantes pour la méphédronne peuvent exister.

Les rapports d'au moins quatre États membres ont indiqué une production et une distribution légales en provenance d'Asie et en particulier de Chine et de pays limitrophes en Asie du Sud-Est. L'emballage final de la méphédronne, avant la vente, semble être effectué par des fournisseurs européens. Il y a également eu des saisies de machines à comprimés utilisées pour le traitement de la méphédronne en Europe, ce qui indique que le médicament a également été préparé à la vente sur le marché illicite.

## 2.2. Structure chimique

Le pharmacophore d'une structure chimique est la partie de la structure qui confère l'activité de la substance. La figure 4 met en évidence le pharmacophore commun que l'on peut observer dans les structures chimiques de l'amphétamine et de la MDMA.

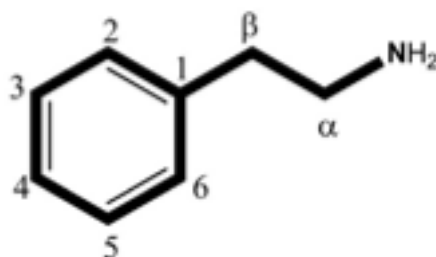
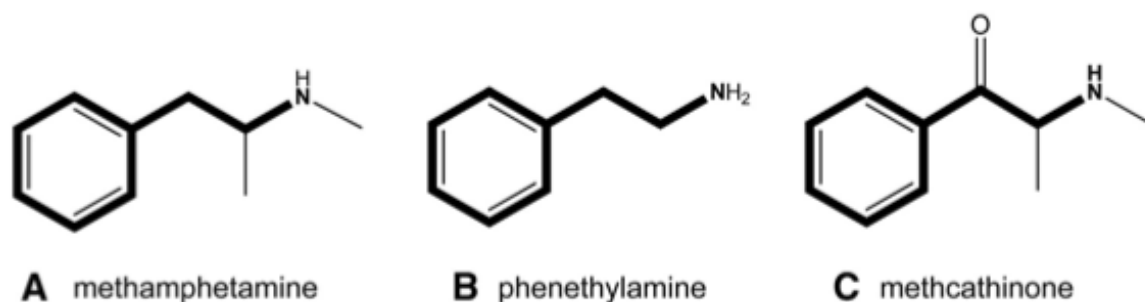


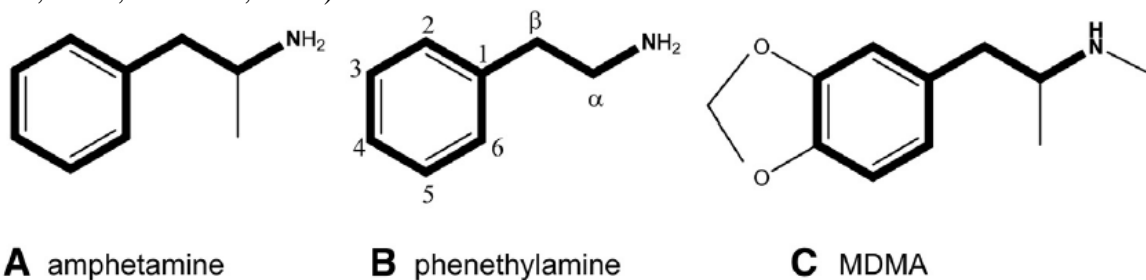
Figure 4: Pharmacophore phénéthylamine (Banks et al, 2014).

Dans le cas de l'amphétamine et de la MDMA, ce pharmacophore est la phénéthylamine (Figure 4). Pour cette raison, la MDMA est considéré comme un analogue chimique de l'amphétamine.



**Figure 5: Comparaison de la methcathinone avec la methamphétamine et le pharmacophore phenethylamine (Banks et al, 2014).**

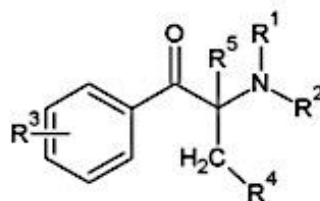
En comparant davantage les trois structures de la Figure 5, la phénéthylamine peut être identifiée dans tous les agents. On remarque que l'amphétamine est constituée de la phénéthylamine additionnée d'un groupement méthyle sur le carbone en position  $\alpha$ , d'où le nom chimique de l'amphétamine : l' $\alpha$ -méthylphénylthylamine. De même la MDMA est constituée de l'amphétamine additionnée d'un groupe méthyle sur l'amine terminale (générant la méthamphetamine) et d'un groupe méthylènedioxy sur les carbone numéro trois et quatre. Ces substitutions des carbones ont la capacité d'augmenter la lipophilie et, dans certains cas, de protéger contre la dégradation enzymatique. Ainsi le nom chimique de la MDMA est 3,4-méthylènedioxy-méthamphetamine. Ceci laissant présupposer que amphétamine et MDMA auraient une activité pharmacologique sensiblement similaire (Cozzi et al., 1999; Glennon, 1989).



**Figure 6: Comparaison de l'amphétamine avec la MDMA et le pharmacophore phenethylamine (Banks et al., 2014).**

Les cathinones synthétiques sont des analogues chimiques de la methcathinone et sont classées chimiquement comme  $\beta$ -cétones en raison du groupe carbonyle ( $=O$ ) au niveau du carbone  $\beta$  (Figure 6). Les cathinones synthétiques diffèrent également entre eux de par la longueur des chaînes carbonées substituées sur le carbone  $\alpha$  et/ou l'azote terminal (N). Grâce à l'augmentation de la longueur des chaînes carbonées, la nature lipophile de l'analogue synthétique peut être augmentée. L'addition de carbones à l'extrémité N-terminale est appelée N-alkylation. La N-alkylation maintient l'activité stimulante des analogues de la phénéthylamine (Braun et al., 1980; Dal Cason et al., 1997; Glennon et al., 1987)

## 2.3. Présentation des différentes cathinones

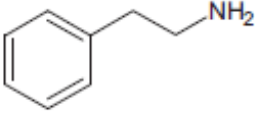
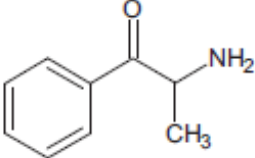
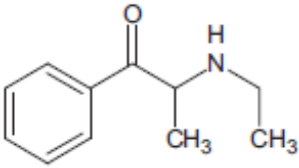
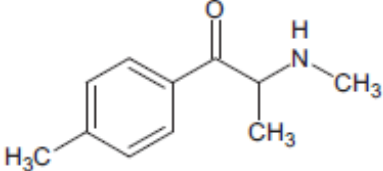
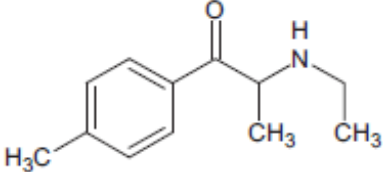
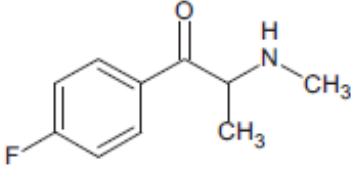
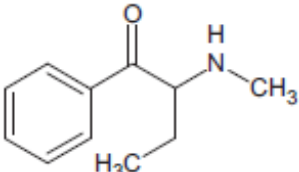


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Name
H	H	H	H	H	Cathinone
Methyl	H	H	H	H	Methcathinone (ephedrone)
Methyl	H	4-Methyl	H	H	Mephedrone (4-MMC; M-CAT)
Ethyl	H	4-Methyl	H	H	4-Methylethcathinone (4-MEC)
Methyl	H	3,4-Methylenedioxy	H	H	Methylone (βk-MDMA)
Methyl	H	3,4-Methylenedioxy	Methyl	H	Butylone
Ethyl	H	3,4-Methylenedioxy	H	H	Ethylone (βk-MDEA)
Methyl	H	4-Methoxy	H	H	Methedrone (βk-PMMA)
Methyl	H	4-Fluoro	H	H	Flephedrone (4-FMC)
Benzyl	H	4-Methyl	H	H	Benzedrone
Pyrrolidinyl		3,4-Methylenedioxy	Ethyl	H	3,4-Methylenedioxypropylone (MDPV)

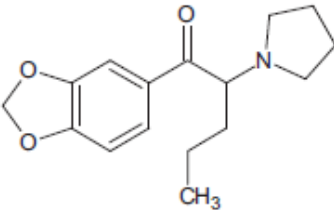
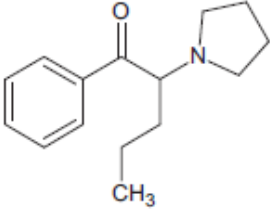
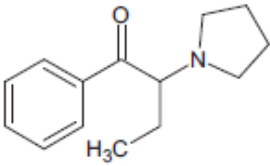
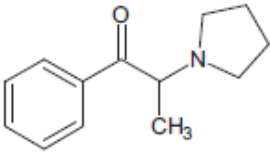
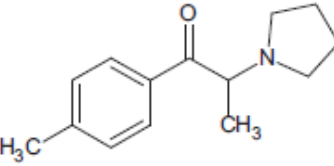
Figure 7: Structures possibles de différentes cathinones (Iversen et al, 2014).



Tableau 1: Présentation des différentes cathinones

Structure	Name
	Phenethylamine Pharmacophore
	Cathinone DEA Schedule I
	Ethcathinone Not scheduled by the DEA
	Mephedrone DEA Schedule I
	4-methylethcathinone (4-MEC) Not scheduled by the DEA
	4-fluoromethcathinone DEA Schedule I
	Buphedrone Not scheduled by the DEA

Structure	Name
	Pentedrone Not scheduled by the DEA
	Methylone DEA Schedule I
	Butylone Not scheduled by the DEA
	Pentylone Not scheduled by the DEA
	Ethylone Not scheduled by the DEA
	3,4-Methylenedioxy- $\alpha$ -pyrrolidinopropiophenone (MDPPP) Not scheduled by the DEA
	3,4-Methylenedioxy- $\alpha$ -pyrrolidinobutiophenone (MDPBP) Not scheduled by the DEA

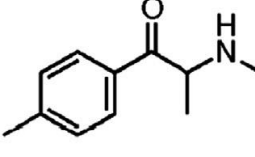
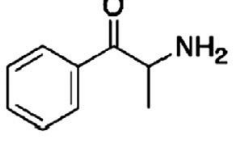
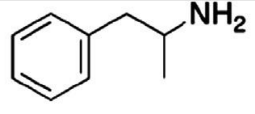
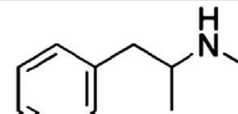
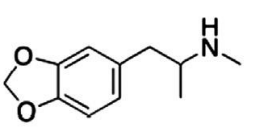
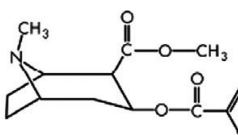
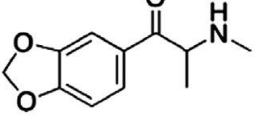
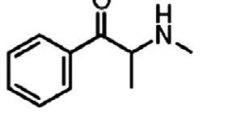
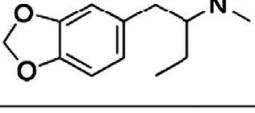
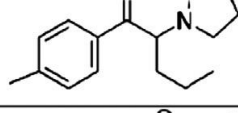
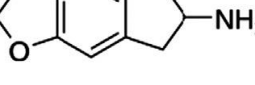
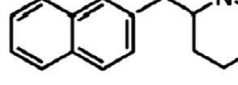
Structure	Name
	3,4-Methylenedioxypropylpyrrolidone (MDPV) DEA Schedule I
	$\alpha$ -Pyrrolidinopropylphenone (Alpha-PVP) Not scheduled by the DEA
	$\alpha$ -Pyrrolidinobutylphenone (Alpha-PBP) Not scheduled by the DEA
	$\alpha$ -Pyrrolidinopropylphenone (Alpha-PPP) Not scheduled by the DEA
	1-(4-methylphenyl)-2-(pyrrolidinyl)-1-propanone (MPPP) Not scheduled by the DEA

## 2.4. Relation structure-activité

Sur la base des relations structure/activité de ces analogues de la phénéthylamine, les cathinones synthétiques et les analogues de la MDMA devraient avoir des effets pharmacologiques très similaires. Le tableau 1 présente les structures chimiques et les noms des nouveaux sels de bain identifiés par le “Bureau d'enquête criminelle du procureur général de l'Ohio”. Tous les agents énumérés dans le tableau 1 ne sont pas tous testés dans des études humaines ou animales contrôlées. Au contraire des drogues stimulantes classiques apparentées aux cathinones présentées dans le tableau 2. Cependant, ces cathinones synthétiques, en général, ont montré augmenter les concentrations de monoamine dans la fente synaptique entraînant l'effet stimulant et hallucinogène de ces analogues de la phénéthylamine (Cozzi et al., 1999; Kehr et al., 2011; Nagai et al., 2007; Rothman et al.,

2001). Les monoamines de catecholamine produites de manière endogène (dopamine, norepinephrine et épinéphrine) sont également des phénéthylamines.

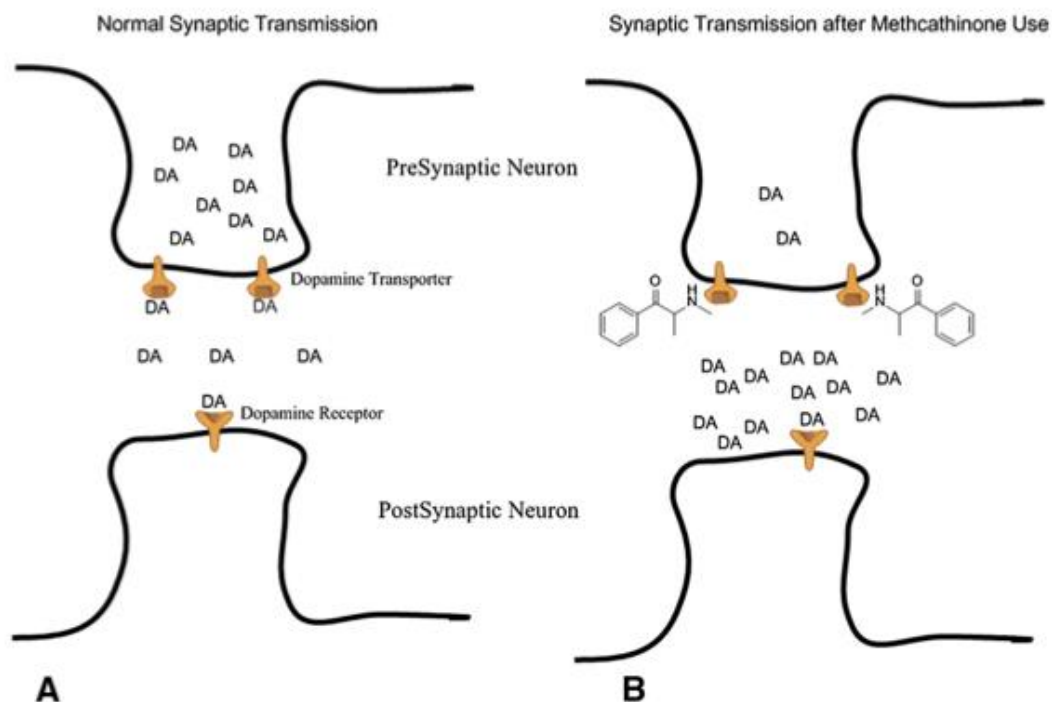
**Tableau 2 : Structures des cathinones en comparaison aux drogues stimulantes classiques qui leur sont apparentées.**

	<b><u>Mephedrone</u></b> Bath Salts, Plant Food, Bubbles, Meow Meow, Scar Face, White Magic, Ivory Wave		<b><u>Cathinone</u></b> Khat, Qat, Kat, Chat
	<b><u>Amphetamine</u></b>		<b><u>Methamphetamine</u></b> Meth, Speed, Crystal, Glass, Ice, Crank, Yaba
	<b><u>3,4-Methylenedioxy-methamphetamine</u></b> MDMA, Ecstasy, XTC, E, X, Beans, Adams		<b><u>Cocaine</u></b> Coke, Snow, Crack, Rock
	<b><u>Methytlone</u></b> Arlone		<b><u>Methcathinone</u></b> Ephedrone
	<b><u>Methylbenzodioxolylbutanamine</u></b> MBDB		<b><u>Pyrovalerone</u></b> Methedrone
	<b><u>5,6-Methylenedioxy-2-aminoindane</u></b> MDAI		<b><u>Naphyrone</u></b>

### 3. PHARMACOLOGIE

#### 3.1. La pharmacodynamie des amphétamines peut-elle prévoir la pharmacodynamie des cathinones ?

Le pharmacophore de phénéthylamine partagé entre les neurotransmetteurs de monoamine endogène (dopamine et norepinephrine) et les analogues de l'amphétamine et des cathinones synthétiques permet de faire des prédictions sur la pharmacologie de ces substances d'abus. Par exemple, il peut être supposé que ces composés servent de substrats aux transporteurs de monoamine pré-synaptiques (transporteur de dopamine [DAT], transporteur de norepinephrine [NET] et transporteur de sérotonine [SERT]). Ces transporteurs sont responsables de la recapture des monoamines de la fente synaptique. Cette recapture permet de terminer les effets des monoamines sur le récepteur post-synaptique et de recycler la monoamine dans le neurone pré-synaptique pour éviter que le neurone ne doive le synthétiser de nouveau (Figure 8).



**Figure 8: Schéma simplifié de la neurotransmission synaptique de dopamine endogène et influence des cathinones (Banks et al., 2014).**

Des études biochimiques examinant les effets de l'amphétamine, de la méthamphétamine et des cathinones sur ces transporteurs de monoamine confirment cette prédiction (Baumann et al., 2012; Cozzi et al., 1999; Hadlock et al., 2011; López-Arnau et al., 2012; Martínez-Clemente et al., 2012; Nagai et al., 2007; Rothman et al., 2001; Simmler et al., 2013; Sogawa et al., 2011)

### 3.1.1. Pharmacodynamie des amphétamines

L'amphétamine a environ 3 fois plus d'affinité pour NET que pour DAT et environ 70 fois plus d'affinité pour DAT que pour SERT. En revanche, la méthamphétamine a quasiment 2 fois plus d'affinité pour NET que pour DAT et environ 30 fois plus d'affinité pour DAT que pour SERT. L'addition du groupe N-méthyle à l'amphétamine pour produire la méthamphétamine a entraîné une légère diminution d'affinité pour NET vis à vis de DAT et une diminution significative de l'affinité pour DAT par rapport à SERT. Ensuite, l'ajout d'un pont méthylènedioxy au cycle phényle de la méthamphétamine modifie le composé en MDMA. L'addition de ce groupe multiplie par 5 la sélectivité pour NET par rapport à DAT, mais rend également la MDMA sept fois plus sélective pour SERT que pour DAT. Par conséquent, l'addition du pont de méthylènedioxy " a « inversé » la sélectivité de DAT contre SERT en faveur de SERT qui devient le transporteur le plus sélectif. Enfin, si l'on ajoute le groupe  $\beta$ -cétone au pharmacophore de méthamphétamine pour fabriquer la méthcathine, on perd de la sélectivité pour NET par rapport à DAT, de sorte que le ratio est maintenant de 1: 1. C'est l'affinité pour DAT qui augmente significativement comparé à celle pour SERT (120 fois) par rapport à la méthamphétamine (Rothman et al., 2003). La cyclisation de la chaîne aliphatique (en dehors de l'amine terminale) a montré qu'elle permettait de diminuer l'activité de libération des neurotransmetteurs. Cette cyclisation de la chaîne aliphatique maintient cependant les effets inhibiteurs de la recapture (Baumann et al., 2013). Dans l'ensemble, ces études biochimiques mettent en évidence que des changements relativement simples dans la

structure chimique peuvent avoir des effets importants sur l'affinité de ces composés pour agir en tant que substrats et induire la libération des différentes monoamines. Altérant, par la même, le potentiel d'abus de ces composés.

## **3.1.2. Pharmacodynamie des cathinones**

### **3.1.2.1. Etude *in vitro***

Il existe un désaccord dans la littérature sur la nature précise des interactions drogues-transporteur pour des composés spécifiques de cathinone. Les substances agissantes sur les transporteurs de monoamine peuvent être classées en général comme des substrats (l'amphétamine) ou comme des bloqueurs (la cocaïne). Cette distinction mécanistique est importante à considérer pour au moins deux raisons. Premièrement, car les substrats sont transloqués dans des cellules où ils perturbent le stockage vésiculaire en stimulant la libération des neurotransmetteurs par inversion de la direction normale du flux transporteur (Rothman and Baumann, 2003; Sitte and Freissmuth, 2010) et deuxièmement car ces mêmes substrats peuvent produire des déficits en monoamine persistant dans le temps. Les neurones sont alors victimes de l'épuisement des neurotransmetteurs pouvant entraîner la perte de leurs transporteurs fonctionnels (Baumann et al., 2007; Fleckenstein et al., 2007). Ainsi, les substrats et les bloqueurs de transporteur présentent des différences critiques dans leurs effets aigus et à long terme.

Plusieurs études ont rapporté que la méphédronne et la méthylone inhibent l'absorption de monoamines dans le tissu cérébral et dans les cellules, ce qui suggère que ces deux cathinones fonctionnent comme bloqueurs de transporteur (Cozzi et al., 1999; Hadlock et al., 2011; López-Arnau et al., 2012; Martínez-Clemente et al., 2012; Simmler et al., 2013). Les données de l'étude de Baumann et al., confirment que la méphédronne et la méthylone bloquent l'absorption de [3H] dopamine, [3H] norepinephrine et [3H] sérotonine dans les synaptosomes de cerveau de rat (Baumann et al., 2012; Blough et al., 2018). Cependant, il faut préciser que les essais traditionnels d'inhibition d'absorption ne peuvent pas faire la distinction entre les molécules qui agissent en tant que substrats du transport de celles qui agissent comme bloqueurs, puisque les deux types de molécules empêchent l'accumulation des neurotransmetteurs [3H] dans les tissus. Pour résoudre ce problème, d'autres études ont développé des tests de libération *in vitro* dans des synaptosomes de cerveau de rat (Nagai et al., 2007; Rothman and Baumann, 2003; Rothman et al., 2001).

Les résultats des essais de libération révèlent que la méphédronne et la méthylone fonctionnent comme des substrats sur les transporteurs de monoamine, stimulant ainsi la libération de [3H] 1-méthyl-4-phénylpyridinium ([3H] MPP<sup>b</sup>) via DAT et NET et la libération de [3H] sérotonine via SERT (Baumann et al., 2012; Nagai et al., 2007). Les données du tableau 3 montrent que la méphédronne, la méthylone et la MDMA sont des substrats transporteurs non sélectifs (c'est-à-dire des libérateurs non sélectifs), tandis que l'amphétamine est un substrat sélectif à DAT et NET. La méphédronne affiche une puissance de libération similaire sur les trois transporteurs et est environ deux fois plus puissante que la méthylone. La méphédronne, la méthylone, la MDMA et l'amphétamine sont totalement efficaces dans les dosages de libération (c'est-à-dire E<sub>max</sub> près de 100%), tandis que le MDPV et la cocaïne sont inactifs en tant que libérateurs. Les résultats des essais utilisant des synaptosomes sont compatibles avec les études démontrant que la méphédronne et la méthylone sont des substrats transportables dans des essais utilisant des cellules transfectées exprimant DAT, NET et SERT (Eshleman et al., 2017; Simmler et al., 2013).

**Tableau 3 : Effet des cathinones et autres drogues sur la libération et la recapture des monoamines dans les synaptosomes de rat**

	Mephedrone	Methylone	MDPV	MDMA	Amphetamine	Cocaine
DAT uptake IC <sub>50</sub> (nM ± S.E.M.)	762 ± 79	1232 ± 133	4.1 ± 0.5	1009 ± 39	93 ± 17	211 ± 19
NET uptake IC <sub>50</sub> (nM ± S.E.M.)	487 ± 66	1031 ± 162	26 ± 8	450 ± 30	67 ± 16	292 ± 34
SERT uptake IC <sub>50</sub> (nM ± S.E.M.)	422 ± 26	1017 ± 59	3349 ± 305	125 ± 11	3418 ± 314	313 ± 17
DAT release EC <sub>50</sub> (nM ± S.E.M.) [E <sub>max</sub> %]	51 ± 5 [102 ± 2]	117 ± 12 [96 ± 1]	Inactive	42 ± 2 [100 ± 4]	5.8 ± 0.4 [102 ± 1]	Inactive
NET release EC <sub>50</sub> (nM ± S.E.M.) [E <sub>max</sub> %]	58 ± 11 [99 ± 4]	140 ± 17 [94 ± 2]	Inactive	53 ± 7 [95 ± 2]	6.6 ± 0.7 [92 ± 1]	Inactive
SERT release EC <sub>50</sub> (nM ± S.E.M.) [E <sub>max</sub> %]	122 ± 10 [101 ± 1]	234 ± 35 [98 ± 2]	Inactive	39 ± 5 [103 ± 4]	698 ± 71 [97 ± 2]	Inactive

Les données récentes révèlent que la MDPV affiche un nouveau profil pharmacologique par rapport à d'autres cathinones (Baumann et al., 2013; Simmler et al., 2013). Plus précisément, la MDPV est un inhibiteur de recapture puissant à DAT et NET sans activité de substrat mesurable (voir tableau 3). Les propriétés d'inhibition du transporteur du MDPV sont analogues à celles de la pyrovalérone composée structurellement proche (Heron et al., 1994; Meltzer et al., 2006). Par rapport à la cocaïne, l'inhibiteur de recapture des monoamines de référence : la MDPV est 50 fois plus puissante sur DAT, 10 fois plus puissante sur NET et 10 fois moins puissante sur SERT. Ensemble, les résultats *in vitro* indiquent que la méphédronne et la méthylone sont des substrats transporteurs non sélectifs, tandis que le MDPV est un inhibiteur de transporteur sélectif de catécholamine.

Les augmentations de dopamine semblent être principalement responsables du potentiel d'abus et des propriétés euphorisantes de ces composés (Baumann et al., 2012; Bonci et al., 2003). Bien que Rothman et ses collègues aient soutenu que la puissance de libération de la noradrénaline par rapport à la dopamine est un meilleur prédicteur des effets subjectifs des analogues d'amphétamines chez l'homme (Rothman et al., 2001), la noradrénaline joue également un rôle significatif dans l'activation des mécanismes centraux et périphériques du système nerveux sympathique. Les augmentations de la sérotonine produites par ces composés semblent avoir deux effets principaux. Tout d'abord, des augmentations significatives de la sérotonine peuvent engendrer le « syndrome sérotoninergique » (développé au chapitre 5. Toxicologie) (Boyer and Shannon, 2005). Deuxièmement, l'augmentation des niveaux de dopamine et de sérotonine semble avoir un impact sur le potentiel d'abus de ces composés. Ainsi les composés sélectifs de dopamine, comme l'amphétamine et la MDPV, ont un potentiel d'abus plus élevée que les composés sélectifs de la sérotonine, comme la fenphouramine ou la méphédronne (Wee et al., 2005) (développé au chapitre 4. Pharmacodépendance).

En résumé, les cathinones peuvent être classées en trois groupes en se basant sur ces propriétés pharmacologiques *in vitro* (Simmler et al., 2013) :

1- Les cathinones au profil méthamphétaminique (ratio DAT/SERT voisin de 1), incluant la methcathinone, la penthylone et la buphédronne. Ces molécules agissent préférentiellement comme inhibiteurs de recapture des monoamines mais également comme inducteurs de libération de DA surtout, voire de 5-HT, comme le sont l'amphétamine et la metamphétamine.

2- Les cathinones au profil mixte cocaïne - MDMA (ratio DAT/SERT bas  $< 0,1$ ), incluant la méphédronne, la méthylone, l'éthylone, la butylone et la naphyrone. Ces molécules agissent comme inhibiteurs de recapture des monoamines, de façon similaire à la cocaïne et entraînent très peu de libération de dopamine. Ainsi, la naphyrone induit très peu de libération de dopamine mais aussi de 5-HT.

3- Les cathinones au profil pyrovalérone (ratio DAT/SERT élevé  $> 10$ ), incluant la pyrovalérone et la MDPV. Ces molécules inhibent la recapture des monoamines mais avec une sélectivité toute particulière pour la dopamine. En revanche, cette famille n'entraîne pas de libération directe de monoamines *in vitro*.

### **3.1.2.2. Etude *in vivo***

#### **3.1.2.2.1. Effets locomoteurs**

Plusieurs études ont rapporté que la méphédronne et d'autres cathinones de synthèse entraînent, comme les amphétamines, une augmentation de l'activité locomotrice chez le rat (Gatch et al., 2013; Lisek et al., 2012; López-Arnau et al., 2012). Pour plus de détail se reporter à la partie 2/ Interprétation/ Etude de l'activité locomotrice.

#### **3.1.2.2.2. Apprentissage, mémoire et anxiété**

Les cathinones de synthèse, comme les autres psychostimulants, affectent l'apprentissage et la mémoire de manières diverses puisque chaque dérivé de cathinone affiche un profil particulier. Une administration de 30 mg/kg de méphédronne (administrée deux fois par jour pendant 4 jours), suivie de plusieurs semaines d'abstinence, réduit la mémoire de travail dans les expériences menées en labyrinthe T tandis que la méthylone, administrée dans les mêmes conditions expérimentales, n'a pas d'effet (den Hollander et al., 2013)

La même dose de méphédronne de 30 mg/kg mais injectée une fois par jour pendant 10 jours, suivie de 5 semaines d'abstinence, entraîne une altération de la reconnaissance d'un nouvel objet chez le rat adolescent (Motbey et al., 2012). Chez les macaques rhésus, une dose unique de 0,32 mg/kg de méphédronne améliore la mémoire associative visuospatiale et l'apprentissage, mais ne produit aucun effet significatif sur la mémoire de travail spatiale (Wright et al., 2012)

Une récente étude (Atehortua-Martinez et al., 2019) a montré que la MDPV augmente le nombre d'entrées et le temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe en croix surélevé, probablement en raison d'effets anxiolytiques. Dans le test de reconnaissance spatiale, la MDPV altère l'acquisition et la consolidation de la mémoire sans altération de l'orientation spatiale des rats. Ces observations sont cohérentes avec les troubles de la mémoire rapportés dans des cas d'empoisonnement à la MDPV (Karila et al., 2015; Ross et al., 2011). Dans le test de reconnaissance de l'objet, la MDPV affecte la mémoire à court terme et la mémoire de reconnaissance sans affecter les capacités à long terme (1 h versus 1 jour).

Les effets anxiolytiques induits par une administration de MDPV de type « binge » se maintiennent après la prise, pendant la période de retrait comme l'a montré une étude récente dans laquelle la MDPV est administré à une dose de 1 mg/kg trois fois par jour par intervalles d'une heure pendant 10 jours. Dans ces conditions une anxiété et une dépression sont observées 24 heures après la dernière injection de MDPV, démontrant que celle-ci est responsable d'un syndrome de sevrage typique des psychostimulants (Philogene-Khalid et al., 2017)



Une administration de MDPV de type « binge », induit des effets anorexigènes avec perte de poids et diminution de la prise de nourriture chez le rat comme retrouvé précédemment avec l'amphétamine et la cathinone (Zelger and Carlini, 1980). L'anorexie a été rapportée chez l'homme comme effet direct de l'utilisation de MDPV (Ross et al., 2011).

A ces observations chez l'animal s'ajoutent les rapports cliniques selon lesquels la MDPV produit de l'anxiété, de la paranoïa, et de l'agressivité chez l'homme (Kesha et al., 2013; Murray et al., 2012; Ross et al., 2011).

### 3.1.2.2.3. Impact sur la thermorégulation

Un effet indésirable fréquent des cathinones de synthèse est un changement de la température corporelle fortement dépendant de la fréquence d'exposition. Une exposition aiguë à la méphédronne provoque une hypothermie chez les rats (Miller et al., 2013; Shortall et al., 2013). Cette réponse hypothermique est potentialisée par le blocage des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  et dopaminergique D1. En revanche, lorsque la méphédronne est administrée de manière répétée, elle provoque une hyperthermie chez les rats et les souris (Baumann et al., 2012). Cette hyperthermie n'est pas renforcée par l'administration concomitante de méthamphétamine (Angoa-Pérez et al., 2013).

Comparativement à la méphédronne, la MDPV modifie la température corporelle de manière différente. Une exposition aiguë à la MDPV provoque une hyperthermie à des températures élevées (28°C) mais pas à température ambiante (20-23°C), ce qui contraste également avec ce qui est observé pour la MDMA et la méthamphétamine (Aarde et al., 2013a; Fantegrossi et al., 2013).

Comparativement à la méphédronne, la méthylone provoque une hyperthermie après administration d'une dose excessive (3 et 10 mg/kg administrés à 3 reprises). Aucune étude des effets d'une dose unique de méthylone sur la température corporelle n'a été menée. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour déterminer si la méthylone présente un profil similaire à celui de la méphédronne, avec hypothermie après une exposition aiguë et hyperthermie après exposition répétée. Pour plus de détail sur l'hyperthermie, se reporter au chapitre 5.1.4. Situation aggravante

Les études *in vivo* sur le potentiel d'abus sont discutées au chapitre 4. Pharmacodépendance  
Les effets psychotropes peuvent également être dues aux métabolites et non à la substance mère directement. Il est alors essentiel de caractériser ces métabolites par des études de pharmacocinétique.

## 3.2. Pharmacocinétique

Les effets pharmacologiques des cathinones sont conditionnés par leurs pharmacocinétiques. En effet, l'accès aux sites d'action se fait grâce à une distribution dans l'organisme par la circulation sanguine et il est donc dépendant de paramètres comme la concentration sanguine en fonction du temps (Aire sous la courbe) et la concentration sanguine maximale ( $C_{max}$ ).

### 3.2.1. Absorption et distribution

Dans l'étude de Clemente-martinez et al (2013), quelques données pharmacocinétiques étaient disponibles pour la méphédronne. Après administration gastrique de méphédronne 30 mg/kg, le pic était atteint entre 30 min et 1 heure et les concentrations sanguines devenaient

non quantifiables, 9 h après administration. La biodisponibilité de la méphédrone était calculée à 10% pour un taux de liaison aux protéines plasmatiques de  $21,6 \pm 3,7$  %.

La méphédrone est rapidement absorbée et distribuée de façon similaire chez le rat Sprague-dawley et Wistar. Le pic cérébral est détecté 2 minutes après l'injection intraveineuse et est généralement éliminé dans l'heure qui suit l'injection (figure 9). Les concentrations maximales dans le cerveau ont atteint 4 ng/mg de tissu 2 min après une dose de méphédrone de 1 mg/kg injectée par voie intraveineuse. Cette concentration chute à moins de 1 ng/mg dans les 30 minutes suivant l'injection et à moins de 0,4 ng/mg dans les 60 minutes suivant l'injection (Figure 9, Aarde et al., 2013). Bien que l'administration de méphédrone diffère en termes de dose, de chronicité et de voie d'administration, ces résultats sont globalement cohérents avec ceux obtenus dans d'autres études. Après quatre injections séquentielles, espacées de 2 heures, par voie sous-cutanée de méphédrone 10 mg/kg, les taux plasmatiques retrouvés 1 heure après la dernière injection sont de 384 ng / ml (Hadlock et al., 2011). Les taux dans l'ensemble du cerveau sont de 2,1 ng/mg lors de l'évaluation à la même heure dans cette étude.

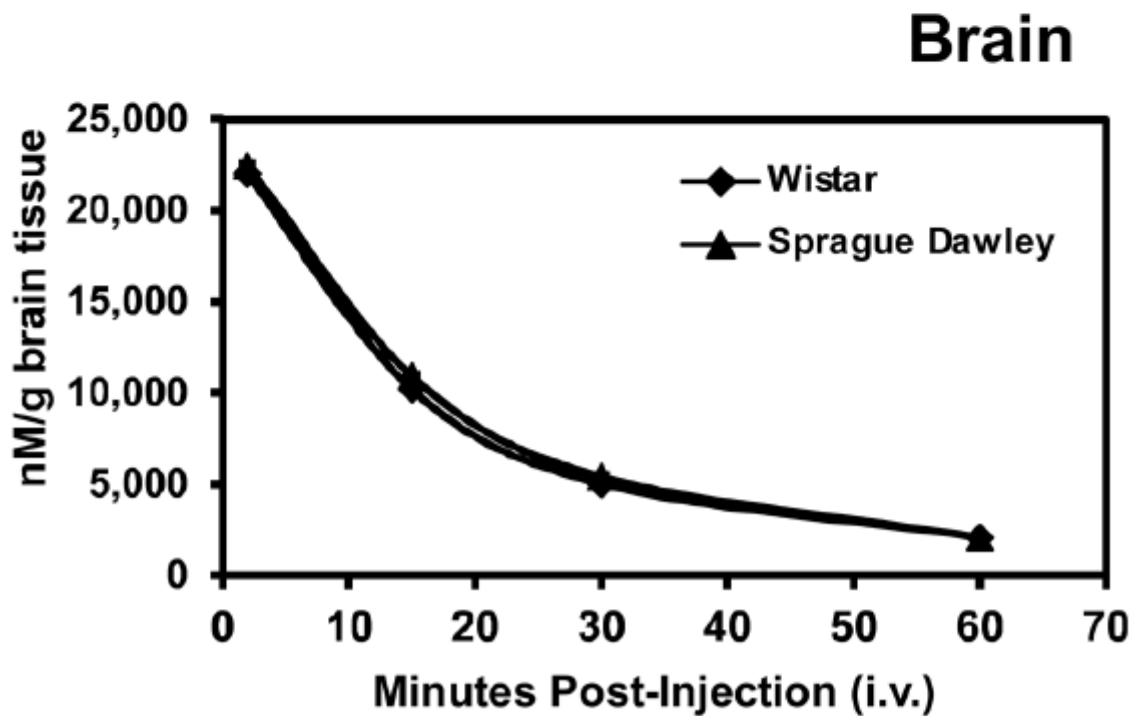
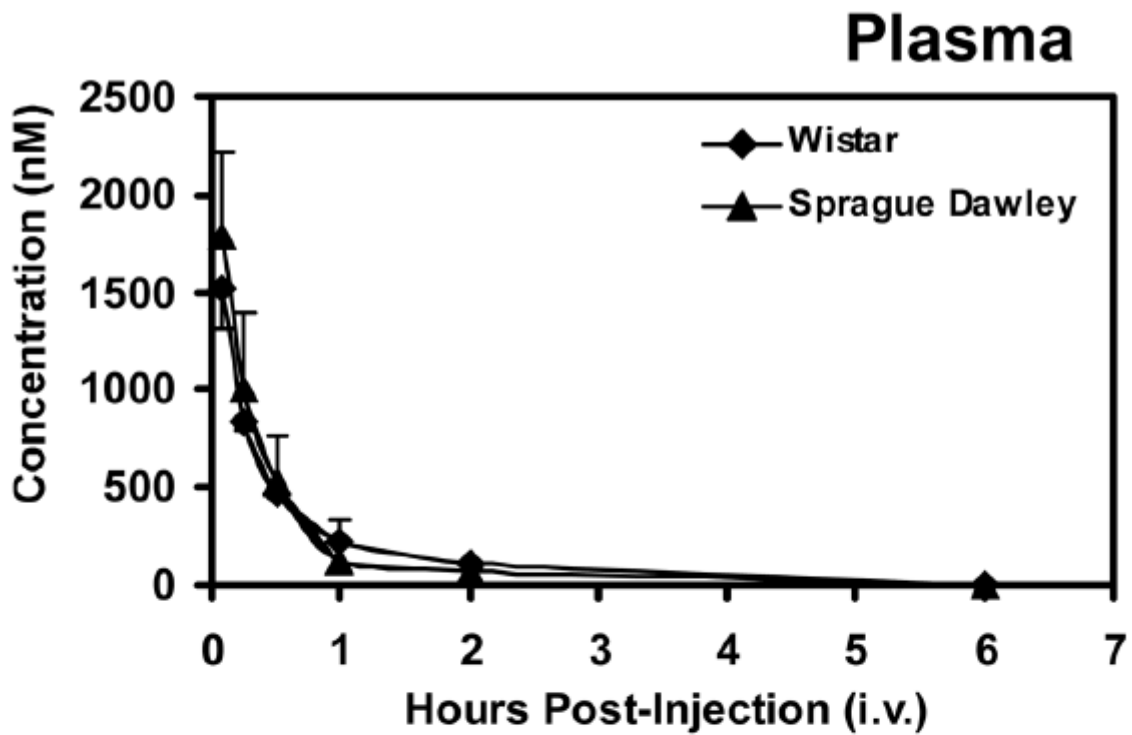
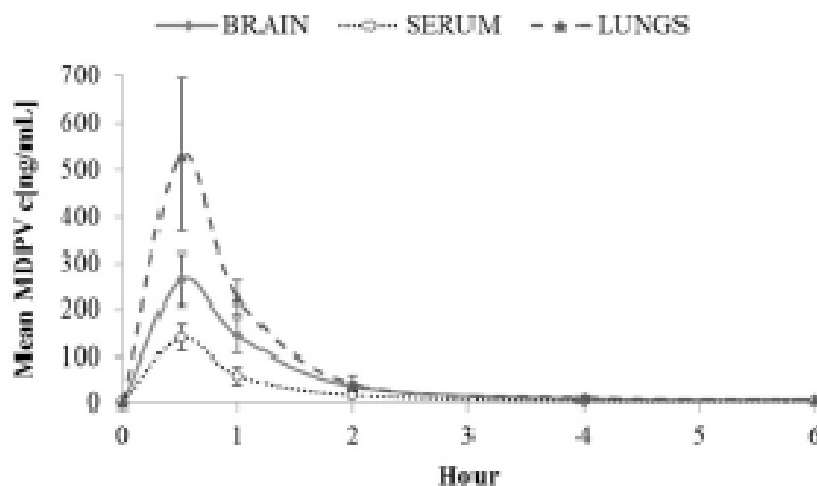


Figure 9: Pharmacocinétique de la méphédronne après administration intraveineuse d'une dose de 1mg/kg chez des rats Wistar et Sprague Dawley (Aarde et al., 2013b).

Les études *in vivo* chez le rat ayant examiné les concentrations de MDPV dans le plasma après administration sous-cutanée de 0,5 à 3 mg/kg de MDPV ont montré des concentrations plasmatiques maximales 10 à 20 minutes après l'administration. Ces concentrations plasmatiques diminuent ensuite rapidement avec une demi-vie d'élimination estimée de 80 minutes (Novellas et al., 2015). Dans cette même étude, la pénétration du MDPV dans le cerveau après administration sous cutanée de 1 mg/kg, montre des concentrations maximales retrouvées 25 min après l'injection chez le rat Sprague-Dawley (Novellas et al., 2015)

Dans une autre étude, les concentrations les plus élevées de MDPV dans le sérum (140 ng/mL), le cerveau et les tissus pulmonaires ont été enregistrées à 30 min, suivies d'un déclin rapide (figure 10). Les taux de MDPV observés dans les poumons sont environ quatre fois plus élevés que dans le sérum. La transition rapide de substances du sang vers les poumons est caractéristique des composés cationiques lipophiles administrés par voie parentérale (Upton and Doolette, 1999). La rapidité et l'ampleur de l'accumulation sont en partie une conséquence du volume relativement important de sang qui coule vers les poumons par rapport à d'autres organes comme le cerveau.

À partir de 30 min et au cours des 2 h suivantes, la concentration cérébrale était environ deux fois supérieure à celle du sérum (figure 10). Cela concorde avec le rapport des concentrations dans le cerveau par rapport sérum de 2,21 rapporté par Novellas et al., et reflète la capacité de la MDPV à franchir la barrière hémato-encéphalique.



**Figure 10: Concentration moyenne en MDPV observé dans le cerveau, le sérum et le poumon après une administration par voie sous-cutanée de 2 mg/kg de MDPV chez le rat Sprague-Dawley (Horsley et al., 2018).**

Il semble que la MDPV soit éliminée du sérum et des tissus relativement rapidement (presque indétectable au bout de 6 h) Au bout de 24 h, il ne reste que de très petites quantités de MDPV sous forme de métabolites dans le corps, la plupart ayant été excrétés dans l'urine

### 3.2.2. Métabolisme et élimination

Des études *in vitro* ont montré que de nombreuses cathinones et phényléthylamines sont métabolisées par les enzymes hépatiques du cytochrome CYP2D6 chez le rat (Fonsart et al., 2008) et chez l'homme (Pedersen et al., 2013). Cela suppose de nombreuses interactions potentielles avec d'autres substances métabolisées par le même cytochrome. Cela suppose également que le polymorphisme génétique peut influencer sur leur toxicité. Toutefois, de façon modérée car ces composés sont également métabolisés par d'autres enzymes (Tyrrkkö et al., 2016).

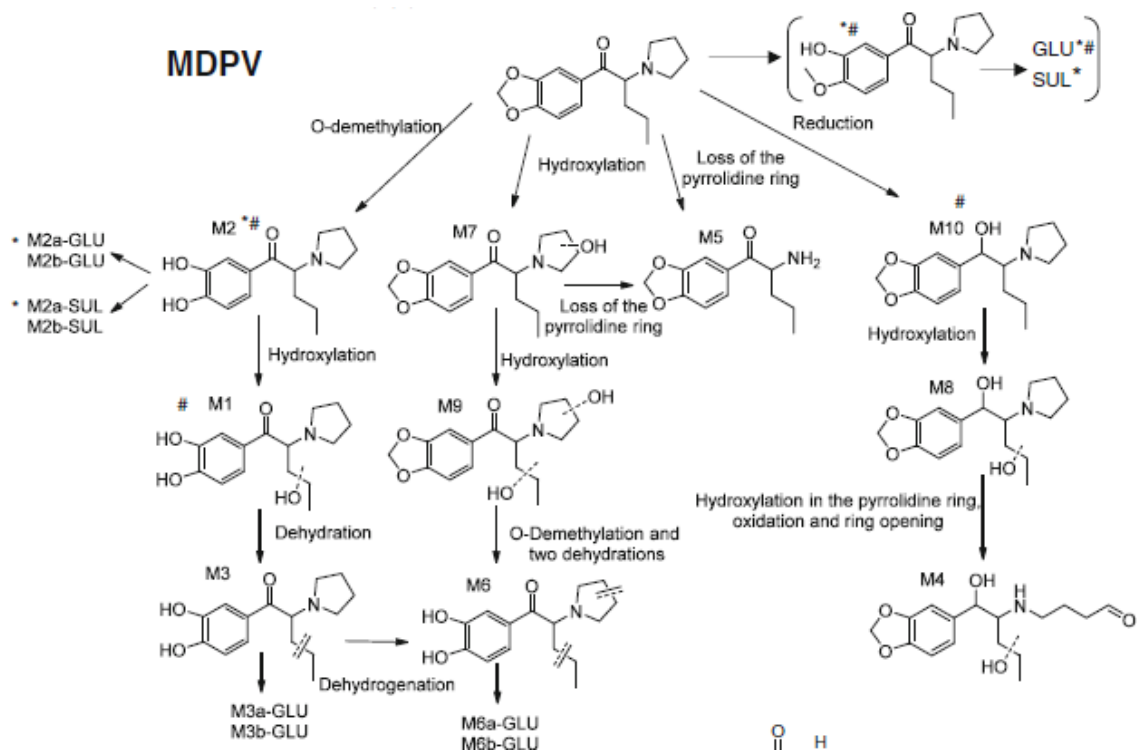
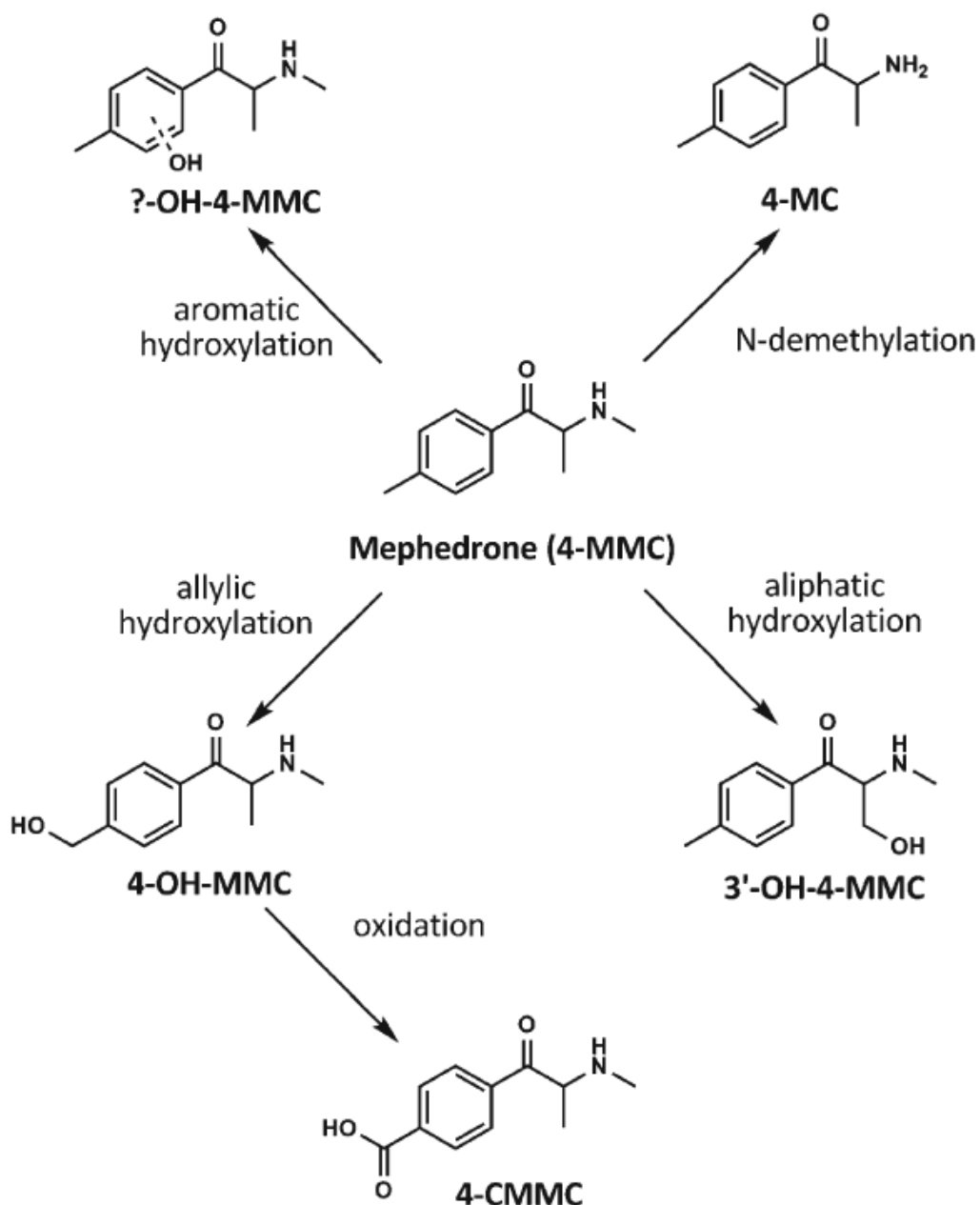


Figure 11 : Méthylènedioxyprovalérone (MDPV) et ses métabolites. (Negreira et al., 2015)



**Figure 12 : Méphédronne et ses métabolites.(Martínez-Clemente et al., 2013)**

Concernant la méphédronne, cinq métabolites de phase 1 avaient été identifiés : 4-méthylcathinone, 4-Hydroxyméthylmethcathinone, 4-carboxyméthylmethcathinone, 3-hydroxy-4-méthylmethcathinone, hydroxy-4-méthylmethcathinone (Figure 12).

Concernant la MDPV, il n'y a pas d'étude de pharmacocinétique par voie orale mais uniquement après administration en sous-cutanée (Anizan et al., 2014). Son métabolisme a été étudié *in vitro* grâce à des microsomes de foie humain (Meyer et al, 2010 ; Strano-Rossi et al. 2010) et révèle 2 métabolites principaux : le 3,4-dihydroxypyrovalerone (3,4-catechol-PV) obtenu par *O*-déméthylénation du cycle 3,4-methylenedioxy, et le 4-hydroxy-3-méthoxy-pyrovalerone (4-OH-3-MeO-PV) obtenu par *O* méthylation du 3,4-catechol-PV (Figure 12). Les enzymes de phase I impliquées dans ce métabolisme sont les cytochromes P450 (CYP) 1A2, 2D6 et 2C19 ainsi que la catechol-*O*-methyltransferase (COMT) responsable de la *O* méthylation. Ces 2 métabolites de phase 1 sont ensuite conjugués par des enzymes de phase 2

pour être excrété sous forme de glucuronide dans les urines (Meyer et al, 2010 ; Strano-Rossi *et al.* 2010).

La courte durée d'action de la MDPV a certainement un rôle prépondérant dans les comportements d'administrations répétées et l'escalade des doses (démontrée dans des études sur l'homme et les rongeurs) Ajoutées à sa pénétration rapide dans le cerveau (Novellas et al., 2015), ces caractéristiques laissent présager du potentiel de dépendance important de la MDPV

De façon plus générale, il est certain que les paramètres pharmacocinétiques tels que la demi-vie d'élimination, la concentration maximale (C<sub>max</sub>) ou la concentration en fonction du temps (AUC) reflètent la quantité et la vitesse auxquelles un composé atteint ses sites d'action, influençant directement son potentiel d'abus (Nutt et al., 2007).

## **4. PHARMACODEPENDANCE**

### **4.1. Dépendance : généralités**

#### **4.1.1. Définitions**

Quels sont les points communs partagés par toutes les substances addictives ? A quoi doit-on le maintien de leurs consommations ?

Les propriétés renforçantes d'une molécule peuvent être de nature positives si cette dernière agit sur les voies cérébrales hédoniques, aussi appelé « circuit de la récompense ». Mais le renforcement peut également être d'origine négative, par évitement des effets de sevrage. (Wise, 2008). Dans les deux cas de figure, au maintien de la consommation peut s'ajouter une augmentation de la fréquence d'administration caractérisant un potentiel d'abus. Il est alors important de distinguer l'abus de la dépendance. La pharmacodépendance se caractérise par le désir obsessionnel de se procurer et de s'administrer une substance. L'abus de substances psychoactives se définit comme l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente ayant des conséquences préjudiciables sur la santé physique ou psychique ([http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/S#term\\_16643](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/S#term_16643))

La 10<sup>e</sup> Révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) définit le syndrome de dépendance comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.

Le terme générique de « dépendance » se rapporte à des éléments aussi bien physiques que psychologiques. La notion de dépendance psychologique ou psychique fait référence à la consommation incontrôlée d'alcool ou de substances psychoactives, tandis que la dépendance physiologique ou physique concerne la tolérance et les symptômes de sevrage.

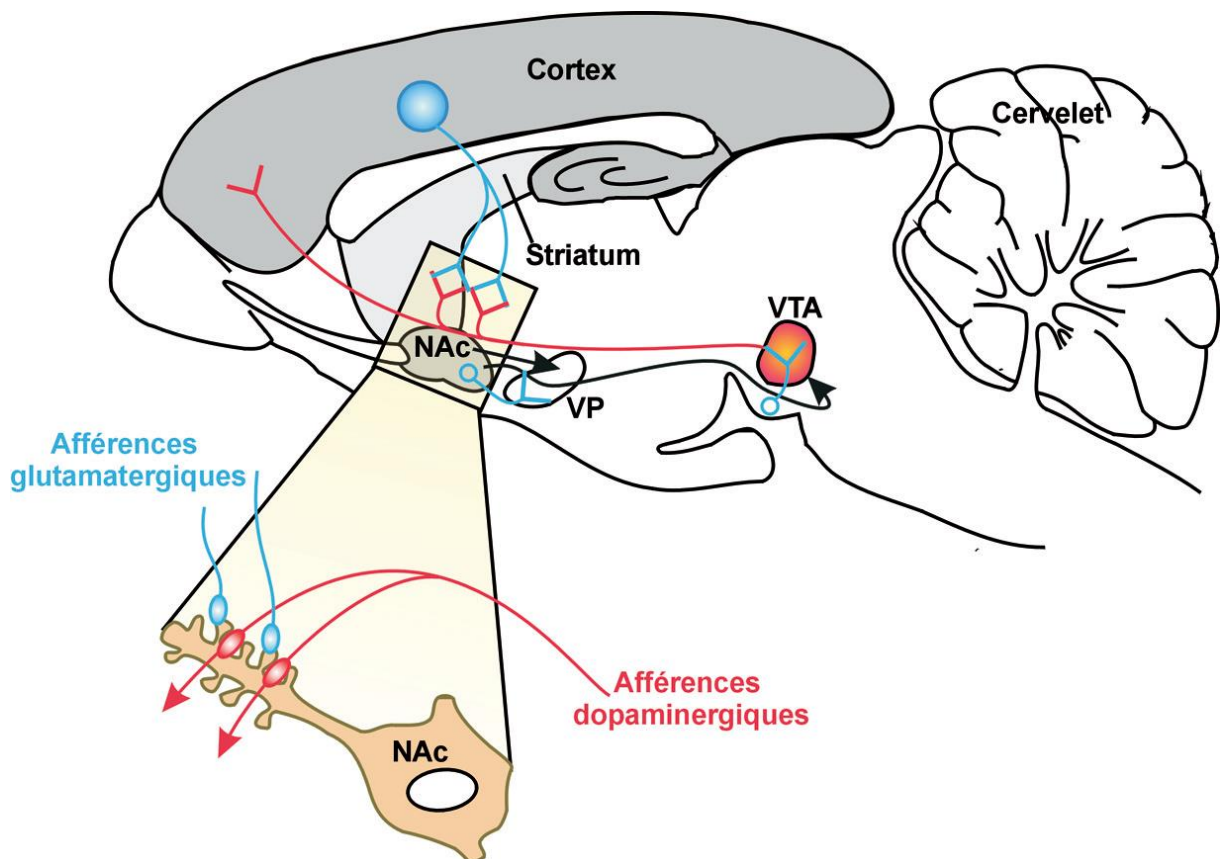
Le contexte psychopharmacologique utilise les concepts de dépendance ou de dépendance physique de manière encore plus restreinte ; en effet, ils concernent uniquement l'apparition de symptômes de sevrage d'une substance psychoactive.

#### **4.1.2. Les voies dopaminergiques**

Depuis la découverte de la dopamine par Arvid Carlsson en 1952, de nombreuses études ont mis en évidence l'importance de ce neurotransmetteur dans les phénomènes de dépendance. Les techniques permettant d'identifier les circuits utilisant la dopamine et de localiser leurs récepteurs ont permis de distinguer 8 voies dopaminergiques majeures dans le

cerveau. Trois d'entre elles sont particulièrement importantes et prennent naissance dans le mésencéphale.

La voie nigro-striée qui projette des axones de la substance noire au striatum (noyau caudé et putamen) est impliquée dans le contrôle moteur. La voie méso-limbique est celle qui est stimulée par toutes les substances addictives. Elle projette depuis l'aire tegmentale ventrale (ATV) vers le noyau accumbens, structure située à la partie ventro-médiale du striatum. Elle est impliquée dans les émotions, l'olfaction, l'apprentissage et la mémoire. Enfin, la voie méso-corticale part aussi de l'aire tegmentale ventrale mais innerve le cortex frontal et les structures avoisinantes.



**Figure 13: Interactions entre dopamine et glutamate dans le striatum (Hyman et al., 2006), ATV : aire tegmentale ventrale ; NAc : noyau accumbens ; PV : pallidum ventral.**

Après le traitement sensoriel par le cortex d'un signal annonçant une récompense, l'activité de l'aire tegmentale ventrale (ATV) se trouve augmentée. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques localisés dans l'ATV et leurs axones afférents vers le noyau accumbens, le tubercule olfactif et l'amygdale (système limbique) mais aussi vers le cortex préfrontal constituent le système méso-cortico-limbique ou « circuit de la récompense ». Au cœur de ce système, le noyau accumbens joue un rôle prépondérant dans les phénomènes de récompense à un stimulus adapté, qu'il soit naturel (nourriture, sexe) ou induit par une drogue. En développant la motivation, ce système favorise donc les comportements importants pour la survie de l'espèce.



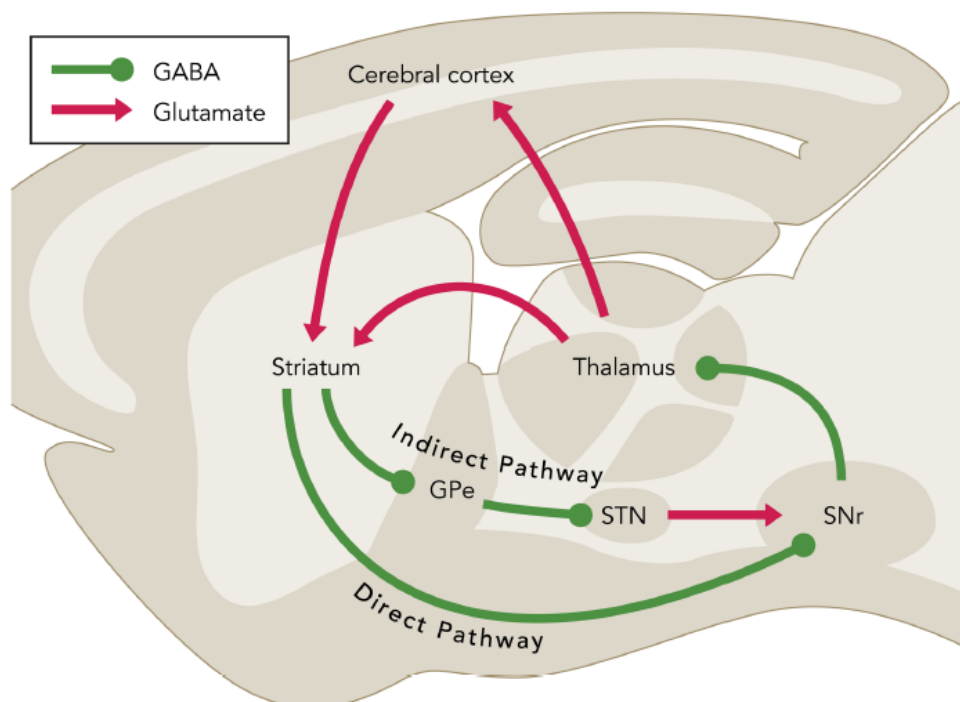
### 4.1.3. Les neurones et récepteurs dopaminergiques

Il existe deux niveaux d'activation des neurones dopaminergiques qui participent aux réponses adaptatives face au stress. (Chaudhury et al., 2013; Tye et al., 2013) : un niveau à basse fréquence, entre 1 et 8 Herz (Hz) dit « tonique » et un niveau haute fréquence (>15 Hz) dit « phasique ». Ce dernier est temporaire (<500 ms) et engendre une libération de dopamine plus importante que le mode tonique (Cao et al., 2010; Grace et al., 2007; Tsai et al., 2009).

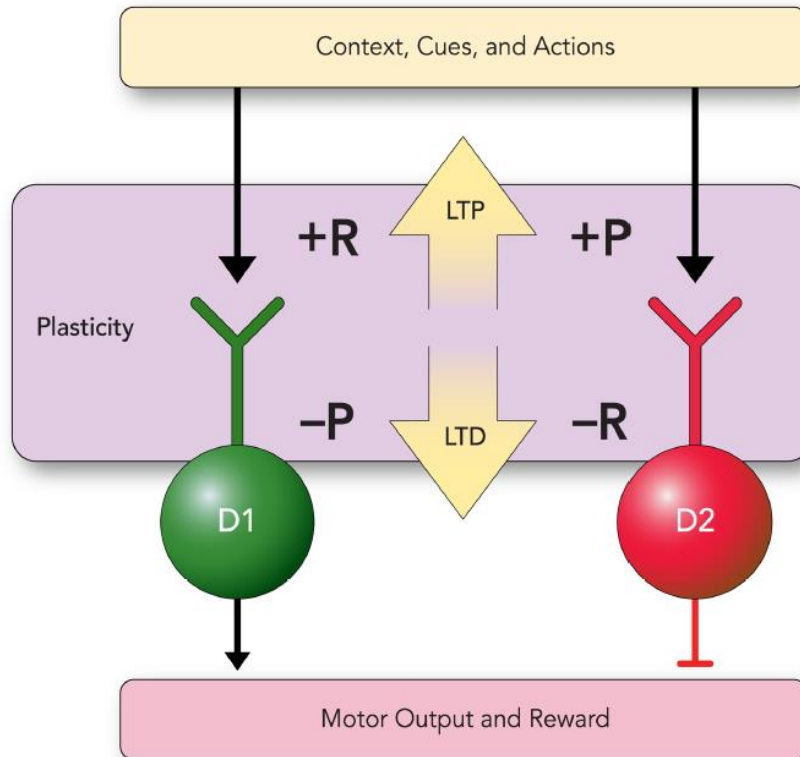
Ces niveaux d'activation sont donc associés à des taux extracellulaires de dopamine différents et donc à des actions différentes sur les récepteurs D1 et D2, qui ont une affinité distincte pour la dopamine. En effet, les récepteurs D1 ont une affinité pour la dopamine moins importante que les récepteurs D2 et leurs stimulations nécessitent une activation phasique. Toutes les drogues ont montré qu'elles engendraient une augmentation rapide de la libération de dopamine dans la coquille du noyau accumbens (Di Chiara, 2002) en mimant une activation de type phasique (Owesson-White et al., 2009) .

D'un point de vue cellulaire, le striatum est principalement constitué de neurones de projections GABAergiques, les « Medium Spiny Neurons » (MSN), que l'on peut classer en deux sous- populations: 1) les MSNs impliqués dans la voie directe, exprimant les récepteurs dopaminergiques de type D1 (excitateurs) et muscariniques de type M4 (inhibiteurs), la substance P et la dynorphine; 2) les MSNs appartenant à la voie indirecte, exprimant les récepteurs dopaminergiques de type D2 (inhibiteurs), muscariniques de type M1 (excitateurs) et l'enképhaline (Gerfen et al., 1990; Izzo et al., 1987)

La voie striatale ventrale directe est donc associée à la récompense alors que la voie striatale ventrale indirecte est associée à la punition (Hikida et al., 2010; Kravitz and Kreitzer, 2012; Kravitz et al., 2012) (Figure 14 et Figure 15).



**Figure 14 : Les voies striatales directes et indirectes (Kravitz et al., 2012) GPe : external globus pallidus ; STN : subthalamic nucleus ; SNr : Substantia nigra pars reticulata.**



**Figure 15: Rôle des voies striatales et de leur récepteurs dopaminergiques associés (Kravitz and Kreitzer, 2012). LTP : long term potentialisation, LTD: long term depression; +R : positive reinforcement, +P: positive punishment ; -R: negative reinforcement ; -P: negative punishment.**

Ceci pourrait expliquer que l'effet maximal de récompense pour une drogue donnée soit obtenu lorsque les récepteurs D1 et D2 sont co-stimulés (Steinberg et al., 2014; Welter et al., 2007). La libération de dopamine doit alors être suffisamment rapide et importante pour stimuler à la fois les récepteurs D1 de faible affinité et les récepteurs D2. Ainsi la double stimulation permet l'activation de la voie directe et l'inhibition de la voie indirecte bien que la seule activation de la voie directe par les récepteurs D1 suffise à produire un effet de récompense (Caine et al., 2007). En revanche, l'unique inhibition de la voie indirecte par stimulation des récepteurs D2 ne produit pas d'effet renforçant (Caine et al., 2002; Durieux et al., 2009; Norman et al., 2011). Des études d'imagerie cérébrale montrent qu'une libération importante de dopamine en moins de 10 minutes induit une récompense alors que la même libération sur une période de 60 minutes n'en induit pas (Volkow et al., 2008). Ceci pourrait expliquer que les voies intraveineuse et inhalée qui permettent d'atteindre le plus rapidement les concentrations de drogue les plus élevées dans le cerveau sont plus addictives que les autres voies. (cf pharmacocinétique des cathinones).

#### 4.1.4. Rôle de la dopamine

Initialement, on pensait que la dopamine était responsable de la récompense mais des études récentes ont démontré qu'elle serait plutôt responsable d'un signal de prédiction de récompense. En d'autres termes, l'augmentation du taux de dopamine ne serait pas directement liée à l'hédonie d'un comportement gratifiant mais elle agirait comme un facteur de motivation en précédant le comportement gratifiant. Selon ce modèle, la libération de dopamine serait un prédicateur d'une expérience à venir plus ou moins agréable. Le taux de

dopamine s'ajusterait alors au plaisir potentiel par anticipation. Le niveau de satisfaction de ce plaisir est ensuite mémorisé et la prochaine libération de dopamine adaptée. Ainsi, la dopamine serait également responsable de l'apprentissage des sources de gratification et de leur niveau de satisfaction. Plus spécifiquement, c'est la fréquence des décharges dopaminergiques, phasique ou tonique, qui est déterminée par le potentiel de satisfaction d'une expérience à venir ainsi que par sa probabilité de réalisation. Si la récompense attendue n'est pas satisfaite, la décharge de dopamine est inhibée (Schultz, 2002). En revanche, si la récompense est suffisamment plaisante pour induire une libération de dopamine capable de stimuler les récepteurs D1, cette expérience est mémorisée. Cet apprentissage est appelé « conditionnement » car les stimuli environnementaux sont également enregistrés et associés à la prise de la substance lors de leur co-exposition répétées. Ainsi, lors de la survenue d'un stimulus environnemental conditionné, une décharge dopaminergique phasique survient en prévision de la récompense attendue. Si cette dernière est induite par des stimuli naturels, les décharges de dopamine cessent après l'obtention de la récompense. A contrario, si cette récompense est induite par des drogues, la libération de dopamine sera maintenue au cours de leur consommation du fait de leurs propriétés pharmacologiques (Schultz et al., 1997). Pour cette raison, la motivation à consommer ces substances est prolongée dans le temps ce qui pourrait expliquer leur administration compulsive sans pour autant parvenir à expliquer le phénomène d'addiction. Le passage d'un usage occasionnel contrôlé à un usage abusif compulsif résulte probablement d'un changement dans le striatum dorsal qui est le siège de l'installation des habitudes. Ce passage à l'addiction se fait de manière plus ou moins rapide selon les substances et selon les individus. Ces observations mettent en évidence l'existence de facteurs de la dépendance comme la génétique par exemple (Kessler et al., 2007).

#### **4.1.5. Adaptation moléculaire**

La consommation répétée de certaines drogues peut conduire à des adaptations moléculaires comme l'augmentation ou la diminution de l'expression de récepteurs cellulaires. En particulier, la diminution de l'expression du récepteur dopaminergique D2 dans le noyau accumbens et plus largement dans tout le striatum (Nader et al., 2006; Thanos et al., 2001; Volkow et al., 2001). Chez les rongeurs, les faibles taux de récepteurs D2 striataux sont associés à un comportement impulsif et sont prédictifs d'une administration compulsive de cocaïne (Everitt et al., 2008). Chez l'humain, on observe également une diminution des récepteurs D2 du striatum pour la plupart des drogues excepté le cannabis (Volkow et al., 2014) ce qui résulte en une diminution de l'inhibition de la voie striatale ventrale indirecte. Par conséquent, une stimulation thalamo-corticale réduite va entraîner une activité du cortex préfrontal réduite (Black et al., 2010). Le cortex préfrontal comprend le cortex orbitofrontal (OCC) et le cortex cingulaire antérieur (ACC), tous deux indispensables à la maîtrise de soi, mais aussi le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) qui joue un rôle majeur dans la planification et les fonctions exécutives. Une perturbation de ces systèmes est associée à des comportements impulsifs et compulsifs (Volkow and Fowler, 2000). Entre autres exemples, la consommation répétée de nicotine entraîne l'augmentation des récepteurs alpha 6 et beta 3 nicotiques à la surface des neurones dopaminergiques (Visanji et al., 2006) alors que la consommation répétée de méthamphétamine entraîne la diminution des DAT dans le striatum (Groman et al., 2012).

## 4.1.6. Tolérance

Ces régulations de récepteurs sont assurément responsables du phénomène de tolérance observé avec la plupart des drogues connues (Siciliano et al., 2016). La tolérance est définie par l'OMS comme « un besoin de quantités nettement majorées pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose ».

Lors de la ré administration de MDPV après une période de retrait de 10 jours, une tolérance est observée chez des rats préalablement exposés à des traitements « binge » et répétés. Les auteurs supposent que la réduction des effets de la MDPV sur le système dopaminergique se produit directement au niveau du DAT où la MDPV est moins efficace pour inhiber la recapture de la dopamine à partir de la synapse, comme démontré pour les mécanismes de tolérance à la cocaïne (Calipari et al., 2013; Ferris et al., 2011; Siciliano et al., 2015).

Dans la majorité des cas, la tolérance conduit à une augmentation de la consommation et donc à une augmentation des doses atteignant le cerveau, induisant une plasticité neuronale qui a terme modifie la réactivité des voies dopaminergiques. La plasticité neuronale est définie comme le renforcement ou, au contraire, l'élimination de synapses entraînant une modification des réseaux par lesquels les informations sont codées et relayées. A terme le comportement des neurones s'en trouve changé. La plasticité neuronale induite par les drogues repose largement sur des phénomènes épigénétiques, qui influent sur la transcription des gènes sans en modifier l'ADN. Il s'agit de la modification d'histones, de méthylation de l'ADN ou d'ARN non codant. (Kenny, 2014; Robison and Nestler, 2011; Satterlee et al., 2014; Schmidt et al., 2013). Les détails de ces mécanismes ne sont pas totalement compris et ne sont pas explicités dans ce rapport.

## 4.2. Évaluation des propriétés renforçantes des cathinones : les modèles prédictifs précliniques

### 4.2.1. Modèle de discrimination

#### 4.2.1.1. Méthode

La discrimination médicamenteuse permet d'évaluer les similitudes entre une substance nouvelle et des drogues connues d'abus sur la base de propriétés biochimiques ou pharmacologiques. Les animaux sont placés dans une chambre contenant deux leviers. En appuyant sur l'un des deux leviers, les animaux montrent qu'ils sont capables de discriminer les effets d'une drogue particulière d'abus (substance d'entraînement) de ceux d'une solution saline. Il est important de noter que la discrimination de drogue ne constitue pas une mesure du potentiel d'abus en soi, mais dépend de la capacité d'un animal à identifier les effets intéroceptifs subjectifs associés à la drogue d'entraînement. Ceux-ci peuvent être positivement ou négativement gratifiant ou même neutre (Colpaert, 1987). Les humains abusent de substances pour leurs effets subjectifs positifs.

On peut distinguer 3 phases. Au cours de la 1<sup>ère</sup> phase, un animal est placé dans une cage contenant 2 leviers. Ces derniers peuvent être actionnés en échange d'une récompense (nourriture par exemple) ce qui va permettre l'acquisition d'un comportement. Lors de la deuxième phase (phase d'entraînement) un seul levier sera actif et il sera relié à l'administration d'une substance, qui sera soit une solution saline soit une substance qu'on appellera « drogue d'entraînement ». En alternance, le levier A sera relié à l'administration de la drogue d'entraînement et le levier B sera inactif puis ce sera l'inverse, le levier B sera relié

à l'administration de la solution saline et le levier A sera inactif. Progressivement, le travail demandé à l'animal va augmenter. On passera à un « fixed ratio » 3 (FR3) c'est à dire qu'il ne recevra la récompense qu'après trois pressions sur le levier A, puis FR5 et enfin FR10.

L'animal apprend ainsi à associer un comportement à l'effet que lui procure la substance. Il est alors entraîné à distinguer la substance d'entraînement de la solution saline. La troisième phase est la phase de test au cours de laquelle on administre une substance à tester à l'animal. Si la préférence de ce dernier va vers le levier A, on pourra alors conclure que la substance testée procure des effets subjectifs similaires à la substance d'entraînement. Si la préférence de l'animal va vers le levier B, la substance testée a des effets analogues à ceux produits par la solution saline. Enfin, si l'animal ne montre aucune préférence, alors la substance testée procure des effets différents. Cette technique a donc une application limitée pour tester les substances avec de nouveaux modes d'action.

Contrairement à l'auto-administration, la discrimination médicamenteuse est pharmacologiquement très spécifique. Elle peut alors également être utilisée pour démontrer que, malgré une forte affinité pour un récepteur particulier (associé au potentiel d'abus) il n'y a pas d'activité fonctionnelle du SNC *in vivo* sur ce récepteur. Plus la molécule d'entraînement sera sélective pour un récepteur particulier, plus spécifique sera le test. Une approche alternative consiste à utiliser la substance à tester comme médicament d'entraînement car cela permet de nombreuses comparaisons avec les drogues connues d'abus. (Ator and Griffiths, 2003; Balster and Bigelow, 2003)

#### **4.2.1.2. Les cathinones dans les études de discrimination**

Les analogues de cathinone ont été peu examinés dans des études de discrimination de drogue, et encore moins utilisés comme médicaments d'entraînement. Chez des rats entraînés à reconnaître l'amphétamine, la cathinone et ces isomères se sont substitués à l'(+)-amphétamine. En revanche, l' $\alpha$ -desméthylcathinone n'a pas réussi à se substituer à l'(+)-amphétamine (Glennon, Schechter et al., 1984, Glennon, Young et al., 1984; Kalix et Glennon, 1986). Faute d'un groupement  $\alpha$ -méthyle,  $\alpha$ -desméthylcathinone pénétrerait difficilement la barrière hémato-encéphalique. La S (+) cathinone (l'isomère R n'a pas été examiné) se substitue également chez des rats entraînés à la cocaïne (Woolverton, 1991). Le mélange racémique de MCAT et les deux isomères optiques se substitue à la ( $\beta$ ) AMPH (Glennon et al., 1995, 1987) et à la cocaïne (Young & Glennon, 1993). S (-) Diméthylcathinone, ( $\pm$ ) diméthylcathinone, éthcathinone, propylcathinone, et méthylone sont toutes parvenues à se substituer à (+) AMPH, mais la 3,4-méthylènedioxcathinone (c'est-à-dire l'équivalent N-déméthylée de la méthylone) n'y est pas parvenue (Dal Cason et al., 1997). La S (-) méthcathinone s'est substitué à l'(-) éphédrine contrairement à l'S ( $\beta$ ) METH qui n'y est pas parvenue (Bondareva, Young et Glennon, 2002). Chez les rats entraînés à reconnaître la S (+) METH, chacune des molécules suivantes s'est substituée avec une puissance relative, dans l'ordre S (+) METH > MDPV > méphédron > butylone  $\approx$  méthylone  $\approx$  flephédron  $\approx$  naphylone, tandis que chez les rats entraînés à la cocaïne, leur puissance relative était MDPV > méphédron  $\approx$  méthylone > naphylone  $\approx$  cocaïne  $\approx$  fléphédron > butylone (Gatch et al., 2013). Il semblerait que ces agents ne représentent pas une classe homogène.

#### **4.2.1.3. Les cathinones comme médicaments de substitution**

Cathine, (+) AMPH, cocaïne se sont substituées à la cathinone chez des rats entraînés à reconnaître cette dernière. En revanche, la desméthylcathinone n'y est pas parvenue (Goudie,

Atkinson et West, 1986). Des rats entraînés à reconnaître la S (-) MCAT ont également reconnu ( $\pm$ ) MCAT, S (+) METH, cathinone, R (-) MCAT, cocaïne, et plusieurs autres stimulants centraux (Young et Glennon, 1998). La MDMA se substitue à la méphédronne alors qu'elle ne parvient pas à se substituer totalement à la cocaïne ou à la METH. (Varner et al., 2012).

Clairement, la cathinone et MCAT produisent des effets de stimulation similaires à ceux d'autres stimulants centraux, et l'altération de la structure influence leur puissance et leurs actions. En outre, le stimulus engendré par la S (-) MCAT est puissamment antagonisé par un antagoniste dopaminergique comme l'halopéridol (Young & Glennon, 1998). En revanche, le stimulus de la méphédronne ne pouvait pas être antagonisé par le prétraitement des animaux avec l'halopéridol (Varner et al., 2012). Plus récemment, il a été montré chez des souris entraînées à discriminer la MDPV d'une solution saline, que l'administration de ( $\pm$ ) METH et ( $\pm$ ) MDMA parviennent toutes deux à substituer la MDPV (Fantegrossi et al., 2013). Ceci suggère des similitudes entre les actions stimulantes de ces trois substances.

## 4.2.2. L'autostimulation intracraniale

### 4.2.2.1. Méthode

L'autostimulation intracraniale ou « intra-cranial self stimulation » (ICSS) consiste à implanter des électrodes dans le cerveau de rongeurs qui pourront ainsi s'auto-procurer une stimulation électrique appelé « brain stimulation reward » (BSR) grâce à une réponse opérante, en général l'activation d'un levier pour les rats ou d'une roue pour les souris (Figure 16). Ces stimulations peuvent être mono ou bipolaires et sont potentiellement renforçantes (Valenstein and Campbell, 1966). Plusieurs approches existent pour déterminer quel niveau de stimulation est considéré comme une récompense. L'ICSS engendre une libération de dopamine dans le noyau accumbens (Kuhr et al., 1987). Les substances qui engendrent elle-même une libération de dopamine dans le noyau accumbens potentialisent donc l'ICSS (facilitation de l'ICSS). En revanche, les molécules qui diminuent la libération de dopamine « freinent » l'ICSS (Cheer et al., 2005; Fiorino et al., 1993; You et al., 2001).

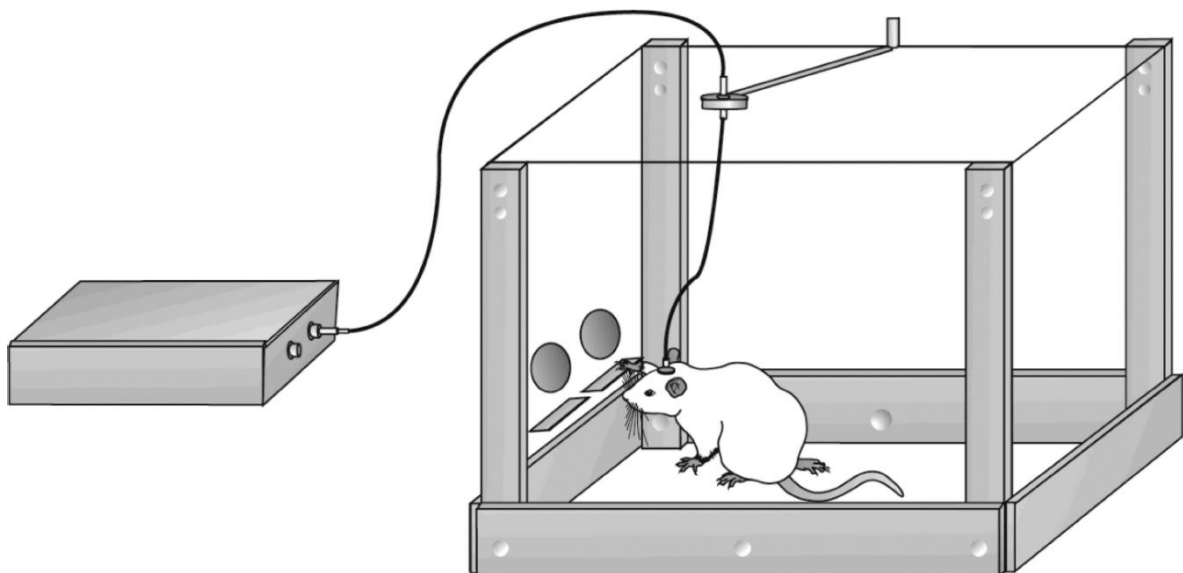
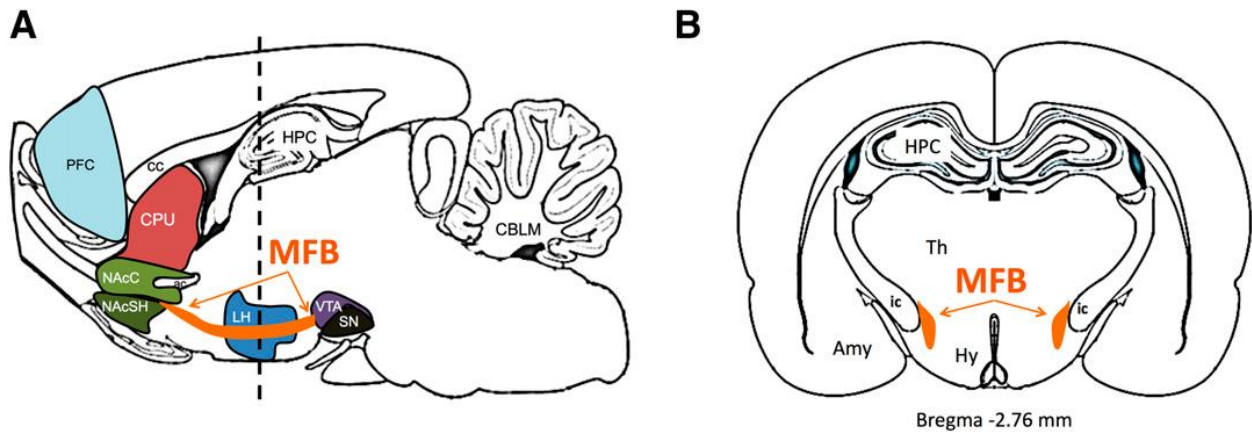


Figure 16: Schéma de l'autostimulation intracraniale chez le rat (Watterson and Olive, 2014).

L'autostimulation intracraniale a prouvé son efficacité pour montrer comment le profil pharmacologique d'une substance est susceptible d'affecter la motivation d'un individu (Kornetsky and Bain, 1992; Olds and Milner, 1954). Cette motivation est régie par le neurotransmetteur dopamine au sein du système mésocorticolimbique. Les concentrations extracellulaires de dopamine sont médiées par l'activité électrique des neurones du « medial forebrain bundle » (MFB) (Figure 17). Cette région du cerveau est constituée de neurones dopaminergiques ascendants de l'ATV vers le noyau accumbens et vers le cortex préfrontal mais aussi de neurones glutamatergiques et gabaergiques descendants vers le mésencéphale (Wise, 2005).



**Figure 17: Neurones du « medial forebrain bundle ».**

La méthode « curve-shift », permet de générer une relation entre le taux de réponse (pression levier par exemple) et la fréquence. Ainsi l'expérimentateur peut faire varier la fréquence (Hz) et observer le taux de réponse de manière analogue à une relation effet/dose en pharmacologie. En général, il est préférable de faire varier la fréquence (Hz) plutôt que l'intensité (mA) de la stimulation, car cela permet de garder la même population de neurones activés. Typiquement, l'expérimentation se déroule en une série de quinze essais d'une minute chacun à une fréquence différente. Chaque essai d'une minute (figure 18c) comprend d'abord une période de 5 s où l'animal reçoit « gratuitement » des stimulations de préparation ( $1 \text{ s}^{-1}$ ) suivie d'une période de 50 s où le nombre de réponses opérantes (presses à levier pour les rats, révolutions de roue pour les souris) est compté. En fin d'essai, est mise en place une période de « time-out » de 5 secondes pendant laquelle aucune stimulation n'est possible. La fréquence est abaissée de 0,05 log et le prochain essai commence sans délai. Les 15 essais sont menés de la même manière en suivant la décroissance des fréquences (appelé « passage », voir figure 18a). On établit ainsi une courbe « taux de réponse-fréquence ». Les taux de réponse sont généralement plus élevés pour les hautes fréquences, les taux de réponse intermédiaires sont observés à fréquence modérée et des taux de réponse négligeables sont observés pour les basses fréquences (figure 18b). Le seuil de stimulation est défini comme la fréquence minimale de stimulation nécessaire pour maintenir un taux arbitraire de réponse. La mesure la plus intuitive est celle du 'demi-maximum' (M50) défini comme la fréquence qui permet de maintenir 50% de la réponse maximale et qui peut être vu comme la mesure analogue à la 'dose efficace 50' (DE50) en pharmacologie. Théta-0 ( $\theta_0$ ) fournit une estimation de la fréquence théorique à laquelle la stimulation est considérée comme une récompense (taux de réponse  $>0$ ). Cette valeur varie très peu par rapport aux variations de réponses pouvant être induites par différents traitements (Miliaressis et al., 1982) (Figure 18c). Une fois établis, les seuils de l'ICSS restent relativement stables (variabilité de 10%) au

cours de la vie de l'animal, permettant des études longitudinales à long terme (Carlezon and Chartoff, 2007; Gallistel and Freyd, 1987).

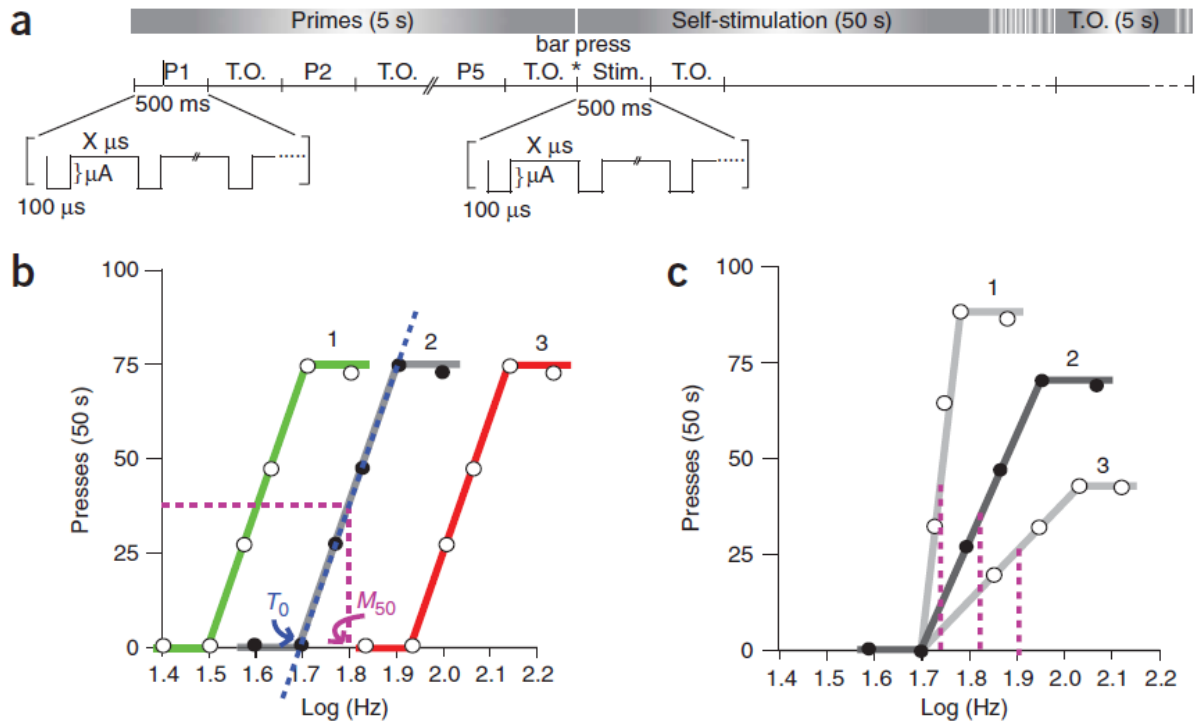
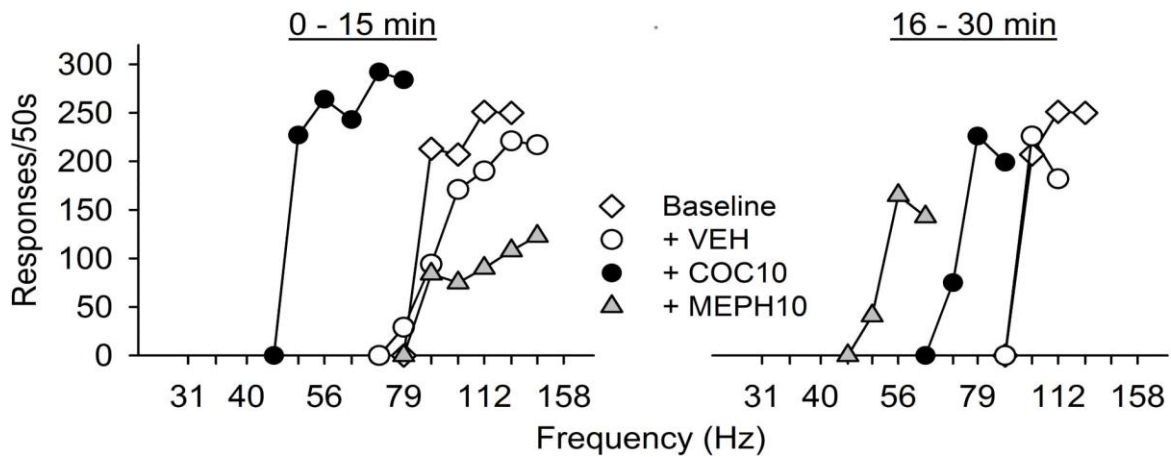


Figure 18: Protocole de l'autostimulation intracraniale et paramètres à mesurer ( $T_0$  et  $M_{50}$ )(Carlezon and Chartoff, 2007).

#### 4.2.2.2. Résultats : auto administration intracraniale induite par les cathinones

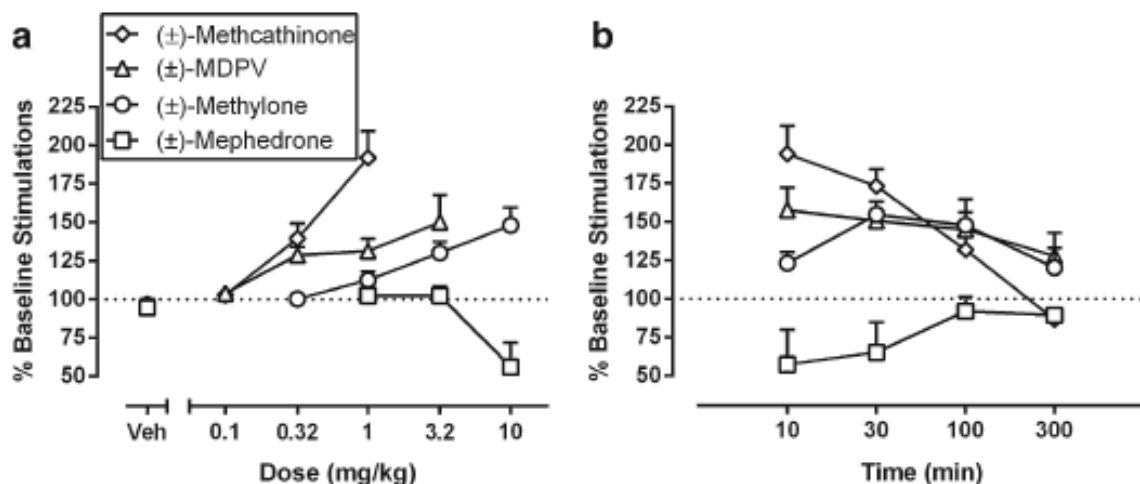
Après conditionnement initial à recevoir des stimulations électriques et calcul de  $M_{50}$ ,  $\theta_0$  et taux de réponse maximal, la méphédronne et le comparateur cocaïne sont administrés aux doses de 1.0, 3.0 et 10.0 mg/kg à des souris C57BL/6J. Les animaux sont ensuite replacés dans les chambres de conditionnement pour 4 séries de 15 minutes d'ICSS. La méphédronne et la cocaïne abaissent dans les mêmes proportions les valeurs de  $M_{50}$  et  $\theta_0$  aux 3 doses testées (Robinson et al., 2012). La courbe « fréquence-réponse » se trouve alors typiquement déplacée vers la gauche montrant la « facilitation » de l'ICSS (Figure 19).





**Figure 19 : Autostimulation intracraniale induite par la méphédronne 10 mg/kg et son comparateur cocaïne (Robinson et al., 2012).**

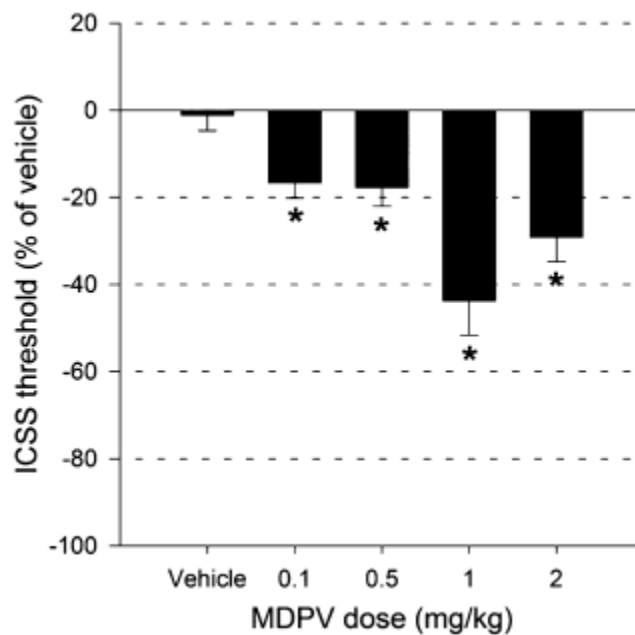
Grace à la méthode “curve-shift” il est possible de comparer les effets de plusieurs molécules sur les systèmes de récompense cérébraux (Gallistel and Freyd, 1987). Ainsi, l’ICSS de la methcathinone (0,1–1,0 mg/kg), la MDPV (0,1–3,2 mg/kg), la méthylone (0,32– 10 mg/kg), et la méphédronne (1,0–10 mg/kg) sont comparées après administration intrapéritonéale de doses croissantes (Bonano et al., 2014). L’expérimentation se déroule en 2 temps. Dans un premier temps, la dose qui provoque la facilitation de l’ICSS la plus importante est déterminée. Une fois cette dose connue, elle est testée au cours du temps. Les tests sont réalisés 10, 30, 100 et 300 minutes après l’injection et jusqu’à 24 heures pour tester la MDPV qui a une durée d’action plus longue. Dans l’ordre, les molécules qui facilitent le plus l’ICSS sont la methcathinone  $\geq$  MDPV  $\geq$  méthylone  $>$  méphédronne (figure 20a). Les molécules qui ont la plus longue durée d’action sont, dans l’ordre, MDPV  $>$  méthylone  $>$  methcathinone = méphédronne (figure 20b)



**Figure 20 : Comparaison des autostimulations intracraniales induites par la methcathinone, la MDPV, la méthylone et la méphédronne (Bonano et al., 2014).**

Les données obtenue par ICSS peuvent également servir pour guider des tests d’auto-administration ou pour en interpréter les résultats faisant de l’ICSS un test complémentaire aux tests d’auto-administration (Negus and Miller, 2014). C’est l’approche qui est choisi dans une étude où la MDPV est étudiée en auto-administration et en ICSS (Watterson et al., 2014). Lors de cette expérience, une méthode d’ICSS différente est utilisée. Elle consiste à faire

varier l'intensité des stimulations (et non la fréquence) et montre également que la MDPV engendre une facilitation de l'ICSS à toutes les doses testées (Figure 21).



**Figure 21: Autostimulation intracraniale induite par la MDPV (Watterson et al., 2012).**

#### 4.2.2.3. Interprétation

Le degré de facilitation de l'ICSS est corrélé au potentiel de libération de dopamine et de sérotonine (Bauer et al., 2013). Les substances qui augmentent la libération de dopamine, induisent une facilitation de l'ICSS (Nakajima and O'Regan, 1991). En ce sens, l'augmentation du taux de dopamine extracellulaire engendrée par la méphédronne (Kehr et al., 2011) est concordant avec la facilitation de l'ICSS qu'elle provoque (Bonano et al., 2014; Robinson et al., 2012). D'autre part la méphédronne engendre également une augmentation des taux de sérotonine (Kehr et al., 2011) en agissant directement sur le transporteur de ce neurotransmetteur (Baumann et al., 2012). Or les molécules qui augmentent l'activité sérotoninergique peuvent avoir plusieurs effets sur l'ICSS en fonction du récepteur sur lequel elles agissent (Hayes and Greenshaw, 2011). Une substance agoniste du récepteur 5HT<sub>1A</sub> facilite l'ICSS (Harrison and Markou, 2001) alors que des agonistes des récepteurs 5HT<sub>1B</sub> et HT<sub>2C</sub> augmentent les seuils et déplacent alors la courbe « fréquence-réponse » vers la droite ce qui « freine » l'ICSS (Hayes et al., 2009, 2009). Ceci pourrait expliquer pourquoi la méphédronne et la méthylone, d'action mixte, augmentant les taux de dopamine et de sérotonine (Baumann et al., 2012; Cozzi et al., 1999, 2013; Rosenauer et al., 2013) facilitent l'ICSS de manière plus modérée que la methcathinone et la MDPV (Bonano et al., 2014). A noter, la MDMA qui cible les transporteurs de monoamine avec la même sélectivité que la méphédronne (Baumann et al., 2012) facilite également l'ICSS (Hubner et al., 1988).

Il est supposé que cette facilitation de l'ICSS soit liée à l'augmentation des monoamines dans le « medial forebrain bundle » mais les mécanismes exacts qui sous-tendent ce lien ne sont pas connus. La facilitation de l'ICSS par les drogues d'abus pourrait être due à une augmentation de la sensibilité nerveuse à une stimulation électrique (Wise, 1998) ou/et à une altération de la capacité motrice (sédation, paralysie, stéréotypies) qui diminuerait le nombre de réponse opérante (Vlachou and Markou, 2011) (Hernandez et al., 2010; Trujillo-Pisanty et al., 2013). D'ailleurs, en fonction de la région du cerveau choisie pour implanter les

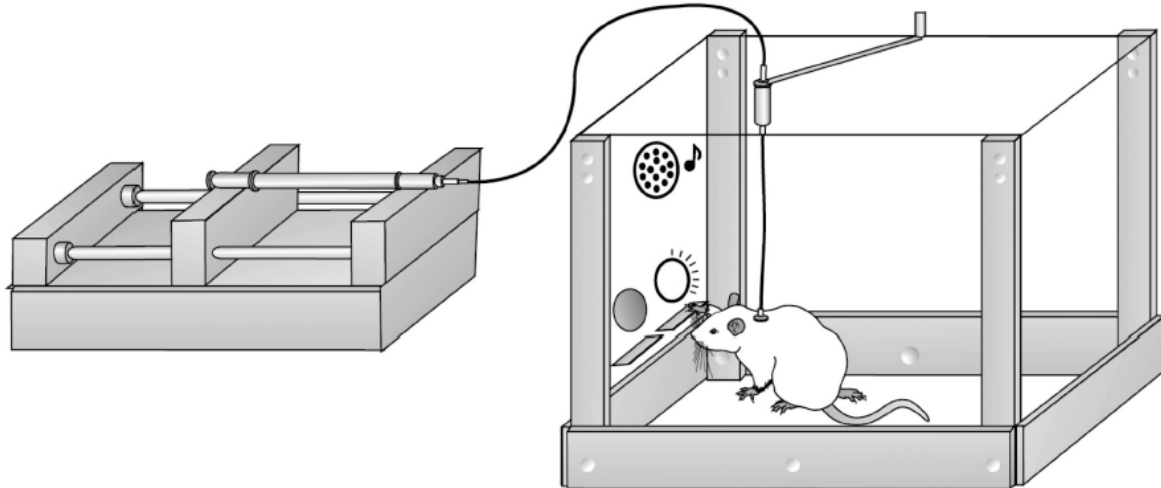
électrodes, les réponses peuvent varier. En effet, l'implantation d'électrodes dans l'ATV peut induire des troubles moteurs (Liebman, 1983).

D'autres études sont donc nécessaires pour vérifier l'hypothèse qui lie l'augmentation des monoamines cérébrales à la facilitation de l'ICSS. Malgré ceci ce test peut être particulièrement utile pour obtenir des données sur des substances difficilement utilisables avec les tests d'auto administration. L'ICSS possède d'ailleurs une sensibilité et une spécificité similaire à l'auto administration pour détecter le potentiel d'abus d'une substance.

### 4.2.3. Modèle d'auto administration

#### 4.2.3.1.Méthode

Pour ce test, l'animal est placé dans une cage d'expérimentation dans laquelle se trouve un levier. Un cathéter est implanté dans la veine jugulaire de l'animal. Lorsque ce dernier actionne le levier, la substance à l'étude lui est administrée (Figure 22). Au départ, l'animal va actionner le levier par accident. Si les effets procurés sont plaisants, il va être amené à renouveler l'opération et donc à s'auto-administrer de plus en plus de substance. On mesure ainsi la valeur hédonique de la molécule testée (Ator and Griffiths, 2003; Balster and Bigelow, 2003). Il existe une bonne corrélation entre les drogues auto-administrées par des animaux de laboratoire et celles qui font l'objet d'abus par l'humain.



**Figure 22: Schéma simplifié du modèle d'auto-administration chez le rat (Watterson and Olive, 2014).**

De la même manière que pour les modèles de discrimination, le nombre de pressions du levier qui doivent être exercées par l'animal pour recevoir une dose de la substance à tester (appelé "ratio") peut être augmenté de façon exponentielle (PR, progressive ratio) jusqu'à ce que l'animal "abandonne" et n'effectue plus la tâche opérante (appelée "point d'arrêt"). Cette méthode est utilisée pour mesurer le niveau de motivation à s'auto-administrer la drogue. Après chaque auto-administration, une période réfractaire d'environ 20 secondes empêche l'animal de s'injecter à nouveau la substance, évitant ainsi la surdose et l'apparition d'une éventuelle toxicité.

Pour évaluer correctement l'auto administration des cathinones, il est important de pouvoir comparer celles -ci avec « un témoin positif » en plus de la comparaison avec une solution saline (témoin négatif). Dans la majorité des études c'est la méthamphétamine qui a été choisie comme comparateur car elle a prouvé être largement auto-administrée par les rats de laboratoire (Clemens et al., 2006; Cornish et al., 2008; Krasnova et al., 2010). Les sessions

d'auto-administration de drogues psychostimulantes durent généralement entre 2 et 6 heures et sont effectuées quotidiennement 7 jours par semaine (Krasnova et al., 2010; Letchworth et al., 2001; Norwood et al., 2003; Wilson and Kish, 1996; Wise et al., 1995). La durée de ces sessions a un impact important sur les effets des drogues. En outre, de longues sessions de 15 heures par jour pendant 14 jours d'auto-administration de méthamphétamine ont entraîné l'épuisement des taux de dopamine striatale et corticale mais également une réduction de la densité des transporteurs de la dopamine (DAT) et des tyrosines hydroxylases (Krasnova et al., 2010). Lorsque les sessions d'auto-administration ne durent que 6 heures, la méthamphétamine induit également une réduction de la densité des transporteurs de la dopamine (DAT) mais sans altérer les taux de dopamine et de sérotonine tissulaire (Schwendt et al., 2009). La réduction de la densité des transporteurs de la dopamine (DAT) n'est pas retrouvée lors de séance d'auto-administration d'une durée de 1 heure.

Lorsqu'on donne aux animaux un accès quotidien plus long (6 heures ou plus par session) à la substance d'abus, ils augmenteront progressivement et de manière significative leur consommation quotidienne. Ce phénomène est reconnu comme un élément capital du passage d'un simple abus de consommation à la toxicomanie (Ahmed, 2012; Koob, 2013). A contrario, l'accès élargi à des substances à faible risque d'abus n'entraîne généralement pas d'escalade d'apport, et les habitudes de consommation restent généralement épisodiques (Ahmed, 2010).

#### **4.2.3.2. L'auto-administration de cathinones**

##### **4.2.3.2.1. MDPV**

Il a été montré que la MDPV est fortement auto-administrée par les rats (Watterson et al, 2014). Dans des conditions d'accès limitées (séances quotidiennes de 2 heures), les rats ont auto-administré la MDPV à toutes les doses testées (0,05, 0,1 et 0,2 mg/kg/perfusion). Avec le programme de renforcement progressif, nécessitant une augmentation exponentielle du nombre de pressions sur le levier pour obtenir une perfusion (1 pression de levier pour la première perfusion, 2 pour la seconde, 4 pour la troisième, et ainsi de suite), une relation positive entre la dose de MDPV et les points d'arrêt a été observée. Ceci suggère que des doses plus élevées de MDPV sont associées à une augmentation de la motivation et de ces effets renforçateurs. Par comparaison, l'auto-administration d'une faible dose de méthamphétamine (0,05 mg/kg/perfusion) provoque des points d'arrêt d'ampleur similaire à la même dose de MDPV. Quand la durée des séances a été portée à 6 heures par jour, on observe une augmentation progressive de la consommation de MDPV à des doses de 0,1 et 0,2 mg/kg/perfusion, la plus forte dose produisant la plus forte augmentation de consommation. Cette dernière est similaire à l'augmentation de consommation observée avec une dose de 0,05 mg/kg/perfusion de méthamphétamine.

##### **4.2.3.2.2. Méthylone**

Concernant la méthylone, les rats ne l'ont pas auto-administré pour la plus faible dose testée (0,05 mg/kg/perfusion), mais uniquement pour des doses plus élevées (0,1, 0,2 et 0,5 mg/kg/perfusion)(Watterson et al., 2012). Contrairement à la MDPV, la méthylone n'a pas mené les rats à une augmentation de consommation dans les conditions d'accès prolongées et ceci pour toutes les doses testées. Ceci peut s'expliquer par la structure de la méthylone, dérivé  $\beta$ -cétone de MDMA. L'auto administration de cette dernière n'entraîne pas non plus d'escalade de consommation dans des conditions d'accès similaires (De La Garza et al., 2007; Do and Schenk, 2013; Schenk, 2009; Schenk et al., 2003). Ceci reflète peut-être aussi

l'affinité plus importante de la MDMA pour les transporteurs de la sérotonine par rapport à ceux de la dopamine.

#### 4.2.3.2.3. Méphédronne

La méphédronne est décrite par ses utilisateurs comme étant plus empathogène (augmentation de la sociabilité) que les autres cathinones et en ce sens plus proche de la MDMA (Carhart-Harris et al., 2011). Mais contrairement à cette dernière, la méphédronne est consommée de façon répétée au cours de session selon une administration de type « binge » (Schifano et al., 2011), la rapprochant ainsi du profil de la cocaïne (Carhart-Harris et al., 2011). Cette fréquence d'administration répétée joue un rôle majeur dans l'installation de la dépendance.

La méphédronne (0,24 mg / kg par perfusion) est facilement auto-administrée par les rats de laboratoire lors de séances de 4 heures par jour sur une durée de 8 jours. Dans les mêmes conditions expérimentales, la méthamphétamine est également auto-administrée par les animaux. En revanche, cette dernière n'a pas provoqué l'augmentation du nombre de pressions de levier contrairement à la méphédronne (Hadlock et al., 2011). Cependant, les conditions expérimentales de cette étude sont susceptibles d'avoir biaisé les résultats. En effet, les séances de 4 heures se déroulent à 29°C, conditions de température dans lesquelles il a été montré que l'auto administration de méthamphétamine chez le rat est augmentée (Cornish et al., 2008; Kitamura et al., 2006). D'autre part, les mêmes doses de méphédronne et de méthamphétamine sont administrées. Les différences observées pourraient donc être dues à l'effet moins puissant de la méphédronne par rapport à la méthamphétamine (Simmler et al., 2013).

Dans des conditions expérimentales d'auto administration plus traditionnelles, une dose de 0,5 mg/kg de méphédronne induit une auto administration équivalente à celle induite par une dose de 0,05 mg/kg de méthamphétamine (Aarde et al., 2013b), ce qui concorde avec les différences neurochimiques observées dans une autre étude (Baumann et al., 2012).

Dans d'autres conditions expérimentales, lors de séances quotidiennes de 2 heures sur une période d'acquisition de 10 jours, des rats mâles Sprague-Dawley ont été entraînés à « piquer du nez » pour recevoir une dose intraveineuse de méphédronne ou de son comparateur la méthamphétamine. Les dose-réponses ont ensuite été établies selon des ratio fixe et progressif (FR et PR) sur trois semaines d'essais. Les cerveaux ont été analysés *ex vivo* pour mesurer les niveaux de sérotonine striatale (5-HT), de dopamine et ses métabolites. L'autoradiographie a évalué les changements de densité de la sérotonine et de son transporteur (SERT), du transporteur de la dopamine (DAT) ainsi que le marqueur d'inflammation TSPO. Les résultats ont montré que la méphédronne est facilement auto-administrée par voie intraveineuse. Avec FR1, une dose de 0,1 mg/kg de méphédronne induit une auto-administration équivalente à celle induite par une dose de 0,01 mg/kg de méthamphétamine. En mode PR, les points de rupture sont de 1 mg/kg par perfusion pour la méphédronne contre 0,3 mg/kg par perfusion pour la méthamphétamine. La consommation maximale de méphédronne est de 31,3 mg/kg/j contre 4 mg/kg/j pour la méthamphétamine. Enfin, durant les 3 derniers jours de la phase d'acquisition, la méphédronne a induit en moyenne 57,6 réponses contre 15,7 pour la méthamphétamine. A titre comparatif, lors de session de 2 heures la cocaïne dosée à 0.5 mg/kg/infusion a induit 40 réponses après 6 jours d'acquisition (Zahm et al., 2010). A plus haut dosage, 1 mg/kg/infusion, la cocaïne a induit en moyenne 28,5 réponses (Kantak et al., 2000). En résumé, la méphédronne a engendré des niveaux élevés d'auto-administration, dépassant ceux précédemment rapportés avec la cocaïne et la méthamphétamine (Motbey et al., 2013). Cette observation reste toutefois à nuancer car les modèles dans lesquels l'animal doit insérer son museau dans un orifice pour obtenir une récompense peuvent engendrer un nombre de réponse plus important que les

modèles à « pression levier » (Clemens et al., 2010). A noter, le nombre de réponses provoqué par la méthamphétamine rejoint celui provoqué par la méphédrone lors de la phase PR.

### 4.2.3.3. Interprétation

De manière intéressante, contrairement à la méthamphétamine, l'auto-administration de méphédrone a diminué les concentrations du principal métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) dans le striatum (Motbey et al., 2013). Il a par ailleurs été montré que les neurones sérotoninergiques inhibent les neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique (Rothman and Baumann, 2006; Rothman et al., 2008) par l'intermédiaire du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> (Higgins and Fletcher, 2003). Comment peut-on alors expliquer l'intense auto-administration induite par la méphédrone ? La méphédrone et la MDMA augmentent préférentiellement la sérotonine comparativement à la dopamine (Baumann et al., 2012; Kehr et al., 2011). Cependant, l'augmentation de la sérotonine induite par la MDMA (en fait le ratio sérotonine/dopamine) est 2 fois plus importante que celle induite par la méphédrone. Cette dernière induit plutôt une augmentation du niveau de dopamine comparable à celle classiquement induite par l'amphétamine (Kehr et al., 2011). Une hypothèse serait alors que la dopamine l'emporte sur la sérotonine ou que la montée rapide des taux de sérotonine ne peut pas faire face à la montée plus soutenue et surtout plus persistante des taux de dopamine (Motbey et al., 2012).

Compte tenu de la capacité de libération de DA de la méphédrone, le fait qu'elle pénètre facilement la barre hémato-encéphalique, qu'elle est facilement auto-administrée par les rats, et que les effets renforçateurs des psychostimulants sont associés à des augmentations des niveaux de DA dans le cerveau (Volkow et al., 1999), il est raisonnable de spéculer que la méphédrone peut avoir une responsabilité importante en matière d'abus.

## 4.2.4. Préférence de place conditionnée

### 4.2.4.1. Méthode

Comme pour le modèle d'auto-administration, ce test va permettre de mesurer la valeur hédonique de la molécule à tester même si on ne peut pas parler de modèle d'addiction *stricto sensu*. Dans ce modèle, l'animal va être placé dans deux environnements distincts de par leurs couleurs, la texture du sol ou même par différentes odeurs. Dans un premier temps, l'animal est libre d'explorer les deux environnements comme bon lui semble. Lors de la deuxième phase du test, l'animal n'a accès qu'à un seul compartiment à la fois. Il reste confiné une journée dans l'environnement A où on lui administre la molécule à tester. Dans l'environnement B on lui administre une solution saline. En alternance, l'opération est répétée plusieurs jours. L'animal apprend alors à associer un environnement à l'administration d'une substance et surtout à ces effets. Lors de la troisième phase, l'animal est à nouveau libre d'explorer les deux compartiments mais sans recevoir d'injection (Figure 23). On mesure alors le temps passé dans chacun des compartiments. Le score CPP (« conditioned place preference ») est calculé en fonction du temps passé dans le compartiment A, apparié avec la drogue, moins le temps passé dans le compartiment B, apparié avec la solution saline le jour du test. Si l'animal passe plus de temps dans le compartiment A, on pourra conclure quant aux propriétés renforçantes de la molécule testée.

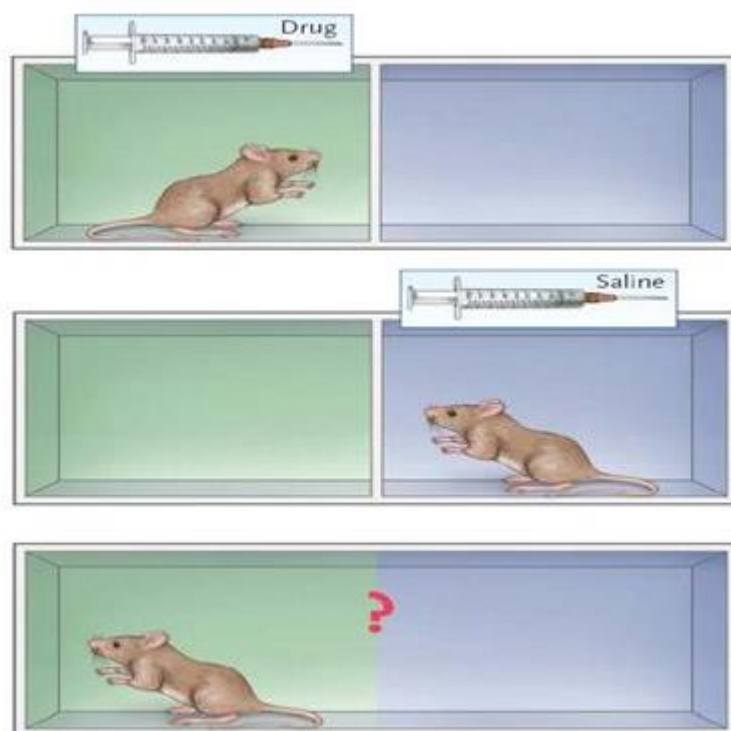


Figure 23: Schéma simplifié du test de préférence de place conditionnée.

#### 4.2.4.2. Résultats : préférence de place conditionnée induite par les cathinones

##### 4.2.4.2.1. La MDPV

La MDPV a entraîné une préférence de place conditionnée dans plusieurs études (Atehortua-Martinez et al., 2019; Karlsson et al., 2014; King et al., 2015). La plus récente d'entre elles montre des résultats en accord avec l'étude d'auto administration de la MDPV développée en 4.3.2.1 (Watterson et al., 2014).

D'autre part, une administration directement dans le noyau accumbens d'un antagoniste des récepteurs de la dopamine au niveau des récepteurs D1 (SCH23390) abolit la préférence de place conditionnée induite par la MDPV, démontrant ainsi le rôle majeur joué par ce récepteur

##### 4.2.4.2.2. La méphédronne

La méphédronne a provoqué une préférence de place conditionnée à la dose de 100  $\mu\text{M}$  chez les planaires (Ramos et al., 2012) et à la dose de 30 mg/kg injectée par voie intrapéritonéale chez les rats et chez les souris (Figure 24). En revanche, les doses de 3 et 10 mg/kg n'ont pas provoqué de préférence de place conditionnée significative (Lisek et al., 2012) comparativement à d'autres drogues psychostimulantes comme cocaïne, amphetamine, methamphetamine et MDMA capables d'induire cette préférence à faibles doses (Diller et al., 2007; Marona-Lewicka et al., 1996; Sanchis-Segura and Spanagel, 2006).

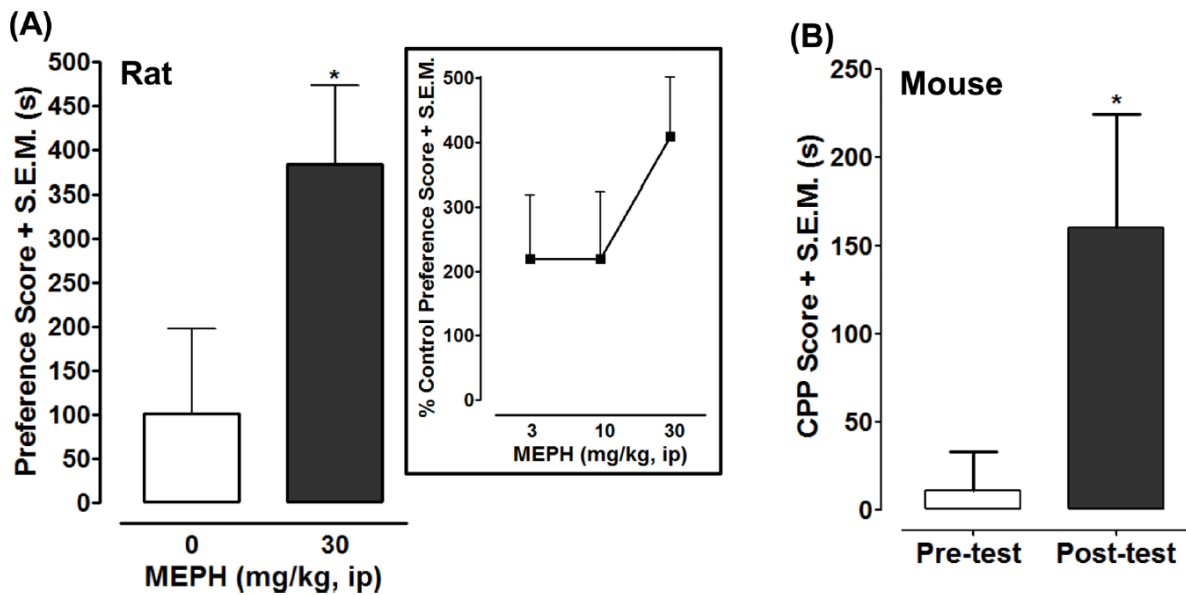


Figure 24: Test de préférence de place conditionnée induite par la méphédronne (Lisek et al., 2012).

#### 4.2.4.2.3. La methylethcathinone (4-MEC)

La methylethcathinone (4-MEC) a été comparée à la méthamphétamine. Les drogues ont été injectées par voie intrapéritonéale aux doses de 1, 3, et 10 mg/kg pour la 4-MEC et 1 mg/kg pour la méthamphétamine. Aux jours 2, 4, 6 et 8, les rats ont reçu une solution saline. Après chaque injection, les rats ont été immédiatement confinés dans le compartiment apparié à la solution saline pendant 45 minutes. Aux jours 9 et 24, les rats ont été placés dans le compartiment central sans recevoir aucune injection et ont été autorisés à explorer entièrement et librement l'appareil pendant 15 minutes. Les résultats montrent un score CPP significatif et similaire pour les doses de 10 mg/kg de 4-MEC et 1 mg/kg de méthamphétamine (Figure 25) (Xu et al., 2015).

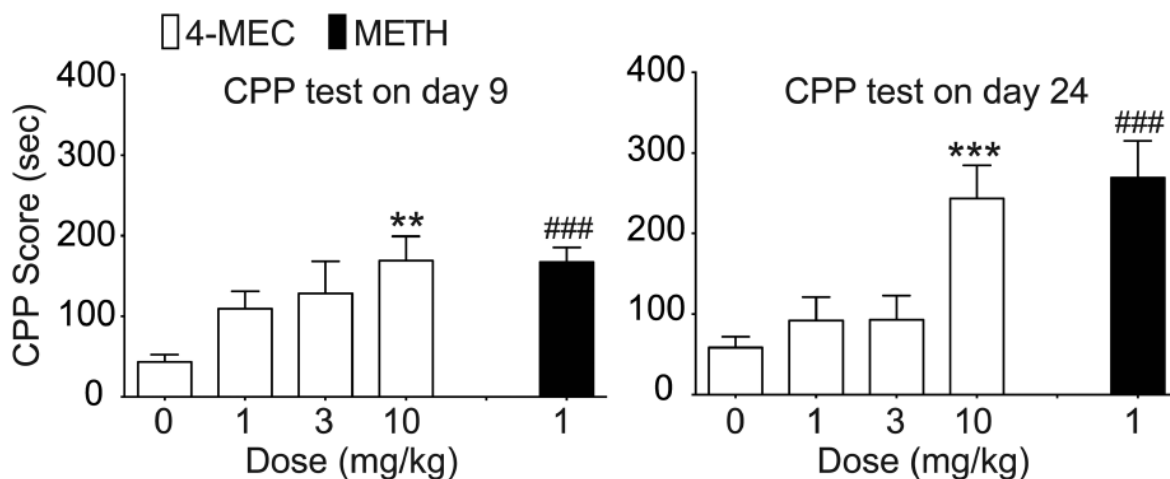


Figure 25: Test de préférence de place conditionnée induite par la 4-MEC comparativement à la méthamphétamine (Xu et al., 2015)

#### 4.2.5. Conclusion



Les résultats des différents modèles prédictifs précliniques sont tous suggestifs d'un potentiel d'abus des cathinones au moins similaires aux autres drogues d'abus connues. Cependant, il existe des profils de cathinone différents et donc des potentiels d'abus différents.

Les effets renforçant des drogues jouent certainement un rôle important dans l'acquisition et le maintien du processus de dépendance mais il apparaît évident que d'autres facteurs interviennent. Une attention plus portée sur les facteurs de vulnérabilité à la dépendance et l'utilisation de modèles reproduisant plus fidèlement les caractéristiques de la toxicomanie chez l'être humain devraient permettre de mieux comprendre la dépendance.

Bien que ces modèles possèdent des limites, ils sont tout de même prédictifs de ce qui peut être retrouvé chez l'humain. Il est toujours prudent d'extrapoler les résultats obtenus chez l'animal avec précaution car des différences inter-espèces existent. Notamment, le passage au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est un paramètre important qui conditionne les effets des substances psychotropes. Parmi ces effets, le potentiel d'abus est particulièrement déterminant pour déterminer la capacité des individus à consommer de façon graduelle et répétée à court comme à long terme engendrant ainsi une toxicité double, à la fois aigue et chronique.

## **5. TOXICOLOGIE**

### **5.1. Toxicité aigue**

#### **5.1.1. Symptomatologie**

Certaines études ont évalué les effets des cathinones de synthèse chez les humains. Spiller et al. (2011) ont rétrospectivement étudié 236 utilisateurs de " sels de bain " entre janvier 2010 et février 2011 et ont constaté que les effets cliniques étaient principalement neurologiques et cardiovasculaires. Au total, 55% d'entre eux ont été considérés comme d'une gravité modérée et seulement 3% comme d'une gravité majeure. Ils ont enregistré 1 décès associé à la consommation de ces molécules. En outre, 21% des patients devaient être admis dans une unité de soins intensifs. Les auteurs ont signalé des effets cliniques compatibles avec un toxidrome sympathomimétique (décrit en 5.1.2), mais ils ont remarqué des pourcentages plus élevés de comportements violents et agressifs, d'hallucinations et de paranoïa. Ils notent également qu'une incidence élevée de ces changements neurologiques et psychiatriques s'est produite dans une population qui a connu une expérience de l'abus de stimulants illicites comme la cocaïne et la méthamphétamine (Spiller et al., 2011).

De la même manière, une autre étude a décrit 35 personnes qui ont ingéré, inhalé ou injecté des « sels de bain » et ont constaté que les signes et symptômes de toxicité les plus fréquents étaient l'agitation (66%), la tachycardie (63%) et les hallucinations (40%). Dans ce contexte, 91% des patients avaient des troubles neurologiques, 77% cardiaques et 49% psychologiques. En outre, 1 autre mort a été enregistré. Il est important de noter que 69% des patients avaient déclaré des antécédents d'abus de drogues et la majorité des utilisateurs (63%) avaient injecté la molécule. Cependant, aucune relation n'a été trouvée entre la voie d'administration et la gravité des symptômes dans cette étude (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2011). Malgré cela, Winstock et al ont constaté que les palpitations ont été signalées de manière significativement plus fréquente par les patients prenant de la méphédronne par voie intranasale comparativement aux autres voies d'administration (Winstock et al., 2011).

Le MDPV et la méphédronne ont été directement impliqués dans un certain nombre de décès rapportés dans la littérature médicale (Lusthof et al., 2011; Maskell et al., 2011; Murray et al.,

2012). Dans un cas impliquant la MDPV (Murray et al., 2012), la cause du décès était compatible avec un syndrome de delirium, une condition associée à une surdose de stimulant et attribuable à une transmission dopaminergique excessive (Mash et al., 2009; Ruttenber et al., 1997). Les symptômes du délirium comprennent l'agitation, le délire, l'acidose, l'hyperthermie prolongée (Kasick et al., 2012; Lusthof et al., 2011). Un cas unique d'un patient présentant une lésion rénale aiguë récurrente associée à une intoxication répétée par des «sels de bain» a été rapporté (Adebamiro and Perazella, 2012).

Les autres signes et symptômes qui peuvent apparaître après la prise de ces substances sont nombreux et variés. On peut citer douleur thoracique, modifications du segment ST, palpitations, myocardite, anxiété, confusion, somnolence, maux de tête, hyporéflexie, myoclonies, dystonie, paresthésies, vertiges, tremblements, parkinsonisme, dépression, attaques de panique, changements à long terme de la cognition et de la stabilité émotionnelle, tachypnée, essoufflement, éruption cutanée, diaphorèse, mydriase, rhabdomyolyse, douleurs abdominales, nausées et vomissements, insuffisance hépatique et lésions rénales.

### **5.1.2. Le toxidrome sympathomimétique**

Lors de la consommation d'amphétamines, il a été décrit un toxidrome sympathomimétique spécifique. Ce dernier affecte le système respiratoire et se manifeste par des symptômes tels que tachypnée et essoufflement. Le système cardiovasculaire est également touché avec la survenue de tachycardie et d'hypertension. Enfin, le système nerveux central est le plus affecté entraînant un large éventail de symptômes allant de l'agitation aux tremblements en passant par l'hyporéflexie, la paranoïa, les hallucinations, la désinhibition, les convulsions et le coma. D'autres symptômes comme diaphorèse, hyperthermie et mydriase peuvent également survenir (Greene et al., 2008).

### **5.1.3. Syndrome sérotoninergique**

Le syndrome sérotoninergique est une complication potentiellement létale résultant d'un excès de sérotonine centrale et périphérique. Il s'agit d'une conséquence pharmacologique prédictible pouvant survenir à la suite d'un surdosage, d'une interaction médicamenteuse ou plus rarement d'un traitement à doses recommandées (Jurek et al., 2018). De nombreuses substances sont impliquées dans la survenue d'un syndrome sérotoninergique. Ces substances peuvent être des médicaments tels que certains analgésiques comme la mépéridine ou le tramadol et la plupart des antidépresseurs, mais également des drogues de synthèse (Liechti, 2015) telles que l'ecstasy et la méthamphétamine (Boyer and Shannon, 2005). La MDPV (Mugele et al., 2012) et ses analogues structurels comme la MDMA (Parrott, 2002) et la méphédronne (Luethi et al., 2018; Wood et al., 2010) ont été spécifiquement incriminées dans plusieurs rapports de cas associés au syndrome sérotoninergique. Ce qui est cohérent avec la pharmacodynamie de ces substances vue plus haut : libération et inhibition de la recapture de monoamines comme la sérotonine.

Le diagnostic du syndrome sérotoninergique repose sur un examen clinique du patient. Les symptômes cliniques sont peu spécifiques et peuvent donc passer inaperçus, ou être confondus avec un grand nombre de diagnostics différentiels. Le diagnostic s'établit grâce aux critères du Hunter (Dunkley et al., 2003):

Si le patient a ingéré un agent sérotoninergique et rencontre l'un des symptômes suivants :

- Clonus spontané,
- Clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse,

- Tremblements et hyperréflexie
- Rigidité musculaire, hyperthermie (>38°C), et clonus oculaire ou inductible.

De plus si agitation, tachycardie, hypertension, hyperthermie, hypotension, rigidité des extrémités, hyperréflexie et clonus inductible sont atténués par les agonistes de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et par la cyproheptadine, le diagnostic de syndrome sérotoninergique est posé.

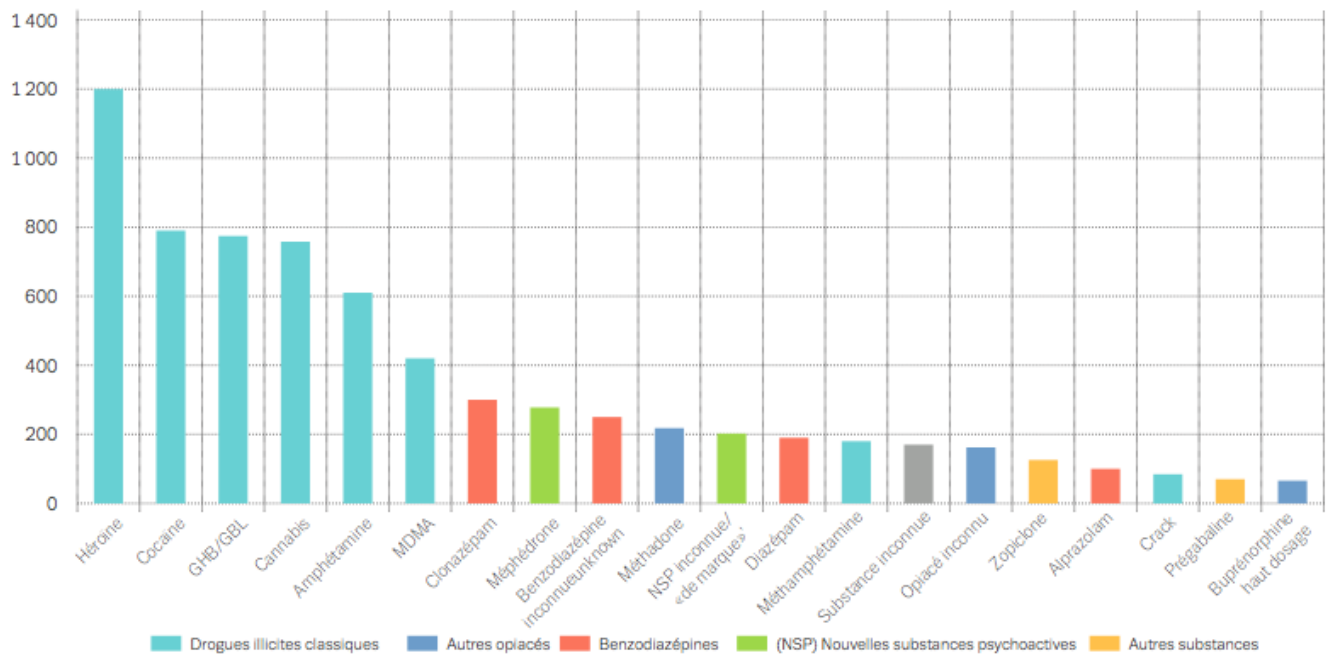
### **5.1.4. Situation aggravante**

Les résultats précliniques (vus au chapitre 3.1.2.2.3. Impact sur la thermorégulation) suggèrent que les effets indésirables des « sels de bain » pourraient être exacerbés dans des conditions particulières telles que des températures chaudes ou/et des environnements surpeuplés, tels que ceux typiquement retrouvés dans les « rave party » où ces drogues sont parfois ingérées.

Les substrats des transporteurs sérotoninergiques comme la MDMA peuvent produire des déficits durables en sérotonine dans les neurones sérotoninergiques du cerveau (Baumann et al., 2007; Fleckenstein et al., 2007). Ainsi la méphédrone et la méthylone pourraient avoir des actions similaires. L'administration de type « binge » de l'une ou l'autre de ces drogues à des rats isolés dans un logement (3 ou 10 mg / kg, sc, 3 doses) n'a pas d'effets durables sur les monoamines des tissus cérébraux (Baumann et al., 2012) tandis que l'administration de doses plus élevées de méphédrone à des rats hébergés en groupe (10 ou 25 mg / kg, sc, 4 doses) produit un appauvrissement persistant de la sérotonine cérébrale (Hadlock et al., 2011).

### **5.2. Prise en charge des intoxications**

Les patients qui bénéficient d'une consultation médicale après une intoxication par les « sels de bain » peuvent montrer de l'agitation, un comportement agressif, une psychose, une tachycardie et une hyperthermie (Borek and Holstege, 2012; Kyle et al., 2011; Prosser and Nelson, 2012; Spiller et al., 2011). Les professionnels de santé devraient être conscients que les patients présentant cette symptomatologie peuvent avoir ingéré des « sels de bain ». Étant donné que les cathinones synthétiques ne sont pas détectées par des analyses toxicologiques de routine, la preuve définitive de l'exposition aux « sels de bain » est souvent difficile à confirmer. Malgré cela, la méphédrone se classe en 8<sup>ème</sup> position des drogues les plus consommées (et donc détectées) dans le cadre de passages aux urgences dans des hôpitaux sentinelles en 2015 (Figure 26).



**Figure 26 : Les vingt drogues les plus consommées dans le cadre de passages aux urgences dans des hôpitaux sentinelles en 2015 (EMCDDA, Rapport européen sur les drogues, 2017).**

En raison de la grande diversité de signes et symptômes, il est recommandé de faire un bilan diagnostique complet lorsqu'un patient est admis dans un service d'urgence. Ce bilan comprend la mesure de la glycémie, des tests de la fonction hépatique et rénale (transaminases ALT / AST, GGT, phosphatase alcaline, bilirubine totale et non liée, créatinine et urée), les marqueurs biochimiques des lésions musculaires (créatine kinase), les électrolytes (sodium et potassium), les études de coagulation (temps de thromboplastie partiel activé, temps de prothrombine, numération plaquettaire, D-dimère), les marqueurs cardiaques (troponines et créatine kinase) l'osmolalité sérique si une hyponatrémie a été constatée et la myoglobine (dans l'urine) s'il existe des signes de rhabdomyolyse.

Le traitement est principalement symptomatique, avec des benzodiazépines comme le lorazépam pour calmer l'agitation et la stimulation sympathique excessive. Un refroidissement intense permet de lutter contre l'hyperthermie sévère (Ross et al., 2011; Spiller et al., 2011). Dans certains cas, la rispéridone a été utilisée efficacement pour gérer les comportements psychotiques. Dans un seul cas, l'administration de succinyl-choline a été rapportée en plus du midazolam pour calmer le patient (Antonowicz et al., 2011; Borek and Holstege, 2012; Kasick et al., 2012; Penders et al., 2012).

## 2EME PARTIE :

# Caractérisation PK/PD de la MDPV et de la méphedrone seules ou en association chez le rat

Ce travail a donné lieu à une publication internationale :

Benturquia N, Chevillard L, Poiré C, Roussel O, Cohier C, Declèves X, Laplanche JL, Etheve-Quelquejeu M, Chen H, Mégarbane B. Is the 3,4-methylenedioxypropylamphetamine /mephedrone combination responsible for enhanced stimulant effects? A rat study with investigation of the effect/concentration relationships. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Jul 3. doi:10.1007/s00213-018-4962-0. PubMed PMID: 29971461.

# 1. INTRODUCTION

La méphédrone et la MDPV sont les 2 constituants majeurs les plus fréquemment retrouvés dans les mélanges appelés « sels de bain » (Alvarez et al., 2017; Spiller et al., 2011). La MDPV est la substance la plus retrouvée dans les prélèvements urinaires et sanguins des utilisateurs de cathinones aux Etats-Unis (Baumann et al., 2013) tandis que la méphédrone est plutôt associée aux admissions dans les services d'urgence en Europe (Dines et al., 2015). La revue des données de la bibliographie nous a permis d'avoir une vision globale sur les propriétés de ces deux molécules et on peut alors tenter de théoriser l'intérêt de leur association. Nous avons vu que la méphédrone apparaît plus proche du MDMA avec une activité sérotoninergique-like prédominante et donc des effets empathogènes, moins stimulants et moins addictifs. En revanche, la MDPV apparaît plus proche du méthylphénidate (voire de la cocaïne), avec une activité dopaminergique-like prédominante et donc des effets essentiellement stimulants et addictifs (Rickli et al., 2015). On pourrait donc penser que ces molécules sont associées par les utilisateurs car l'une, la méphédrone, apporte les effets empathogènes et l'autre, la MDPV, apporte les effets stimulants. Une association en théorie renforcée par des données précliniques montrant que la méphédrone, grâce à son activité sérotoninergique-like, réduirait l'anxiété et la dépression liée au syndrome de sevrage chez les rats abstinents de MDPV (Philogene-Khalid et al., 2017).

Il n'existe aucune étude *in vivo* testant les effets de l'association de ces deux cathinones. A l'inverse, plusieurs études ont été publiées sur les effets comportementaux de chacune de ces deux cathinones administrées séparément, avec des effets similaires sur la locomotion : doses efficaces 50% (ED50) voisines [soit  $1,38 \pm 1,22$  mg/kg pour la MDPV et  $1,26 \pm 0,08$  mg/kg pour la méphédrone] (Gatch et al., 2013) et une relation effet/dose plutôt bi-phasique (plus constamment retrouvée avec la MDPV que la méphédrone), attribuée à l'apparition de stéréotypies et de mouvements anormaux plus marqués avec la MDPV (Aarde et al., 2013a; Huang et al., 2012). La MDPV avait d'ailleurs été présumée au moins 30 fois plus puissante que la méphédrone (Simmler and Liechti, 2017; Simmler et al., 2013). De façon intéressante, l'équipe UMRS1144 avait également retrouvé de façon préliminaire qu'une dose unique de MDPV (3, 10 et 30 mg/kg) administrée en intrapéritonéal induisait une hyperactivité locomotrice chez le rat ; mais cette hyperactivité diminuait avec l'augmentation de la dose de MDPV, atteignant un pic d'activité pour 3 mg/kg, et ce en raison de stéréotypies invalidantes pour le rat [données non publiées]. A l'inverse, les effets de la méphédrone n'avaient pas été analysés dans le laboratoire.

Il est clair que les usagers de cathinones rapportent un usage prédominant de ces drogues par voie orale (environ 85% des cas), avec des effets observés entre 15 et 45 minutes après la prise (Gunderson et al., 2013). Or il n'existe à ce jour qu'une seule étude expérimentale de leurs effets *in vivo* après administration par gavage chez le rat (Martínez-Clemente et al., 2012), la totalité des études expérimentales utilisant une administration par voie parentérale (intrapéritonéale (IP), sous-cutanée (sc) ou intraveineuse (iv)).

L'objectif était d'étudier les effets pharmacodynamique et pharmacocinétique de l'administration intragastrique de MDPV et de méphédrone seule ou en association. Pour réaliser cet objectif, il a fallu tout d'abord commencer par la synthèse de la méphédrone et de la MDPV, d'une part car elles sont non abordables à l'achat du fait de leurs prix de revient très élevés et d'autre part pour s'assurer de travailler avec un produit chimiquement pur. Ensuite, nous avons cherché à modéliser les relations PK/PD de leurs associations en mesurant l'activité locomotrice dans un premier temps (PD) et leur pharmacocinétique dans un 2<sup>ème</sup> temps (PK).

## 2. MATERIEL ET METHODES

### 2.1. Synthèse organique

Les réactifs utilisés ont été achetés chez Sigma-Aldrich, Acros ou Alfa Aesar et ont été utilisés sans purification préalable. Les solvants provenaient de chez Carlo Erba-SDS ou Sigma-Aldrich.

L'avancement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques de silice de 0,25 mm d'épaisseur 60F-254 (SDS), qui sont visualisées par plusieurs techniques : rayonnement UV à 254 nm ou révélation à la ninhydrine. Les purifications par chromatographie sur colonne à pression atmosphérique ont été effectuées sur gel de silice 60 A.C.C. (SDS) de granulométrie moyenne comprise entre 40-60 microns.

Tous les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur un appareil Brüker AC-250 (1H: 250 MHz) et ont été pris dans le DMSO-d<sub>6</sub> ou le CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub> (référence 1H: 2.5 ppm). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont rapportés en ppm et les constantes de couplage (J) en Hertz. Les abréviations utilisées en RMN pour caractériser les signaux sont les suivantes : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), singulet large (sl), et multiplet (m ou système non analysable).

#### 2.1.1. Présentation de la synthèse de chlorhydrate de MDPV

Cette synthèse consiste tout d'abord en une acylation de Friedel-Craft, le benzodioxole réagit avec le chlorure de pentanoyl par substitution électrophile aromatique (Figure 27). La réaction est catalysée par un acide de Lewis, le tétrachlorure d'étain (SnCl<sub>4</sub>) pour permettre la formation d'un ion acylium : cet ion acylium est électrophile et va donc se substituer à un atome d'hydrogène sur le cycle aromatique, créant un intermédiaire réactionnel qui est un ion arénium appelé complexe de Wheland. Grâce à l'électronégativité de l'oxygène par rapport au carbone, le groupement carbonyle possède un effet inductif attracteur et, de ce fait, il désactive le noyau aromatique de telle manière que ce dernier ne pourra être polysubstitué.

La seconde étape de la réaction est une bromation en milieu acide. La température doit être maintenue à < 35°C. La présence d'acide acétique (CH<sub>3</sub>COOH) dans le milieu déplace l'équilibre de la fonction céto-énolique vers la formation de l'énol. Ce dernier réagit avec le dibrome (Br<sub>2</sub>) pour former le produit bromé.

Enfin, la troisième étape est la substitution nucléophile du groupement bromé par la pyrrolidine d'après le mécanisme décrit par Kalendra et al (Kalendra and Sickles, 2003).

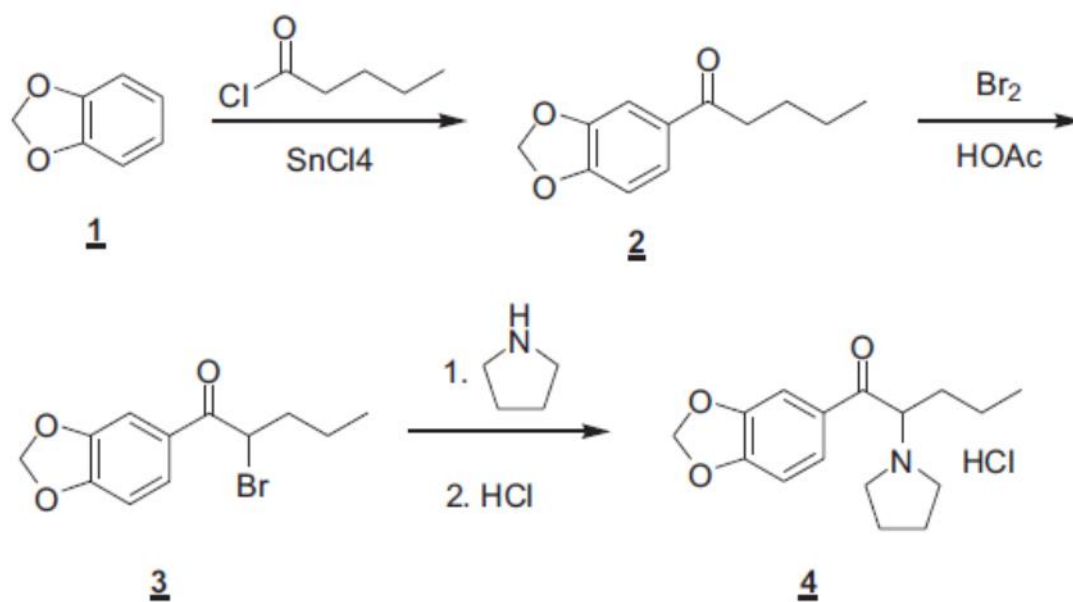


Figure 27 : Synthèse du chlorhydrate de méthylendioxypropylvalérone

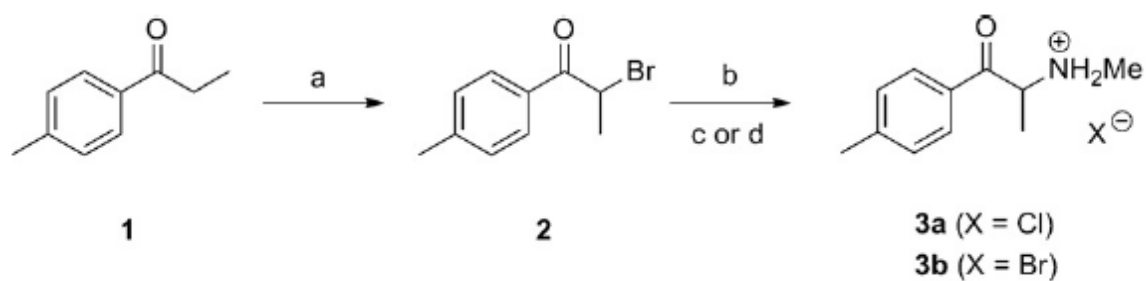


Figure 28 : Synthèse du chlorhydrate de méphédrone



## 2.1.2. Présentation de la synthèse du chlorhydrate de méphédronne

La première étape de la réaction consiste en une bromation sur la 4-méthylpropiophénone en milieu acide (Figure 28). A l'approche des réactifs entre eux, la liaison entre les 2 atomes de brome se polarise, les électrons  $\pi$  de la double liaison peuvent alors attaquer le brome rendu électrophile. La température de réaction doit être maintenue inférieure à 35°C. On obtient la 4-méthyl-2-bromopropiophénone que l'on dissout dans de l'acétonitrile avant d'ajouter la méthylamine. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 à 2 heures. La méthylamine joue à la fois le rôle de nucléophile pour se substituer au brome et de base pour stabiliser le produit formé : la méphédronne.

### 2.1.3. Protocoles expérimentaux

#### 2.1.3.1. Synthèse de 3,4-méthylenedioxypyrovalérone : (1,3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-(1-pyrrolodiny)-1-pentanone

##### - Synthèse de 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-pentan-1-one

Dans un ballon rodé de 250 ml sont ajoutées la solution de benzo[1,3]dioxole (10 g, 81,89 mmol, 1 éq) et la solution du chlorure de pentanoyle (11 ml, 85,6 mmol, 1,04 éq) dans 25 ml de dichlorométhane (DCM). La température est maintenue en dessous de 10°C grâce à un bain d'eau froide. Le tétrachlorure d'étain ( $\text{SnCl}_4$ ) (12 ml, 102 mmol, 1,25 éq) est additionné goutte à goutte pendant 30 minutes. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 15 minutes supplémentaires avant d'être introduit dans un ballon de 150 ml précédemment rempli avec 50 ml d'acide chlorydrique concentré et 70 g de glace.

Dans une ampoule à décanter, la phase organique est récupérée et lavée trois fois avec 100 ml d'eau. Cette phase organique est ensuite séchée à l'aide de sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Enfin le produit de réaction est évaporé à sec par l'évaporateur rotatif. On obtient un produit violet que l'on purifie sur colonne chromatographique. L'éluant est un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (99 :1) dans un premier temps et évolue vers un mélange plus polaire cyclohexane/acétate d'éthyle (95 :5). On obtient 11,78 g du produit.

Masse molaire = 206,24 g/mol

Rendement : 69,7%

Spectre RMN :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) d 7,55 (dd, 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, 1,8 Hz, 1H), 6,83 (d, 8,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 2,87 (t, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 0,94 (t, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) d 198,8, 151,7, 148,3, 132,2, 124,4, 108,1, 108,0, 102,0, 38,3, 27,0, 22,7, 14,1.

- Synthèse de 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-bromo-pentan-1-one

A une solution de 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-pentan-1-one (10,9 g, 52,85 mmol, 1 éq) dans 30 ml d'acide acétique est additionné le dibrome (Br<sub>2</sub>) (2,8 ml, 54,62 mmol, 1,03 eq) au goutte à goutte pendant 30 minutes sous agitation. La réaction étant légèrement exothermique, la température est maintenue inférieure à 35°C grâce un cristalliseur d'eau fraîche pendant 2 heures. La solution obtenue est ensuite lavée par 100 ml d'eau et extraite par trois fois 150 ml de DCM. La phase organique est évaporée à sec et l'ensemble est repris dans 200 ml de DCM avant d'être lavé par deux fois 80 ml d'une solution de bicarbonate de sodium saturé. La phase organique est récupérée et évaporée à sec. On obtient 15,01 g du produit.

Masse molaire = 285,14 g/mol

Rendement : 99,6 %

Spectre RMN : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) d 7,61 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,06 (t, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

- Synthèse d'hydrochlorure de 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-pyrrolidiny)-1-pentanone

A une solution de pyrrolidine (10 ml, 119,8 mmol, 2,27 éq) dans le DCM (50 ml) est additionné le 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-bromo-pentan-1-one (15,01 g, 52,64 mmol, 1 éq) dissout dans du DCM (50 ml) pendant 15 minutes. La réaction est laissée à température ambiante pendant 16 heures. A l'aide d'une ampoule à décanter, le produit de réaction est dissout de du DCM (100 ml) puis lavé par trois fois 100 ml d'eau. La phase organique est récupérée puis séchée par le sulfate de magnésium anhydre avant d'être filtrée et évaporé à sec grâce à l'évaporateur rotatif. Après séchage, on obtient 14,0 g du solide.

L'objectif étant de former le sel, il est préférable d'utiliser de l'HCl/isopropanol car le sel sera moins soluble dans l'isopropanol par rapport à l'éthanol. La solution de HCl/isopropanol (100 ml, 0,1 M) n'étant pas assez concentrée, il a fallu rajouter une solution de HCl/éthanol (38 ml, 1,25 M). Le mélange est filtré sur verre fritté et rincer avec le DCM pour enlever l'excès d'HCl.

On obtient 9 g du de hydrochlorure de 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-pyrrolidiny)-1-pentanone.

Masse molaire = 275,35 g/mol

Rendement: 64,3%

Spectre RMN (Annexe 2): <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) d 10,60 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,18 (s, 2H), 5,48 (q, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,10-1,81 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,78 (t, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) d 195,2, 153,7, 1489,0, 129,9, 126,8, 109,2, 108,5, 67,5, 54,1, 52,6, 32,7, 23,6, 18,2, 14,4.

### 2.1.3.2. Synthèse de méphédronne

#### - Synthèse de ( $\pm$ )-4-méthyl-2-bromopropiophénone

A une solution de 4-méthylpropiophénone (14,8 g, 99,8 mmol, 1 eq) dans 50 ml de DCM sont ajoutées une goutte d'acide bromique et une goutte de Br<sub>2</sub>, puis le Br<sub>2</sub> (5,1 ml, 99,5 mmol, 1 eq) au goutte à goutte pendant 30 minutes. La réaction est laissée sous agitation pendant 1 heure à température ambiante.

Le solvant est évaporé à sec pour obtenir un produit de couleur orangé et d'aspect huileux qui se solidifie après tirage à la pompe membranaire. Enfin, le produit est cristallisé dans l'éther diéthylique pour donner 20,5 g du produit.

Masse molaire = 227,1 g/mol

Rendement: 90,6%

Spectre RMN : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>) 7,95 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 5,32 (q, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,92 (d, 3H).

#### - Synthèse d'hydrochlorure de ( $\pm$ )-4-méthyl-2-méthylaminopropiophénone

A une solution de ( $\pm$ )-4-méthyl-2-bromopropiophénone (5,4 g, 23,8 mmol, 1 eq) dans 25 mL d'acétonitrile sont ajoutés 25 mL de méthylamine (2M dans THF, 50 mmol, 2,1 eq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 à 2 heures.

Après la filtration, le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est dissout dans 5 mL de méthanol et 30 mL d'acétate d'éthyle. On ajoute 13 mL de HCl dans l'éther diéthylique (2M). Il se forme un précipité blanc. Après la filtration, on obtient 4,6 g du produit sous forme de poudre blanche.

Masse molaire = 213,7 g/mol

Rendement: 90,3%

Spectre RMN (Annexe 3) : <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,05-9,5 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 5,12 (q, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,47 (d, 3H).

## 2.2. Animaux

Les animaux étaient des rats Sprague-Dawley (Janvier, France) mâles âgés de 7 à 8 semaines et pesant entre 250 et 350 g au moment de l'expérimentation. Les rats étaient maintenus dans des conditions constantes de températures (20-21°C) et soumis à un cycle lumière/obscurité (12h/12h). Ils disposaient de nourriture ad libitum jusqu'au jour de l'expérimentation. De plus, ils bénéficiaient de 7 jours d'acclimatation à l'animalerie centrale avant expérimentation. À la fin de chaque expérience, les rats étaient mis à morts par injection IP d'une dose létale de pentobarbital sodique.

Toutes les expérimentations ont été conduites dans le respect des règles imposées par la législation européenne (2010/63/EU) et française (décret 2013/118). Tous les efforts ont été faits pour minimiser le nombre d'animaux utilisés et leur souffrance. Cette étude a reçu l'aval du comité d'éthique animal de l'Université Paris-Descartes.

## 2.3. Mesure de l'activité locomotrice

Le labyrinthe « open-field » est une surface plane carrée de 110 cm de côté, délimitée par des murs de 35 cm de haut. Il est entièrement constitué en plexiglas blanc. La surface est divisée en 4 zones carrées de dimensions égales (50x50 cm), délimitées par des parois en plexiglas blanc. L'éclairage est réglé à 10 lux et réparti de manière uniforme sur toute la surface de l'open-field. Afin d'éviter un stress lié au nouvel environnement et éviter un effet d'exploration, les rats sont habitués à l'expérimentateur pendant 1 minute et au labyrinthe pendant 30 minutes avant chaque test. Après injection de la drogue testée, le rat est posé dans le labyrinthe (t0), avec déclenchement du chronomètre. Chaque test dure 4 heures pendant lesquelles le logiciel (Viewpoint) enregistre les déplacements des animaux grâce à une caméra.

## 2.4. Etude pharmacocinétique

Nous avons réalisé une pharmacocinétique sanguine de méphédrone et de MDPV chez le rat avec prélèvements au moyen d'un cathéter jugulaire. La procédure de cathétérisme est décrite ci-dessous.

### 2.4.1. Cathétérisme jugulaire

Avant chaque cathétérisme, les rats étaient anesthésiés par un mélange de xylazine 10 mg/kg et kétamine 70 mg/kg, injectés par voie IP. Ils étaient ensuite placés sur un tapis chauffant pour prévenir le risque d'hypothermie. La profondeur de l'anesthésie était jugée par l'immobilité complète, le coma profond et l'absence de réponse de l'animal à une légère stimulation douloureuse de sa patte. Après anesthésie, un cathéter en silastic de 15 cm de long était placé dans la veine jugulaire. Celui-ci était alors tunnelisé en sous-cutané (SC) et fixé à la nuque. A la fin de la chirurgie, du NaCl 0,9% hépariné (150 µL à 100 UI/mL) était injecté dans le cathéter afin d'éviter la survenue de thromboses et l'obstruction de ce dernier. Le rat opéré était ensuite placé en cage individuelle à l'animalerie pendant 24 heures avant l'étude pour une récupération complète.

## 2.4.2. Pharmacocinétique

Avant de débiter l'étude, les animaux étaient pesés. Après extériorisation du cathéter veineux jugulaire, ils étaient placés dans des boîtes à contention (diamètre interne 6,5 cm, jusqu'à 20 cm de longueur ajustable) (Harvard Apparatus, Inc., Holliston, MA, USA). Le cathéter était alors purgé et sa perméabilité vérifiée à l'aide de NaCl 0,9% hépariné (100 UI/mL). Des échantillons sanguins veineux de 300 µL étaient ensuite collectés dans des tubes contenant au préalable 30 µL d'héparine, à 10 min, 20 min, 30 min, 1h, 1h30, 2h, 3h, 4h, 8h, 24h après administration des drogues par gavage. Après chaque prélèvement, 300 µL de NaCl 0,9% hépariné (100 UI/mL) étaient administrés via le cathéter pour réduire le risque de coagulation et compenser les pertes de volume. Le plasma était alors séparé par centrifugation (microcentrifugeuse VWR, France) à 5000 g pendant 10 min, puis stocké au congélateur à -20°C jusqu'à la date de dosage.

La quantification du MDPV, de ses 2 métabolites principaux M1 (la 3,4-dihydroxypyrovalérone) et M2 (la 4-hydroxy-3-méthoxy-pyrovalérone), de la méphédrone et de son métabolite principal (la 4-méthylcathinone) a été effectuée par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse de haute résolution (LC-MS-HR), en collaboration avec le Dr. Olivier Roussel, de l'Institut de Recherche Criminelle de la Gendarmerie Nationale.

**Une analyse non compartimentale** (WinNonlin v 5.3, Pharsight Corp, CA, US) a été utilisée pour calculer les paramètres pharmacocinétiques après administration intragastrique de MDPV, de méphédrone, et de leur association.

## 2.5. Protocole expérimental

Pour l'étude de l'activité locomotrice, les rats sont randomisés en quatre groupes de traitement (groupes 1 à 4, N= 9/groupe). Pour l'étude pharmacocinétique, les rats sont randomisés en trois groupes de traitement (groupes 2 à 4, N=6 /groupe).

Les solutions administrées par voie intra-gastrique (i.g.) sont les suivantes :

*Groupe 1* : NaCl 0,9% (témoin négatif)

*Groupe 2* : MDPV (issue de la synthèse) administrée à la dose de 3 mg/kg

*Groupe 3* : Méphédrone (issue de la synthèse) administrée à la dose de 30 mg/kg

*Groupe 4* : MDPV à la dose de 3 mg/kg + méphédrone à la dose de 30 mg/kg (mélange équimolaire)

Nous avons choisi les doses de MDPV (3 mg/kg) et de méphédrone (30 mg/kg) pour l'étude de leur co-administration orale chez le rat en se basant sur les résultats de la littérature (Aarde et al., 2013b; Martínez-Clemente et al., 2013) et des effets attendus chez l'homme, compte tenu des doses utilisées par les consommateurs, obtenues à partir des sites spécialisés (<http://erowid.com>, consulté le 20/01/2015), et des facteurs usuels de conversion de doses homme/rat.

## 2.6. Modélisation PK/PD

La relation entre l'activité locomotrice et les concentrations de MDPV ou de méphédrone est décrite selon le modèle sigmoïdal  $E_{max}$  dont l'équation est la suivante :

$$E = E_0 + \frac{(E_{\max} - E_0) \cdot C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma}$$

- $E_{\max}$  représente l'effet locomoteur maximal
- $E_0$  représente l'effet locomoteur de base
- $EC_{50}$  représente la concentration plasmatique efficace médiane soit la concentration associée à la moitié de l'effet maximum.
- $C$  représente la concentration de MDPV ou de méphédronne
- $\gamma$  représente le coefficient de Hill, la pente de la courbe concentration / réponse.

En postulant que la pharmacocinétique de la méphédronne est identique qu'elle soit administrée seule ou en mélange avec la MDPV, un coefficient  $\alpha$  est estimé pour caractériser l'impact de la MDPV sur l'activité locomotrice induite par le mélange en utilisant l'équation suivante :

$$E_{(\text{MDPV}/4\text{-MMC})} = E_{(4\text{-MMC})} \cdot (1 + \alpha)$$

- $\alpha$  définit la contribution apportée par la MDPV à l'activité locomotrice induite par le mélange MDPV / méphédronne.

## 2.7. Etude statistique

Pour toutes les expériences, les animaux ont été randomisés entre les différents groupes de traitement. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  erreur standard à la moyenne (SEM). Pour la comparaison des variables quantitatives entre plusieurs groupes de traitement, nous avons utilisé une analyse de variances (ANOVA) à deux facteurs afin d'étudier les effets des différents traitements et à différents temps, suivie de comparaisons multiples avec correction de Bonferroni. Les paramètres pharmacocinétiques ont été comparés grâce au test U de Mann-Whitney. Un résultat est considéré comme statistiquement significatif lorsque  $p \leq 0,05$ . L'étude statistique a été faite à l'aide du logiciel GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, US).

## 3. RESULTATS

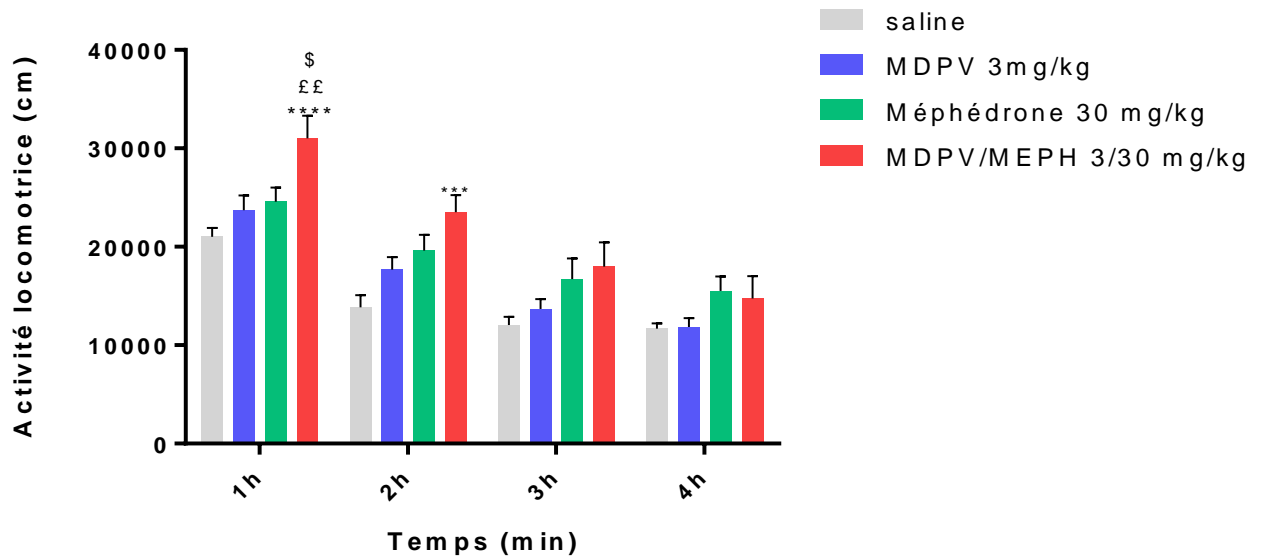
### 3.1. Activité locomotrice

L'activité locomotrice des rats traités par MDPV, méphédronne ou par le mélange MDPV/méphédronne était dépendante du temps (Figure 29 et Figure 30). L'activité était maximale au cours de la 1<sup>ère</sup> heure post-administration pour tous les groupes. Il existait une augmentation significative de l'activité locomotrice en fonction du temps ( $p < 0,0001$ ) et des traitements testés ( $p < 0,001$ ), avec une interaction significative entre ces 2 paramètres ( $p = 0,02$ ).

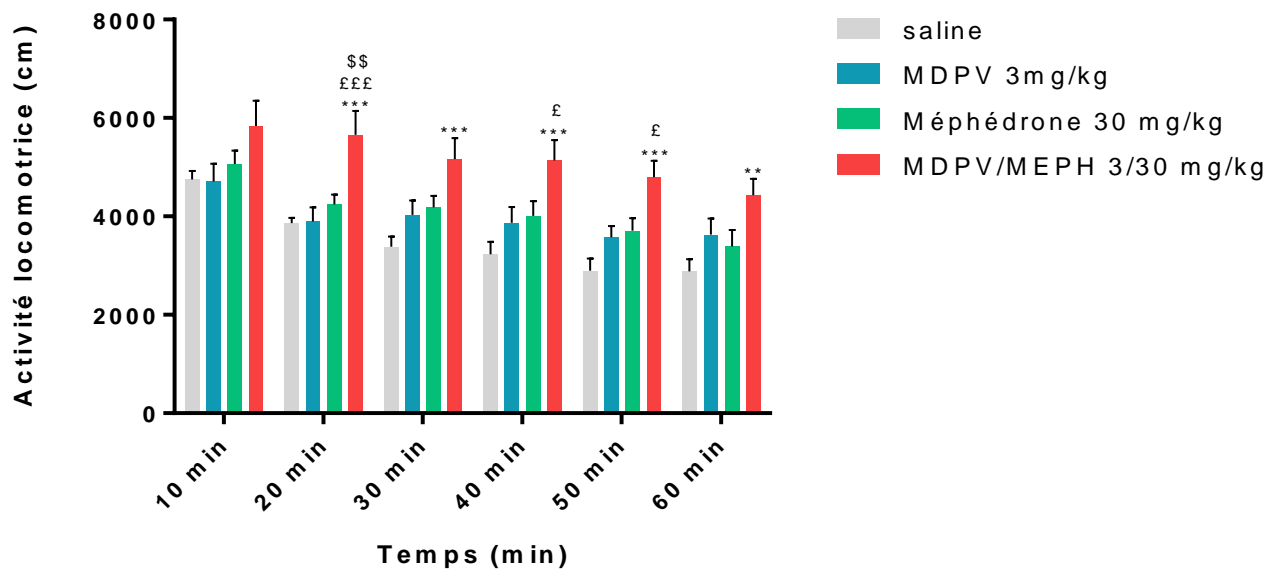
Pour les rats traités par MDPV ou méphédronne seuls, on observait une tendance non significative à l'augmentation de l'activité locomotrice pendant la 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> h, en comparaison aux témoins traités par NaCl 0,9%. En revanche, pour le mélange MDPV/méphédronne, l'augmentation de l'activité locomotrice était significative en comparaison au NaCl 0,9%, dès la 1<sup>ère</sup> heure (31021 $\pm$ 2282 cm versus 21014 $\pm$ 900 cm ;  $p < 0,0001$ ) et à la 2<sup>e</sup> heure post-administration (23531 $\pm$ 171 cm versus 13864 $\pm$ 1223 cm,  $p < 0,001$ ). De plus, cette augmentation était significative par rapport à la MDPV (23709 $\pm$ 1321 cm,  $p < 0,01$ ) et à la méphédronne (24599 $\pm$ 1431 cm,  $p < 0,05$ ), mais uniquement au cours de la première heure post-

administration. A la 3<sup>e</sup> heure, on observait une tendance non significative à l'augmentation de l'activité locomotrice pour les groupes MDPV, méphédronne et mélange MDPV/méphédronne. A la 4<sup>e</sup> heure, l'activité locomotrice du groupe MDPV était similaire à celle du groupe NaCl 0,9%, celles de la méphédronne et du mélange MDPV/méphédronne étant légèrement supérieures mais non significativement différentes.

La Figure 30 représente l'activité locomotrice partielle par intervalle de 10 min au cours de la 1<sup>e</sup> heure. Il existait une augmentation significative de l'activité locomotrice au cours du temps ( $p < 0,0001$ ) et entre les traitements ( $p < 0,001$ ) mais sans interaction significative entre les paramètres temps et traitements testés,  $p = 0,2$ ). Ainsi, pour les groupes MDPV et méphédronne, on n'observait pas de différences significatives d'activité locomotrice par rapport au groupe NaCl 0,9%. Néanmoins, pour le groupe traité par le mélange MDPV/méphédronne, on observait une différence significative d'activité locomotrice par rapport au groupe recevant NaCl 0,9%, entre 10 et 20 min ( $5654 \pm 491$  cm versus  $3862 \pm 107$  cm,  $p < 0,001$ ), 20 et 30 min ( $5166 \pm 426$  cm versus  $3386 \pm 203$  cm,  $p < 0,001$ ) 30 et 40 min ( $5138 \pm 415$  cm versus  $3231 \pm 249$ ,  $p < 0,01$ ) 40 et 50 min ( $4795 \pm 337$  cm versus  $2898 \pm 243$  cm,  $p < 0,01$ ) et 50 et 60 min ( $4430 \pm 433$  cm versus  $3884 \pm 245$  cm,  $p < 0,01$ ).



**Figure 29 : Activité locomotrice totale par heure après administration intra-gastrique de NaCl 0,9%, MDPV 3 mg/kg, méphédronne 30 mg/kg, MDPV/méphédronne (3/30 mg/kg) (n=9); ANOVA à deux facteurs avec correction de Bonferroni, \*comparaison avec le groupe saline; \*\*\*<0,001 ; \*\*\*\*<0,0001 ; £comparaison avec le groupe MDPV, ££<0,01 ; \$comparaison avec le groupe méphédronne, \$<0,05.**



**Figure 30 : Activité locomotrice partielle par intervalle de 10 min au cours de la première heure après administration intra-gastrique de NaCl 0,9%, MDPV 3 mg/kg, méphédronne 30 mg/kg, MDPV/méphédronne (n=9) ; ANOVA à deux facteurs avec correction de Bonferroni, \*comparaison avec le groupe saline; \*\*<0,01 ; \*\*\*<0,001 ; £comparaison avec le groupe MDPV, £££<0,001, £<0,05 ; \$comparaison avec le groupe méphédronne, \$\$<0,01.**

On observait également une différence significative d'activité locomotrice entre le groupe MDPV/méphédronne et le groupe MDPV, entre 10 et 20 min (5654±491 cm versus 3899±282 cm, p<0,001), 30 et 40 min (5138±415 cm versus 3867±323 cm, t= 2,880, p<0,05) et 40 et 50 min (4795±437 cm versus 3575±226 cm, p<0,05). Entre le groupe MDPV/méphédronne et le



groupe méphédronne on observait une différence significative d'activité locomotrice uniquement entre 10 et 20 min ( $5654 \pm 491$  cm versus  $4246 \pm 198$  cm,  $p < 0,01$ ).

## 3.2. Pharmacocinétique

L'évolution des concentrations plasmatiques de MDPV et de méphédronne dans le temps après l'administration intragastrique de chaque molécule, seule ou en combinaison est montrée sur la Figure 31. Les estimations des paramètres pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau de la Figure 32. Les valeurs de  $C_{max}$  ont été atteintes rapidement en 15 min environ puis les concentrations ont diminué jusqu'à devenir indétectables au bout de 24 h (données non présentées).

Le profil pharmacocinétique de la MDPV a été significativement modifié chez les rats recevant la combinaison MDPV / méphédronne en comparaison avec les rats recevant la MDPV seule. On observe une diminution de presque 4 à 5 fois la  $C_{max}$  ( $16 \pm 6$  versus  $62 \pm 14$   $\mu\text{g/L}$ ,  $p < 0,05$ ). Idem pour l'aire sous la courbe :  $ASC_{0 \rightarrow \infty}$  ( $708 \pm 91$  versus  $3316 \pm 682$   $\mu\text{g} / \text{L} / \text{min}$ ,  $p < 0,01$ ). A l'inverse, le volume de distribution (V/F) a augmenté dans les mêmes proportions ( $583 \pm 137$  vs  $116 \pm 43$  L / kg,  $p < 0,05$ ) tout comme la clairance (Cl/F) : ( $4,6 \pm 0,7$  contre  $1,2 \pm 0,4$  L / kg / min,  $p < 0,01$ ). En revanche, le profil pharmacocinétique de la méphédronne n'a pas été modifié chez les rats recevant la combinaison MDPV / méphédronne par rapport aux rats recevant méphédronne seule.

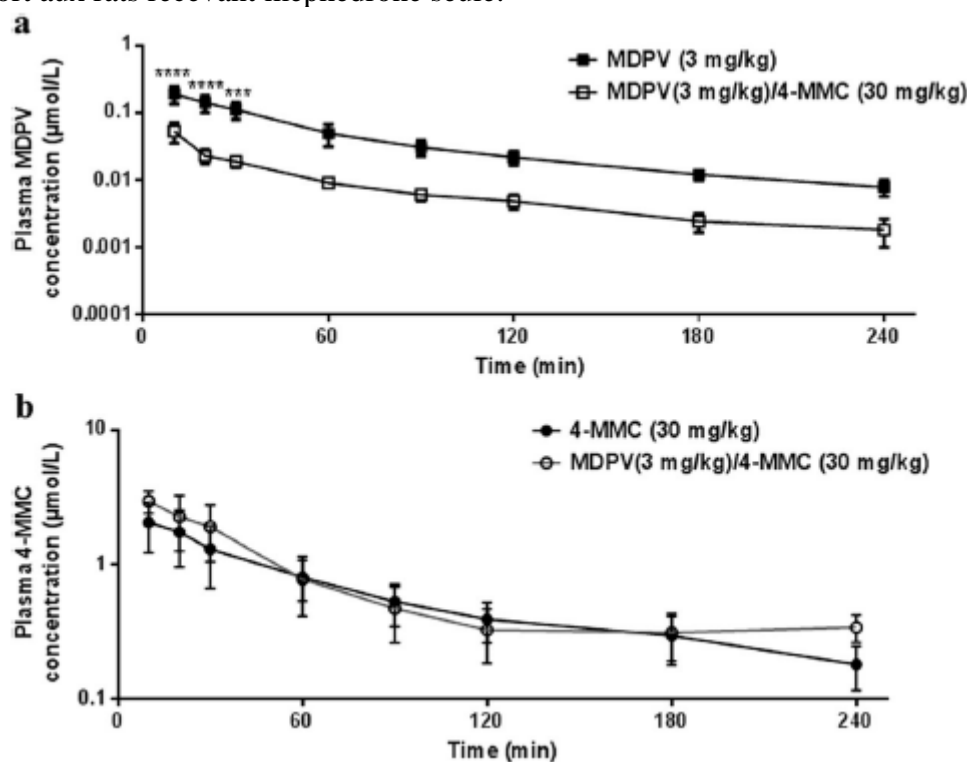


Figure 31: Pharmacocinétique de la MDPV 3 mg/kg, de la méphédronne 30 mg/kg et de leur combinaison après administration intragastrique chez le rat (n=5) (Benturquia et al., 2018)

Parameters (units)	MDPV pharmacokinetics		4-MMC pharmacokinetics	
	MDPV alone	MDPV/4-MMC in combination	4-MMC alone	MDPV/4-MMC in combination
$T_{max}$ (min)	12.0 ± 2.0	14.0 ± 4.0	15.0 ± 5.0	13.3 ± 3.3
$C_{max}$ (µg/L)	62.2 ± 14.2	16.4 ± 5.5*	371.5 ± 142.1	535.5 ± 109.5
$k_{el}$ (/min)	0.012 ± 0.002	0.009 ± 0.002	0.004 ± 0.0004	0.004 ± 0.0003
$T_{1/2}$ (min)	63.3 ± 14.2	84.0 ± 10.5	166.2 ± 15.0	179.1 ± 11.3
$AUC_{last}$ (min·µg/L)	3108 ± 678	602 ± 95**	31,524 ± 11,268	45,472 ± 16,393
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (min·µg/L)	3316 ± 682	708 ± 91**	34,696 ± 11,690	54,642 ± 20,615
% extrapol. AUC	7.8 ± 2.1	16.6 ± 3.3	10.5 ± 1.8	15.4 ± 2.3
$V_z/F$ (L/kg)	115.9 ± 42.7	582.6 ± 136.8*	338.3 ± 152.5	179.6 ± 51.6
$CL_z/F$ (L/kg/min)	1.2 ± 0.4	4.6 ± 0.7**	1.3 ± 0.5	0.7 ± 0.3

Figure 32: Paramètres pharmacocinétiques de la MDPV 3 mg/kg, de la méphédronne 30 mg/kg et de leur combinaison après administration intragastrique chez le rat (n=5) (Benturquia et al., 2018)

### 3.3. Modélisation PK/PD

Les relations entre les effets sur l'activité locomotrice et les concentrations plasmatiques chez les rats traités avec la MDPV seule et avec la méphédronne seule sont modélisées sur les figures 33a et 33b respectivement. Il y a un effet direct entre l'activité locomotrice et les concentrations plasmatiques. Le modèle sigmoïdal Emax s'est révélé adapté aux données observées. Les paramètres du modèle sont présentés sur la Figure 34. Bien que l'effet maximal sur l'activité locomotrice soit plus grand avec la méphédronne par rapport à la MDPV [ $E_{max}$ , 5156 (19,4%) contre 4354 (6,0%)], la MDPV semble être nettement plus puissante [ $CE_{50}$ , 0,7 (11,4%) contre 0,043 (18,9%)  $\mu\text{mol/L}$ ]. Le facteur  $\alpha$  représentant la contribution de la MDPV à la modification des relations entre l'activité locomotrice et les concentrations plasmatiques de la méphédronne est de 0,3 (27,3%) lors de l'administration de la combinaison MDPV / méphédronne (Figure 34). De manière intéressante, les effets sur l'activité locomotrice sont retardés par rapport aux concentrations de chaque drogue lors de l'administration de la combinaison MDPV / méphédronne.

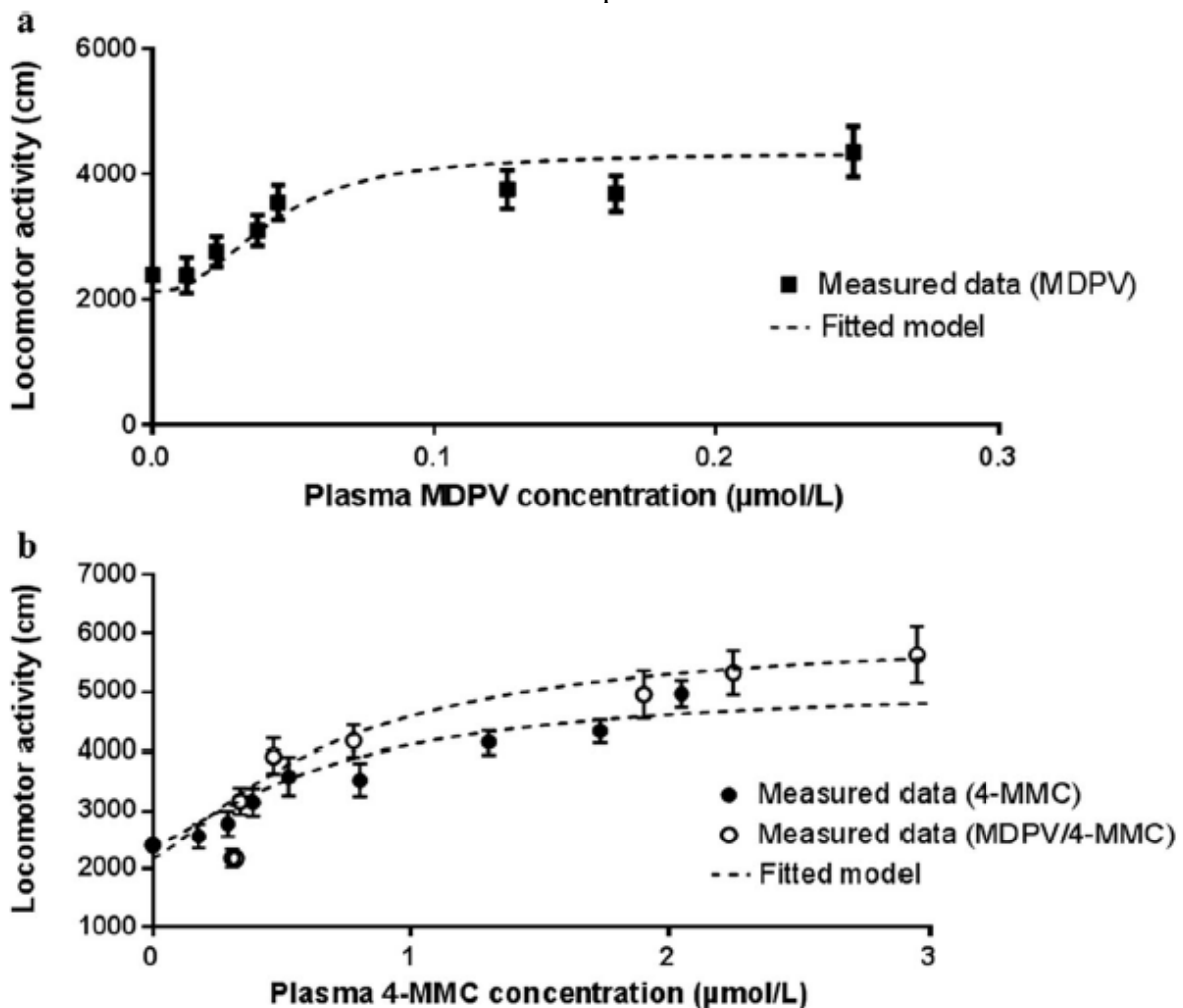


Figure 33: Modélisation sigmoïdale Emax de l'activité locomotrice en fonction de la concentration de MDPV et de méphédronne

Parameters (units)	MDPV (CV %)	4-MMC (CV %)	MDPV + 4-MMC combination (CV %)
$E_0$ (cm)	2125 (5.7%)	2393 (6.6%)	2184 (6.6%)
$E_{max}$ (cm)	4354 (6.0%)	5156 (19.4%)	
$EC_{50}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.043 (18.9%)	0.7 (11.4%)	
$\gamma$	2.4 (40.9%)	1.3 (47.4%)	
$\alpha$			0.3 (27.3%)

Figure 34: Paramètres du modèle sigmoïdal Emax

## 4. DISCUSSION

Nous avons démontré que le sel de bain formé du mélange MDPV/méphédronne que nous avons obtenu par synthèse organique, était responsable d'une augmentation significative de l'activité locomotrice des rats après administration gastrique en comparaison à chacune des drogues administrées seules et que la pharmacocinétique de la MDPV uniquement s'en trouvait significativement modifiée.

### 4.1. Synthèse des cathinones

Face au prix très coûteux du marché pharmaceutique et des difficultés d'approvisionnement dues aux restrictions légales d'achat des NPS, ce qui constitue d'ailleurs un frein important à la recherche scientifique dans ce domaine, nous avons choisi de synthétiser nous-mêmes les 2 cathinones de cette étude. Cette synthèse a été effectuée au laboratoire de chimie de l'UMR-S 8601, en collaboration avec le Dr Huixiong Chen. Pour la synthèse du MDPV, nous avons suivi un protocole publié (Aarde et al., 2013a). Ainsi, 9 g de MDPV ont été obtenus, ce qui constituait une quantité largement suffisante pour la réalisation des études d'activité locomotrice et de pharmacocinétique envisagée. Pour la méphédronne, en revanche, le protocole décrit par Santali et al, 2011 (Santali et al., 2011) n'a pas fonctionné et certaines modifications ont dû être effectuées. La bromation de la 4-méthylpropiophénone, qui est la première étape de la réaction a été réalisée conformément à Santali et al, et nous avons obtenu en quantité suffisante le produit formé (10,5 g). Pour la deuxième étape, le produit formé, la ( $\pm$ )-4-méthyl-2-méthylaminopropiophénone n'a pu être obtenue. Pour éviter de gaspiller les matières premières (réactifs de départ et solvants), nous avons testé diverses conditions expérimentales avec des plus petites quantités de 4-méthylpropiophénone (100 mg). C'est finalement en éliminant la triéthylamine du protocole proposé par Santali et al. que nous sommes parvenus à synthétiser la ( $\pm$ )-4-méthyl-2-méthylaminopropiophénone.

Cependant, un nouveau problème est survenu lorsque l'on a voulu augmenter les quantités de réactifs dans le but de synthétiser une plus grande quantité de ( $\pm$ )-4-méthyl-2-méthylaminopropiophénone. Ce produit ne pouvait être obtenu en augmentant les quantités de réactifs. Il a donc fallu réaliser plusieurs synthèses successives, en obtenant à chaque fois 500 mg de produit maximum, nous permettant de produire 4,6 g de méphédronne au total, ce qui a augmenté considérablement le temps passé au laboratoire de chimie, 3 mois au total pour obtenir une quantité suffisante à la réalisation des expériences d'activité locomotrice et de pharmacocinétique. Ainsi, de façon intéressante, si nous avions voulu acheter ces produits dans le commerce, ceci nous aurait coûté environ 1,1 million d'euros (!).

### 4.2. Etude de l'activité locomotrice

Plusieurs études publiées ont montré l'hyperactivité locomotrice chez l'homme induite par des cathinones comme la MDPV par voie intrapéritonéale (Aarde et al., 2015; Colon-Perez et al., 2016; Fantegrossi et al., 2013; Karlsson et al., 2014; Marusich et al., 2012; Nguyen et al., 2016), sous-cutanée (Aarde et al., 2013a; Anizan et al., 2016; Baumann et al., 2013; Huang et al., 2012; Kiyatkin et al., 2015; Novellas et al., 2015), intraveineuse (Wakabayashi et al., 2015) et même la voie d'inhalation (Nguyen et al., 2016). De même, les effets stimulants de la méphédronne ont été démontrés chez les rongeurs après administration intrapéritonéale (den Hollander et al., 2013; Motbey et al., 2012; Pail et al., 2015), sous-cutanée (Ciudad-Roberts et al., 2016; Kehr et al., 2011; López-Arnau et al., 2012), et l'administration intraveineuse (Martínez-Clemente et al., 2013; Mayer et al., 2016). Cette augmentation d'activité locomotrice est commune à toutes les drogues psychostimulantes (Marusich et al., 2012) et résulte, entre autres, de l'augmentation des concentrations de dopamine au niveau du noyau nigro-strié (Baumann et al., 2011, 2013; Ikemoto, 2002; Pennartz et al., 1994; Zolkowska et al., 2009). La voie nigro-striatale est située dans le mésencéphale où les neurones dopaminergiques du locus niger sont afférents au striatum. Le striatum est constitué du noyau caudé, du putamen et du striatum ventral, lequel contient le noyau accumbens. C'est dans ce noyau accumbens qu'une décharge massive de dopamine va provoquer l'hyper-locomotricité car une partie des neurones dopaminergiques partant de cette structure sont afférents à la région responsable de la locomotion dans le cortex cérébral. Le noyau accumbens possède également des connexions avec de nombreuses autres structures, notamment l'amygdale et l'hippocampe, qui font partie du système limbique gouvernant les émotions telles que la peur et l'agressivité ou encore le plaisir et la récompense, et exercent une fonction importante dans les phénomènes d'apprentissage (Björklund and Dunnett, 2007; Tritsch and Sabatini, 2012). Ainsi, les substances capables de stimuler ce système méso-cortico-limbique dont font partie les cathinones peuvent avoir des propriétés addictives en plus d'induire une hyperactivité locomotrice (comme vu partie 5).

Si les effets des cathinones sur les circuits dopaminergiques sont bien connus, les conséquences résultantes du mélange de cathinones, comme c'est le cas des sels de bain, le sont en revanche beaucoup moins. C'est pourquoi nous avons choisi de nous intéresser à l'association MDPV/méphédronne, les 2 substances les plus couramment associées dans ces sels de bains. Leur administration par voie gastrique dans un modèle murin a été choisie pour nous différencier de la quasi-totalité des études expérimentales publiées qui utilisent la voie parentérale. Nous souhaitons nous rapprocher le plus possible des conditions réelles d'utilisation de ces substances par les consommateurs de NPS. En fait, une seule étude publiée s'était déjà intéressée à l'administration orale de méphédronne à 30 mg/kg mais sans tester les effets du mélange MDPV/méphédronne (Martínez-Clemente et al., 2013). Dans cette étude, la méphédronne induisait une augmentation de l'activité locomotrice significative et dose-dépendante pendant les 2 premières heures post-administration.

Dans notre travail après administration intragastrique des drogues, nous nous attendions à des effets sur la locomotion, décalés dans le temps et même de moindre intensité par rapport aux données de la littérature, en raison de l'impact possible d'un effet de premier passage hépatique important (Martínez-Clemente et al., 2013). Néanmoins, l'activité locomotrice observée était maximale dès la 1<sup>ère</sup> heure après administration, pour tous les traitements. Ceci peut en effet s'expliquer par le comportement exploratoire des animaux placés dans un nouvel environnement, bien qu'ayant été habitués à cet environnement au préalable. Il est probable donc que cette hyperactivité initiale ne soit pas uniquement la conséquence de l'administration de la drogue stimulante, comme semble le montrer la tendance à une plus forte activité locomotrice initiale dans le groupe recevant du NaCl 0,9%. Pour le groupe MDPV, aucune différence significative d'activité locomotrice n'a été observée en comparaison au groupe saline et ce, quel que soit le temps écoulé après l'administration

intra-gastrique de la drogue. En revanche, une différence significative d'activité locomotrice a été observée avec une administration par voie sous-cutanée d'une même dose de 3 mg/kg de MDPV (Baumann et al, 2013), confirmant la plus faible biodisponibilité du MDPV par voie orale. De la même manière pour le groupe méphédronne, aucune différence significative d'activité locomotrice n'a été observée par rapport au groupe saline en fonction du temps. Par contre, une augmentation importante de l'activité locomotrice a été observée pour le groupe MDPV/méphédronne par rapport aux autres groupes, montrant une conjugaison des effets. De plus, lorsque l'on analyse plus en détail l'activité locomotrice au cours de la 1<sup>ère</sup> heure par intervalle de 10 min, on remarque que l'effet hyper-locomoteur devient significatif dès la 10<sup>e</sup> min post-administration, en rapport probablement à nouveau avec le délai d'absorption digestive, bien rapporté d'ailleurs par les utilisateurs sur les sites internet spécialisés.

Chez l'homme, il est possible de déduire certaines informations intéressantes à partir des échanges entre utilisateurs sur les sites spécialisés. Ainsi, les usagers déclarent que les effets de la méphédronne apparaissent entre 15 et 45 min après une prise orale, pour une durée de 2 à 3 heures maximum, les conduisant à redoser la drogue pour prolonger son action. Afin de bénéficier d'une apparition plus rapide des effets, de l'ordre de quelques minutes, 70% des usagers déclarent privilégier alors une prise par insufflation nasale contre 30 % qui préfèrent maintenir la voie orale (Winstock et al., 2011).

### 4.3. Données pharmacocinétiques

Dans l'étude de Clemente-martinez et al (2013), quelques données pharmacocinétique étaient disponibles pour la méphédronne. Après administration gastrique de méphédronne 30 mg/kg, le pic était atteint entre 30 min et 1 heure et les concentrations sanguines devenaient non quantifiables, 9 h après administration. La biodisponibilité de la méphédronne était calculée à 10% pour un taux de liaison aux protéines plasmatiques de  $22 \pm 4$  %. Cinq métabolites de phase 1 avaient été identifiés : 4-méthylcathinone, 4-Hydroxyméthylmethcathinone, 4-carboxyméthylmethcathinone, 3-hydroxy-4-méthylmethcathinone, hydroxy-4-méthylmethcathinone. Nous avons décidé d'en doser le principal : la 4-méthylcathinone

Concernant la MDPV, il n'y a pas d'étude de pharmacocinétique par voie orale mais uniquement après administration en sous-cutanée (Anizan et al., 2014, 2016). Son métabolisme a été étudié *in vitro* grâce à des microsomes de foie humain (Meyer et al., 2010; Strano-Rossi et al., 2010) et révèle 2 métabolites principaux : le 3,4-dihydroxypyrovalerone (3,4-catechol-PV) obtenu par *O*-déméthylation du cycle 3,4-méthylendioxy, et le 4-hydroxy-3-méthoxy-pyrovalerone (4-OH-3-MeO-PV) obtenu par *O* méthylation du 3,4-catechol-PV. Les enzymes de phase I impliquées dans ce métabolisme sont les cytochromes P450 (CYP) 1A2, 2D6 et 2C19 ainsi que la catechol-*O*-methyltransferase (COMT) responsable de la *O* méthylation. Ces 2 métabolites de phase 1 sont ensuite conjugués par des enzymes de phase 2 pour être excrétés sous forme de glucuronides dans les urines (Meyer et al, 2010 ; Strano-Rossi *et al.* 2010).

À la suite de l'administration de la combinaison MDPV / méphédronne par voie intra-gastrique chez le rat, nous avons observé des modifications significatives de la pharmacocinétique de la MDPV mais pas de modification du profil de la méphédronne.

En combinaison, la C<sub>max</sub> et l'AUC absolue de la MDPV était 4 à 5 fois inférieure aux valeurs observées lorsqu'elle était administrée seule, ce qui suggère une diminution de son absorption gastro-intestinale. De plus, le volume de distribution et la clairance plasmatique étaient 4 à 5 fois plus élevées que les valeurs observées lorsque la MDPV était administrée seule, ce qui suggère une augmentation de sa distribution tissulaire. Ainsi, on peut formuler l'hypothèse d'une compétition entre les deux cathinones. Cette concurrence aurait lieu au

niveau des transporteurs d'afflux de l'épithélium intestinal, entraînant une diminution de l'absorption de MDPV ainsi qu'au niveau des transporteurs d'efflux augmentant alors la distribution tissulaire de la MDPV qui possède par ailleurs une structure lipophile importante grâce à son noyau pyrrolidine et à son amine tertiaire. Des études *in vitro* supplémentaires utilisant divers systèmes de modèle de transport épithélial sont nécessaires pour démontrer cette hypothèse.

De plus, ces données de PK sont intéressantes pour étudier les relations PK/PD, comme l'ont précédemment fait d'autres auteurs pour la méphédronne (Martínez-Clemente et al., 2013).

## 4.4. Modélisation PK/PD

Aucune étude publiée n'a étudié les effets comportementaux et les paramètres pharmacocinétiques de l'association MDPV / 4-MMC.

Malgré une réduction de 4 à 5 fois de la biodisponibilité de la MDPV lorsqu'elle est administrée en association avec la méphédronne, les effets sur l'activité locomotrice était égale à la somme des effets induits par la MDPV et par la méphédronne lorsque chaque drogue était administrée seule.

Cependant, lorsque l'on s'intéresse plus particulièrement à l'activité locomotrice au cours de la deuxième heure, on remarque que l'interaction est même probablement plus faible qu'une interaction additive classique, reflétant des concentrations plasmatiques de MDPV plus basses avec la combinaison de drogues. Pour expliquer cela, 2 hypothèses peuvent être faites :

1 – la MDPV aurait des effets neurochimiques différents à faibles doses et à doses élevées, comme récemment suggéré dans une étude montrant une courbe dose-réponse en forme de U observée chez des rats entraînés à discriminer la MDPV d'un mélange de MDMA et de d-amphétamine (Harvey and Baker, 2016).

2 - l'augmentation de la distribution de la MDPV à ces cibles cérébrales, concordant avec l'augmentation du volume de distribution observée, améliorant ainsi l'activité locomotrice des rats.

Chez les rats recevant la combinaison MDPV / méphédronne, les effets sur l'activité locomotrice sont retardés par rapport à la concentration plasmatique de chaque molécule. A l'inverse, aucun retard de l'activité locomotrice par rapport à la concentration n'est constaté lorsque les rats reçoivent chaque drogue seule. Cette observation suggère une hypothétique biophasse au site d'action avec la combinaison. Il existe une seule étude *in vitro* ayant décrit les effets de la combinaison de MDPV et de méphédronne sur les courants électriques induits sur des oocystes de *Xenopus laevis* transfectés par le DAT humain (Cameron et al., 2013b). Elle montre une synergie des deux cathinones avec une dépolarisation cellulaire initiale rapide (attribuée à la méphédronne) suivie par une hyperpolarisation plus lente (liée à la MDPV) et concordant avec les résultats d'une étude précédente (Cameron et al., 2013a). Cette étude suggère, en cas d'exposition au mélange MDPV/méphédronne, une libération initiale de dopamine puis une inhibition de sa recapture.

Une étude *in vivo* récente a montré que de faibles doses de MDPV (0,5 mg/kg) et MDPV / méphédronne (0,5 / 2,0 mg/kg) administrées par voie intrapéritonéale ont entraîné une augmentation plus importante de l'activité locomotrice chez le rat lorsqu'elles étaient administrées de façon quotidiennement répétée pendant 7 jours (Berquist et al., 2016). Les mêmes auteurs ont montré que la MDPV seule comme sa combinaison avec la méphédronne sont capables d'induire une sensibilisation croisée aux effets stimulants locomoteurs induits par la cocaïne après sevrage de cette dernière pendant 10 jours (Berquist et al. 2016). Avec

nos résultats, ces données suggèrent que MDPV et méphédrone pourraient avoir des cibles différentes, bien que les deux influencent le fonctionnement monoaminergique.



# CONCLUSIONS

Ces dernières décennies ont vu apparaître une nouvelle catégorie de drogues sur le marché des produits psychotropes : les NPS (Nouveaux Produits de Synthèse). Ces drogues, appelées cathinones de synthèse, sont des dérivés de la cathinone, substance naturellement trouvée dans la plante *Catha edulis*, plante utilisée depuis longtemps par des communautés originaires de la Corne de l'Afrique (Éthiopie, Somalie) et dont les feuilles sont mâchées à des fins récréatives et anxiolytiques (Kalix, 1996). Isolée en 1975, la cathinone a permis la synthèse de nombreux dérivés, à la suite de l'altération de la structure chimique de départ. La plupart de ces dérivés ont conservé les propriétés stimulantes souvent accompagnées d'effets secondaires importants. Ils se sont retrouvés en vente sous différentes appellations, les plus connues étant « sels de bains », « engrais pour plantes », « khat ». Internet constitue aujourd'hui le principal moyen d'approvisionnement. Du fait de leur récente émergence, peu de données sont disponibles sur la dangerosité de ces substances, et un grand nombre d'entre elles ne sont alors pas interdites, ce qui permet de les vendre et les acheter de manière tout à fait légale. Pour cette raison, elles sont d'ailleurs parfois désignées comme « stimulants légaux » (legal highs). Outre ce manque de réglementation à leur sujet, ce sont leurs propriétés stimulantes mimant celles des drogues stimulantes bien connues comme la cocaïne, le MDMA (ecstasy) ou encore les amphétamines (Iversen et al., 2014) qui a conduit à leur popularité chez les consommateurs. Ceci n'est d'ailleurs pas un hasard puisque ces drogues partagent une structure commune, le pharmacophore phénéthylamine. Les cathinones diffèrent cependant par la présence d'une cétone en position  $\beta$  : ce sont des  $\beta$ -cétamphétamines. Les cathinones les plus couramment retrouvées sur le marché jusqu'à ce jour sont la méphédronne et la MDPV (Debruyne et al., 2010). Les cathinones de synthèse constituent aujourd'hui l'une des familles de stupéfiants les plus consommés en Europe et en Amérique du Nord, principalement sous forme de mélanges. La plupart des cathinones sont ingérées ou sniffées mais étant solubles dans l'eau, ces substances peuvent également être injectées (mode d'utilisation appelé « slam »). Les cathinones de synthèse, contenues dans les « sels de bain » sont consommées pour leurs effets euphorisants et l'augmentation de la sociabilité et de la libido qu'ils pourraient entraîner (effet empathogène et entactogène).

Au niveau européen, plusieurs pays ont mis en place un classement générique de ces substances sur la liste des stupéfiants ; c'est le cas notamment du Royaume-Uni depuis 2010. En France, certaines cathinones étaient déjà inscrites sur la liste des stupéfiants ou sur la liste des psychotropes depuis 1990. Toutefois, l'apparition constante de nouvelles cathinones substituées ainsi que les similarités de structure chimique entre les différentes molécules de cette classe ont conduit le Ministère chargé de la Santé à classer l'ensemble de cette famille de substances sur la liste des stupéfiants (Arrêté du 27 juillet 2012). Néanmoins, il est toujours possible pour les consommateurs, même aujourd'hui, de se procurer ces drogues illégalement.

Les études *in vitro* ont montré que l'inhibition du transporteur de la NA (NET) est constante. À l'inverse, le ratio d'inhibition des transporteurs de la 5-HT (SERT) et de la DA (DAT) est variable d'une cathinone à l'autre, expliquant certaines de leurs propriétés distinctives : lorsque le ratio d'inhibition DAT/SERT est élevé, la molécule est essentiellement addictogène ; à l'inverse, lorsque le ratio DAT/SERT est bas, la molécule est essentiellement empathogène et entactogène. Il a été établi que la MDPV et la méphédronne sont de puissants inhibiteurs des transporteurs des monoamines, SERT, DAT et NET. D'ailleurs, *in vitro* l'effet le plus important a été observé sur le DAT avec une inhibition particulièrement intense pour la MDPV. La méphédronne stimule la libération de sérotonine de façon plus marquée que la noradrénaline alors que la MDPV stimule la libération de dopamine de façon plus importante

que la noradréline et la sérotonine (Cameron et al, 2013 ; Baumann et al., 2013 ; Simmler et al., 2013). Ainsi, la méphédronne apparaît plus proche du MDMA avec une activité sérotoninergique-like prédominante et donc des effets empathogènes, moins stimulants et moins addictifs. En revanche, la MDPV apparaît plus proche du méthylphénidate (voire de la cocaïne), avec une activité dopaminergique-like prédominante et donc des effets essentiellement stimulants et addictifs.

Plusieurs études ont rapporté que la méphédronne et d'autres cathinones de synthèse entraînent, comme les amphétamines, une augmentation de l'activité locomotrice chez le rat (Gatch et al., 2013; Lisek et al., 2012; López-Arnau et al., 2012). De plus, plusieurs études ont montré que tous les dérivés testés (méthylone, fléphédronne, méphédronne, MDPV et naphyrone) peuvent substituer entièrement la méthamphétamine et la cocaïne dans les tests de discrimination de drogue (Gatch et al., 2013). Les résultats des différents modèles prédictifs précliniques suggèrent que les cathinones ont des effets addictifs comparables à la cocaïne et la méthamphétamine, et sont susceptibles d'engendrer des dépendances similaires.

Parmi les effets indésirables et toxiques attribués aux cathinones de synthèse, que l'on peut déduire essentiellement à partir de cas cliniques ou de petites séries d'intoxications rapportées aux centres antipoison et aux services d'urgence, on trouve des tableaux neurologiques (hyperthermie, agitation, mydriase, céphalées, vomissements, vertiges, coma, convulsions, spasmes et faiblesse musculaire), psychopathologiques (confusion, psychose, hallucinations et troubles du comportement), cardiovasculaires (tachycardie, arythmies, hypertension et vasoconstriction périphérique) et de défaillance d'organes (rhabdomyolyse, détresse respiratoire, insuffisance rénale et troubles métaboliques dont hyponatrémie) (Coppola and Mondola, 2012). Le toxidrome est essentiellement adrénergique, mais comme pour les amphétamines, un syndrome sérotoninergique peut également survenir (Mugele et al., 2012). Des cas d'intoxications graves et les effets dangereux pour la santé associés à l'utilisation de « sels de bain » ont fait de ces drogues un enjeu sérieux et croissant de santé publique et même de sécurité. Etudier ces drogues afin de mieux les connaître est alors une nécessité. Pour réaliser des études, il a fallu commencer par synthétiser des cathinones.

Malgré les difficultés rencontrées, des quantités importantes de MDPV et de méphédronne ont pu être synthétisées, 9 g et 4,6 g respectivement, fournissant au laboratoire INSERM UMR-S-1144, une matière suffisante pour poursuivre les études menées sur ces 2 cathinones dans le futur. Nous avons démontré que le sel de bain formé du mélange MDPV/méphédronne, était responsable d'une augmentation significative de l'activité locomotrice des rats après administration intra-gastrique en comparaison à chacune des drogues administrées seules. Cette hyperactivité locomotrice, démontrée pour la première fois *in vivo* chez le rat Sprague Dawley, est observée à partir de la 10<sup>ème</sup> minute après administration et se prolonge pendant 1 heure comparativement aux molécules seules et pendant 2 heures comparativement au groupe saline. Nous pouvons donc conclure qu'il existe une majoration des effets entre la MDPV et la méphédronne lorsqu'elles sont co-administrées par voie gastrique chez le rat. Cependant des études plus approfondies semblent encore nécessaires pour en déterminer l'amplitude exacte et pour identifier les mécanismes d'interaction mis en jeu.

# BIBLIOGRAPHIE

Aarde, S.M., Huang, P.K., Creehan, K.M., Dickerson, T.J., and Taffe, M.A. (2013a). The novel recreational drug 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) is a potent psychomotor stimulant: self-administration and locomotor activity in rats. *Neuropharmacology* 71, 130–140.

Aarde, S.M., Angrish, D., Barlow, D.J., Wright, M.J., Vandewater, S.A., Creehan, K.M., Houseknecht, K.L., Dickerson, T.J., and Taffe, M.A. (2013b). Mephedrone (4-methylmethcathinone) supports intravenous self-administration in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Addict. Biol.* 18, 786–799.

Aarde, S.M., Creehan, K.M., Vandewater, S.A., Dickerson, T.J., and Taffe, M.A. (2015). In vivo potency and efficacy of the novel cathinone  $\alpha$ -pyrrolidinopentiophenone and 3,4-methylenedioxypropylvalerone: self-administration and locomotor stimulation in male rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 232, 3045–3055.

Adebamiro, A., and Perazella, M.A. (2012). Recurrent acute kidney injury following bath salts intoxication. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 59, 273–275.

Ahmed, S.H. (2010). Validation crisis in animal models of drug addiction: beyond non-disordered drug use toward drug addiction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 172–184.

Ahmed, S.H. (2012). The science of making drug-addicted animals. *Neuroscience* 211, 107–125.

Alles, G.A., Fairchild, M.D., and Jensen, M. (1961). Chemical pharmacology of *Catha edulis*. *J. Med. Pharm. Chem.* 3, 323–352.

Al-Mugahed, L. (2008). Khat chewing in Yemen: turning over a new leaf. *Bull. World Health Organ.* 86, 741–742.

Alvarez, J.C., Etting, I., Abe, E., Villa, A., and Fabresse, N. (2017). Identification and quantification of 4-methylethcathinone (4-MEC) and 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) in hair by LC-MS/MS after chronic administration. *Forensic Sci. Int.* 270, 39–45.

Angoa-Pérez, M., Kane, M.J., Briggs, D.I., Francescutti, D.M., Sykes, C.E., Shah, M.M., Thomas, D.M., and Kuhn, D.M. (2013). Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine, amphetamine, and MDMA. *J. Neurochem.* 125, 102–110.

Anizan, S., Ellefsen, K., Concheiro, M., Suzuki, M., Rice, K.C., Baumann, M.H., and Huestis, M.A. (2014). 3,4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and metabolites

quantification in human and rat plasma by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 827, 54–63.

Anizan, S., Concheiro, M., Lehner, K.R., Bukhari, M.O., Suzuki, M., Rice, K.C., Baumann, M.H., and Huestis, M.A. (2016). Linear pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) and its metabolites in the rat: relationship to pharmacodynamic effects. *Addict. Biol.* 21, 339–347.

Antonowicz, J.L., Metzger, A.K., and Ramanujam, S.L. (2011). Paranoid psychosis induced by consumption of methylenedioxypropylamphetamine: two cases. *Gen. Hosp. Psychiatry* 33, 640.e5-6.

Atehortua-Martinez, L.A., Masniere, C., Campolongo, P., Chasseigneaux, S., Callebert, J., Zwergel, C., Mai, A., Laplanche, J.-L., Chen, H., Etheve-Quellejeu, M., et al. (2019). Acute and chronic neurobehavioral effects of the designer drug and bath salt constituent 3,4-methylenedioxypropylamphetamine in the rat. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 33, 392–405.

Ator, N.A., and Griffiths, R.R. (2003). Principles of drug abuse liability assessment in laboratory animals. *Drug Alcohol Depend.* 70, S55-72.

Balster, R.L., and Bigelow, G.E. (2003). Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug Alcohol Depend.* 70, S13-40.

Banks, M.L., Worst, T.J., Rusyniak, D.E., and Sprague, J.E. (2014). Synthetic cathinones (“bath salts”). *J. Emerg. Med.* 46, 632–642.

Bauer, C.T., Banks, M.L., Blough, B.E., and Negus, S.S. (2013). Use of intracranial self-stimulation to evaluate abuse-related and abuse-limiting effects of monoamine releasers in rats. *Br. J. Pharmacol.* 168, 850–862.

Baumann, M.H., Wang, X., and Rothman, R.B. (2007). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) neurotoxicity in rats: a reappraisal of past and present findings. *Psychopharmacology (Berl.)* 189, 407–424.

Baumann, M.H., Clark, R.D., Woolverton, W.L., Wee, S., Blough, B.E., and Rothman, R.B. (2011). In vivo effects of amphetamine analogs reveal evidence for serotonergic inhibition of mesolimbic dopamine transmission in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 337, 218–225.

Baumann, M.H., Ayestas, M.A., Partilla, J.S., Sink, J.R., Shulgin, A.T., Daley, P.F., Brandt, S.D., Rothman, R.B., Ruoho, A.E., and Cozzi, N.V. (2012). The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 37, 1192–1203.

Baumann, M.H., Partilla, J.S., Lehner, K.R., Thorndike, E.B., Hoffman, A.F., Holy, M., Rothman, R.B., Goldberg, S.R., Lupica, C.R., Sitte, H.H., et al. (2013). Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), a principal constituent of psychoactive “bath salts” products. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* *38*, 552–562.

Benturquia, N., Chevillard, L., Poiré, C., Roussel, O., Cohier, C., Declèves, X., Laplanche, J.-L., Etheve-Quellejeu, M., Chen, H., and Mégarbane, B. (2018). Is the 3,4-methylenedioxypyrovalerone/mephedrone combination responsible for enhanced stimulant effects? A rat study with investigation of the effect/concentration relationships. *Psychopharmacology (Berl.)*.

Berquist, M.D., Traxler, H.K., Mahler, A.M., and Baker, L.E. (2016). Sensitization to the locomotor stimulant effects of “bath salt” constituents, 4-methylmethcathinone (4-MMC) and 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), in male Sprague-Dawley rats. *Drug Alcohol Depend.* *164*, 128–134.

Björklund, A., and Dunnett, S.B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci.* *30*, 194–202.

Black, K.J., Koller, J.M., Campbell, M.C., Gusnard, D.A., and Bandak, S.I. (2010). Quantification of indirect pathway inhibition by the adenosine A2a antagonist SYN115 in Parkinson disease. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *30*, 16284–16292.

Blough, B.E., Decker, A.M., Landavazo, A., Namjoshi, O.A., Partilla, J.S., Baumann, M.H., and Rothman, R.B. (2018). The dopamine, serotonin and norepinephrine releasing activities of a series of methcathinone analogs in male rat brain synaptosomes. *Psychopharmacology (Berl.)*.

Bonano, J.S., Glennon, R.A., De Felice, L.J., Banks, M.L., and Negus, S.S. (2014). Abuse-related and abuse-limiting effects of methcathinone and the synthetic “bath salts” cathinone analogs methylenedioxypyrovalerone (MDPV), methylone and mephedrone on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* *231*, 199–207.

Bonci, A., Bernardi, G., Grillner, P., and Mercuri, N.B. (2003). The dopamine-containing neuron: maestro or simple musician in the orchestra of addiction? *Trends Pharmacol. Sci.* *24*, 172–177.

Borek, H.A., and Holstege, C.P. (2012). Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of “bath salts” containing 3,4-methylenedioxypyrovalerone. *Ann. Emerg. Med.* *60*, 103–105.

Bourne, A., Reid, D., Hickson, F., Torres Rueda, S., and Weatherburn, P. (2014). The Chemsex study: drug use in sexual settings among gay and bisexual men in Lambeth, Southwark and Lewisham.

Boyer, E.W., and Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 352, 1112–1120.

Brandt, S.D., Freeman, S., Sumnall, H.R., Measham, F., and Cole, J. (2011). Analysis of NRG “legal highs” in the UK: identification and formation of novel cathinones. *Drug Test. Anal.* 3, 569–575.

Braun, U., Shulgin, A.T., and Braun, G. (1980). Centrally active N-substituted analogs of 3,4-methylenedioxyphenylisopropylamine (3,4-methylenedioxyamphetamine). *J. Pharm. Sci.* 69, 192–195.

Bretteville-Jensen, A.L., Tuv, S.S., Bilgrei, O.R., Fjeld, B., and Bachs, L. (2013). Synthetic Cannabinoids and Cathinones: Prevalence and Markets. *Forensic Sci. Rev.* 25, 7–26.

Brunt, T.M., Koeter, M.W., Niesink, R.J.M., and van den Brink, W. (2012). Linking the pharmacological content of ecstasy tablets to the subjective experiences of drug users. *Psychopharmacology (Berl.)* 220, 751–762.

Caine, S.B., Negus, S.S., Mello, N.K., Patel, S., Bristow, L., Kulagowski, J., Vallone, D., Saiardi, A., and Borrelli, E. (2002). Role of dopamine D2-like receptors in cocaine self-administration: studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 2977–2988.

Caine, S.B., Thomsen, M., Gabriel, K.I., Berkowitz, J.S., Gold, L.H., Koob, G.F., Tonegawa, S., Zhang, J., and Xu, M. (2007). Lack of self-administration of cocaine in dopamine D1 receptor knock-out mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 13140–13150.

Calipari, E.S., Ferris, M.J., Zimmer, B.A., Roberts, D.C.S., and Jones, S.R. (2013). Temporal pattern of cocaine intake determines tolerance vs sensitization of cocaine effects at the dopamine transporter. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 38, 2385–2392.

Cameron, K., Kolanos, R., Vekariya, R., Verkariya, R., De Felice, L., and Glennon, R.A. (2013a). Mephedrone and methylenedioxypropylvalerone (MDPV), major constituents of “bath salts,” produce opposite effects at the human dopamine transporter. *Psychopharmacology (Berl.)* 227, 493–499.

Cameron, K.N., Kolanos, R., Solis, E., Glennon, R.A., and De Felice, L.J. (2013b). Bath salts components mephedrone and methylenedioxypropylvalerone (MDPV) act synergistically at the human dopamine transporter. *Br. J. Pharmacol.* 168, 1750–1757.

Cao, J.-L., Covington, H.E., Friedman, A.K., Wilkinson, M.B., Walsh, J.J., Cooper, D.C., Nestler, E.J., and Han, M.-H. (2010). Mesolimbic dopamine neurons in the brain reward circuit mediate susceptibility to social defeat and antidepressant action. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 16453–16458.

Carhart-Harris, R.L., King, L.A., and Nutt, D.J. (2011). A web-based survey on mephedrone. *Drug Alcohol Depend.* 118, 19–22.

Carlezon, W.A., and Chartoff, E.H. (2007). Intracranial self-stimulation (ICSS) in rodents to study the neurobiology of motivation. *Nat. Protoc.* 2, 2987–2995.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011). Emergency department visits after use of a drug sold as “bath salts”--Michigan, November 13, 2010-March 31, 2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 60, 624–627.

Chaudhury, D., Walsh, J.J., Friedman, A.K., Juarez, B., Ku, S.M., Koo, J.W., Ferguson, D., Tsai, H.-C., Pomeranz, L., Christoffel, D.J., et al. (2013). Rapid regulation of depression-related behaviors by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* 493, 532–536.

Cheer, J.F., Heien, M.L.A.V., Garris, P.A., Carelli, R.M., and Wightman, R.M. (2005). Simultaneous dopamine and single-unit recordings reveal accumbens GABAergic responses: implications for intracranial self-stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 19150–19155.

Ciudad-Roberts, A., Duart-Castells, L., Camarasa, J., Pubill, D., and Escubedo, E. (2016). The combination of ethanol with mephedrone increases the signs of neurotoxicity and impairs neurogenesis and learning in adolescent CD-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 293, 10–20.

Colon-Perez, L.M., Tran, K., Thompson, K., Pace, M.C., Blum, K., Goldberger, B.A., Gold, M.S., Bruijnzeel, A.W., Setlow, B., and Febo, M. (2016). The Psychoactive Designer Drug and Bath Salt Constituent MDPV Causes Widespread Disruption of Brain Functional Connectivity. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 41, 2352–2365.

Colpaert, F.C. (1987). Drug discrimination in behavioral toxicology. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. [B]* 185, 48–51.

Coppola, M., and Mondola, R. (2012). Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as “bath salts” or “plant food.” *Toxicol. Lett.* 211, 144–149.

Corkery, J.M., Schifano, F., Oyefeso, A., Ghodse, A.H., Tonia, T., Naidoo, V., and Button, J. (2011). Overview of literature and information on “khat-related” mortality: a call for recognition of the issue and further research. *Ann. Ist. Super. Sanita* 47, 445–464.

Cornish, J.L., Clemens, K.J., Thompson, M.R., Callaghan, P.D., Dawson, B., and McGregor, I.S. (2008). High ambient temperature increases intravenous methamphetamine self-

administration on fixed and progressive ratio schedules in rats. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 22, 100–110.

Cozzi, N.V., Sievert, M.K., Shulgin, A.T., Jacob, P., and Ruoho, A.E. (1999). Inhibition of plasma membrane monoamine transporters by beta-ketoamphetamines. *Eur. J. Pharmacol.* 381, 63–69.

Cozzi, N.V., Brandt, S.D., Daley, P.F., Partilla, J.S., Rothman, R.B., Tulzer, A., Sitte, H.H., and Baumann, M.H. (2013). Pharmacological examination of trifluoromethyl ring-substituted methcathinone analogs. *Eur. J. Pharmacol.* 699, 180–187.

Dal Cason, T.A., Young, R., and Glennon, R.A. (1997). Cathinone: an investigation of several N-alkyl and methylenedioxy-substituted analogs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 58, 1109–1116.

Dargan, P.I., Albert, S., and Wood, D.M. (2010). Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* 103, 875–879.

De Felice, L.J., Glennon, R.A., and Negus, S.S. (2014). Synthetic cathinones: chemical phylogeny, physiology, and neuropharmacology. *Life Sci.* 97, 20–26.

De La Garza, R., Fabrizio, K.R., and Gupta, A. (2007). Relevance of rodent models of intravenous MDMA self-administration to human MDMA consumption patterns. *Psychopharmacology (Berl.)* 189, 425–434.

Debruyne, D., Courné, M.-A., Le Boisselier, R., Djeddar, S., Gérardin, M., Boucher, A., Karila, L., Coquerel, A., and Mallaret, M. (2010). [Mephedrone: a designer drug of recent use in France]. *Thérapie* 65, 519–524.

Dhaifalah, I., and Santavý, J. (2004). Khat habit and its health effect. A natural amphetamine. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czechoslov.* 148, 11–15.

Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav. Brain Res.* 137, 75–114

Diller, A.J., Rocha, A., Cardon, A.L., Valles, R., Wellman, P.J., and Nation, J.R. (2007). The effects of concurrent administration of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine and cocaine on conditioned place preference in the adult male rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 88, 165–170.

Dines, A.M., Wood, D.M., Yates, C., Heyerdahl, F., Hovda, K.E., Giraudon, I., Sedefov, R., Dargan, P.I., and Euro-DEN Research Group (2015). Acute recreational drug and new



psychoactive substance toxicity in Europe: 12 months data collection from the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin. Toxicol. Phila. Pa* 53, 893–900.

Do, J., and Schenk, S. (2013). Self-administered MDMA produces dose- and time-dependent serotonin deficits in the rat brain. *Addict. Biol.* 18, 441–447.

Dunkley, E.J.C., Isbister, G.K., Sibbritt, D., Dawson, A.H., and Whyte, I.M. (2003). The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* 96, 635–642.

Durieux, P.F., Bearzatto, B., Guiducci, S., Buch, T., Waisman, A., Zoli, M., Schiffmann, S.N., and de Kerchove d'Exaerde, A. (2009). D2R striatopallidal neurons inhibit both locomotor and drug reward processes. *Nat. Neurosci.* 12, 393–395.

El-Menyar, A., Mekkodathil, A., Al-Thani, H., and Al-Motarreb, A. (2015). Khat use: history and heart failure. *Oman Med. J.* 30, 77–82.

Emerson, T.S., and Cisek, J.E. (1993). Methcathinone: a Russian designer amphetamine infiltrates the rural midwest. *Ann. Emerg. Med.* 22, 1897–1903.

Eshleman, A.J., Wolfrum, K.M., Reed, J.F., Kim, S.O., Swanson, T., Johnson, R.A., and Janowsky, A. (2017). Structure-Activity Relationships of Substituted Cathinones, with Transporter Binding, Uptake, and Release. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 360, 33–47.

Everitt, B.J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2008). Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 363, 3125–3135.

Fantegrossi, W.E., Gannon, B.M., Zimmerman, S.M., and Rice, K.C. (2013). In vivo effects of abused “bath salt” constituent 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) in mice: drug discrimination, thermoregulation, and locomotor activity. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 38, 563–573.

Ferreira, B., Dias da Silva, D., Carvalho, F., de Lourdes Bastos, M., and Carmo, H. (2019). The novel psychoactive substance 3-methylmethcathinone (3-MMC or methaphedrone): A review. *Forensic Sci. Int.* 295, 54–63.

Ferris, M.J., Mateo, Y., Roberts, D.C.S., and Jones, S.R. (2011). Cocaine-insensitive dopamine transporters with intact substrate transport produced by self-administration. *Biol. Psychiatry* 69, 201–207.

Fiorino, D.F., Coury, A., Fibiger, H.C., and Phillips, A.G. (1993). Electrical stimulation of reward sites in the ventral tegmental area increases dopamine transmission in the nucleus accumbens of the rat. *Behav. Brain Res.* 55, 131–141.

Fleckenstein, A.E., Volz, T.J., Riddle, E.L., Gibb, J.W., and Hanson, G.R. (2007). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* *47*, 681–698.

Fonsart, J., Menet, M.-C., Declèves, X., Galons, H., Créte, D., Debray, M., Scherrmann, J.-M., and Noble, F. (2008). Sprague-Dawley rats display metabolism-mediated sex differences in the acute toxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* *230*, 117–125.

Gallistel, C.R., and Freyd, G. (1987). Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* *26*, 731–741.

Gardos, G., and Cole, J.O. (1971). Evaluation of pyrovalerone in chronically fatigued volunteers. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* *13*, 631–635.

Gatch, M.B., Taylor, C.M., and Forster, M.J. (2013). Locomotor stimulant and discriminative stimulus effects of “bath salt” cathinones. *Behav. Pharmacol.* *24*, 437–447.

Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma, F.J., and Sibley, D.R. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* *250*, 1429–1432.

Glennon, R.A. (1989). Stimulus properties of hallucinogenic phenalkylamines and related designer drugs: formulation of structure-activity relationships. *NIDA Res. Monogr.* *94*, 43–67.

Glennon, R.A., Yousif, M., Naiman, N., and Kalix, P. (1987). Methcathinone: a new and potent amphetamine-like agent. *Pharmacol. Biochem. Behav.* *26*, 547–551.

Goldberg, J., Gardos, G., and Cole, J.O. (1973). A controlled evaluation of pyrovalerone in chronically fatigued volunteers. *Int. Pharmacopsychiatry* *8*, 60–69.

Grace, A.A., Floresco, S.B., Goto, Y., and Lodge, D.J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci.* *30*, 220–227.

Greene, S.L., Kerr, F., and Braitberg, G. (2008). Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg. Med. Australas. EMA* *20*, 391–402.

Gregg, R.A., and Rawls, S.M. (2014). Behavioral pharmacology of designer cathinones: a review of the preclinical literature. *Life Sci.* *97*, 27–30.

Groman, S.M., Lee, B., Seu, E., James, A.S., Feiler, K., Mandelkern, M.A., London, E.D., and Jentsch, J.D. (2012). Dysregulation of D<sub>2</sub>-mediated dopamine transmission in monkeys

after chronic escalating methamphetamine exposure. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 5843–5852.

Gunderson, E.W., Kirkpatrick, M.G., Willing, L.M., and Holstege, C.P. (2013). Substituted cathinone products: a new trend in “bath salts” and other designer stimulant drug use. *J. Addict. Med.* 7, 153–162.

Hadlock, G.C., Webb, K.M., McFadden, L.M., Chu, P.W., Ellis, J.D., Allen, S.C., Andrenyak, D.M., Vieira-Brock, P.L., German, C.L., Conrad, K.M., et al. (2011). 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 339, 530–536.

Harrison, A.A., and Markou, A. (2001). Serotonergic manipulations both potentiate and reduce brain stimulation reward in rats: involvement of serotonin-1A receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297, 316–325.

Harvey, E.L., and Baker, L.E. (2016). Differential effects of 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and 4-methylmethcathinone (mephedrone) in rats trained to discriminate MDMA or a d-amphetamine + MDMA mixture. *Psychopharmacology (Berl.)* 233, 673–680.

Hayes, D.J., and Greenshaw, A.J. (2011). 5-HT receptors and reward-related behaviour: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1419–1449.

Hayes, D.J., Clements, R., and Greenshaw, A.J. (2009). Effects of systemic and intra-nucleus accumbens 5-HT<sub>2C</sub> receptor compounds on ventral tegmental area self-stimulation thresholds in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 203, 579–588.

Hernandez, G., Breton, Y.-A., Conover, K., and Shizgal, P. (2010). At what stage of neural processing does cocaine act to boost pursuit of rewards? *PloS One* 5, e15081.

Higgins, G.A., and Fletcher, P.J. (2003). Serotonin and drug reward: focus on 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 480, 151–162.

Hikida, T., Kimura, K., Wada, N., Funabiki, K., and Nakanishi, S. (2010). Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron* 66, 896–907.

den Hollander, B., Rozov, S., Linden, A.-M., Uusi-Oukari, M., Ojanperä, I., and Korpi, E.R. (2013). Long-term cognitive and neurochemical effects of “bath salt” designer drugs methylone and mephedrone. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 103, 501–509.

Horsley, R.R., Lhotkova, E., Hajkova, K., Feriencikova, B., Himl, M., Kuchar, M., and Páleníček, T. (2018). Behavioural, Pharmacokinetic, Metabolic, and Hyperthermic Profile of 3,4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV) in the Wistar Rat. *Front. Psychiatry* 9, 144.

- Huang, P.-K., Aarde, S.M., Angrish, D., Houseknecht, K.L., Dickerson, T.J., and Taffe, M.A. (2012). Contrasting effects of d-methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, 3,4-methylenedioxypropylamphetamine, and 4-methylmethcathinone on wheel activity in rats. *Drug Alcohol Depend.* *126*, 168–175.
- Hubner, C.B., Bird, M., Rassnick, S., and Kornetsky, C. (1988). The threshold lowering effects of MDMA (ecstasy) on brain-stimulation reward. *Psychopharmacology (Berl.)* *95*, 49–51.
- Ikemoto, S. (2002). Ventral striatal anatomy of locomotor activity induced by cocaine, D-amphetamine, dopamine and D1/D2 agonists. *Neuroscience* *113*, 939–955.
- Iversen, L., White, M., and Treble, R. (2014). Designer psychostimulants: pharmacology and differences. *Neuropharmacology* *87*, 59–65.
- Izzo, P.N., Graybiel, A.M., and Bolam, J.P. (1987). Characterization of substance P- and [Met]enkephalin-immunoreactive neurons in the caudate nucleus of cat and ferret by a single section Golgi procedure. *Neuroscience* *20*, 577–587.
- Jurek, L., Nourredine, M., Megarbane, B., d’Amato, T., Dorey, J.-M., and Rolland, B. (2018). [The serotonin syndrome: An updated literature review]. *Rev. Med. Interne*.
- Kalendra, D.M., and Sickles, B.R. (2003). Diminished reactivity of ortho-substituted phenacyl bromides toward nucleophilic displacement. *J. Org. Chem.* *68*, 1594–1596.
- Kalix, P. (1996). *Catha edulis*, a plant that has amphetamine effects. *Pharm. World Sci. PWS* *18*, 69–73.
- Kantak, K.M., Collins, S.L., Lipman, E.G., Bond, J., Giovanoni, K., and Fox, B.S. (2000). Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacology (Berl.)* *148*, 251–262.
- Karila, L., Megarbane, B., Cottencin, O., and Lejoyeux, M. (2015). Synthetic cathinones: a new public health problem. *Curr. Neuropharmacol.* *13*, 12–20.
- Karlsson, L., Andersson, M., Kronstrand, R., and Kugelberg, F.C. (2014). Mephedrone, methylone and 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) induce conditioned place preference in mice. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* *115*, 411–416.
- Kasick, D.P., McKnight, C.A., and Klisovic, E. (2012). “Bath salt” ingestion leading to severe intoxication delirium: two cases and a brief review of the emergence of mephedrone use. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* *38*, 176–180.

Kehr, J., Ichinose, F., Yoshitake, S., Gojny, M., Sievertsson, T., Nyberg, F., and Yoshitake, T. (2011). Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. *Br. J. Pharmacol.* *164*, 1949–1958.

Kelly, J.P. (2011). Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test. Anal.* *3*, 439–453.

Kennedy, J.G., Teague, J., and Fairbanks, L. (1980). Qat use in North Yemen and the problem of addiction: a study in medical anthropology. *Cult. Med. Psychiatry* *4*, 311–344.

Kennedy, J.G., Teague, J., Rokaw, W., and Cooney, E. (1983). A medical evaluation of the use of qat in North Yemen. *Soc. Sci. Med.* *1982* *17*, 783–793.

Kenny, P.J. (2014). Epigenetics, microRNA, and addiction. *Dialogues Clin. Neurosci.* *16*, 335–344.

Kesha, K., Boggs, C.L., Ripple, M.G., Allan, C.H., Levine, B., Jufer-Phipps, R., Doyon, S., Chi, P., and Fowler, D.R. (2013). Methylenedioxypropylone (“bath salts”), related death: case report and review of the literature. *J. Forensic Sci.* *58*, 1654–1659.

Kessler, R.C., Amminger, G.P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., and Ustün, T.B. (2007). Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr. Opin. Psychiatry* *20*, 359–364.

King, H.E., Wetzell, B., Rice, K.C., and Riley, A.L. (2015). An assessment of MDPV-induced place preference in adult Sprague-Dawley rats. *Drug Alcohol Depend.* *146*, 116–119.

Kitamura, O., Wee, S., Specio, S.E., Koob, G.F., and Pulvirenti, L. (2006). Escalation of methamphetamine self-administration in rats: a dose-effect function. *Psychopharmacology (Berl.)* *186*, 48–53.

Kiyatkin, E.A., Kim, A.H., Wakabayashi, K.T., Baumann, M.H., and Shaham, Y. (2015). Effects of social interaction and warm ambient temperature on brain hyperthermia induced by the designer drugs methylone and MDPV. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* *40*, 436–445.

Koob, G.F. (2013). Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Front. Psychiatry* *4*, 72.

Kornetsky, C., and Bain, G. (1992). Brain-stimulation reward: a model for the study of the rewarding effects of abused drugs. *NIDA Res. Monogr.* *124*, 73–93.

Krasnova, I.N., Justinova, Z., Ladenheim, B., Jayanthi, S., McCoy, M.T., Barnes, C., Warner, J.E., Goldberg, S.R., and Cadet, J.L. (2010). Methamphetamine self-administration is

associated with persistent biochemical alterations in striatal and cortical dopaminergic terminals in the rat. *PloS One* 5, e8790.

Kravitz, A.V., and Kreitzer, A.C. (2012). Striatal mechanisms underlying movement, reinforcement, and punishment. *Physiol. Bethesda Md* 27, 167–177.

Kravitz, A.V., Tye, L.D., and Kreitzer, A.C. (2012). Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat. Neurosci.* 15, 816–818.

Kriikku, P., Wilhelm, L., Schwarz, O., and Rintatalo, J. (2011). New designer drug of abuse: 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV). Findings from apprehended drivers in Finland. *Forensic Sci. Int.* 210, 195–200.

Kuhr, W.G., Wightman, R.M., and Rebec, G.V. (1987). Dopaminergic neurons: simultaneous measurements of dopamine release and single-unit activity during stimulation of the medial forebrain bundle. *Brain Res.* 418, 122–128.

Kyle, P.B., Iverson, R.B., Gajagowni, R.G., and Spencer, L. (2011). Illicit bath salts: not for bathing. *J. Miss. State Med. Assoc.* 52, 375–377.

Letchworth, S.R., Nader, M.A., Smith, H.R., Friedman, D.P., and Porrino, L.J. (2001). Progression of changes in dopamine transporter binding site density as a result of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 2799–2807.

Liebman, J.M. (1983). Discriminating between reward and performance: a critical review of intracranial self-stimulation methodology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 7, 45–72.

Liechti, M. (2015). Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med. Wkly.* 145, w14043.

Lisek, R., Xu, W., Yuvashva, E., Chiu, Y.-T., Reitz, A.B., Liu-Chen, L.-Y., and Rawls, S.M. (2012). Mephedrone ('bath salt') elicits conditioned place preference and dopamine-sensitive motor activation. *Drug Alcohol Depend.* 126, 257–262.

López-Arnau, R., Martínez-Clemente, J., Pubill, D., Escubedo, E., and Camarasa, J. (2012). Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone. *Br. J. Pharmacol.* 167, 407–420.

Luethi, D., Kolaczynska, K.E., Docchi, L., Krähenbühl, S., Hoener, M.C., and Liechti, M.E. (2018). Pharmacological profile of mephedrone analogs and related new psychoactive substances. *Neuropharmacology* 134, 4–12.

Lusthof, K.J., Oosting, R., Maes, A., Verschraagen, M., Dijkhuizen, A., and Sprong, A.G.A. (2011). A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in The Netherlands. *Forensic Sci. Int.* 206, e93-95.

- Marona-Lewicka, D., Rhee, G.S., Sprague, J.E., and Nichols, D.E. (1996). Reinforcing effects of certain serotonin-releasing amphetamine derivatives. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 53, 99–105.
- Martínez-Clemente, J., Escubedo, E., Pubill, D., and Camarasa, J. (2012). Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 22, 231–236.
- Martínez-Clemente, J., López-Arnau, R., Carbó, M., Pubill, D., Camarasa, J., and Escubedo, E. (2013). Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacodynamics. *Psychopharmacology (Berl.)* 229, 295–306.
- Marusich, J.A., Grant, K.R., Blough, B.E., and Wiley, J.L. (2012). Effects of synthetic cathinones contained in “bath salts” on motor behavior and a functional observational battery in mice. *Neurotoxicology* 33, 1305–1313.
- Mash, D.C., Duque, L., Pablo, J., Qin, Y., Adi, N., Hearn, W.L., Hyma, B.A., Karch, S.B., Druid, H., and Wetli, C.V. (2009). Brain biomarkers for identifying excited delirium as a cause of sudden death. *Forensic Sci. Int.* 190, e13-19.
- Maskell, P.D., De Paoli, G., Seneviratne, C., and Pounder, D.J. (2011). Mephedrone (4-methylmethcathinone)-related deaths. *J. Anal. Toxicol.* 35, 188–191.
- Mayer, F.P., Wimmer, L., Dillon-Carter, O., Partilla, J.S., Burchardt, N.V., Mihovilovic, M.D., Baumann, M.H., and Sitte, H.H. (2016). Phase I metabolites of mephedrone display biological activity as substrates at monoamine transporters. *Br. J. Pharmacol.* 173, 2657–2668.
- Meyer, M.R., Du, P., Schuster, F., and Maurer, H.H. (2010). Studies on the metabolism of the  $\alpha$ -pyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) in rat and human urine and human liver microsomes using GC-MS and LC-high-resolution MS and its detectability in urine by GC-MS. *J. Mass Spectrom.* JMS 45, 1426–1442.
- Miliaressis, E., Rompré, P.P., and Durivage, A. (1982). Psychophysical method for mapping behavioral substrates using a moveable electrode. *Brain Res. Bull.* 8, 693–701.
- Miller, M.L., Creehan, K.M., Angrish, D., Barlow, D.J., Houseknecht, K.L., Dickerson, T.J., and Taffe, M.A. (2013). Changes in ambient temperature differentially alter the thermoregulatory, cardiac and locomotor stimulant effects of 4-methylmethcathinone (mephedrone). *Drug Alcohol Depend.* 127, 248–253.
- Motbey, C.P., Karanges, E., Li, K.M., Wilkinson, S., Winstock, A.R., Ramsay, J., Hicks, C., Kendig, M.D., Wyatt, N., Callaghan, P.D., et al. (2012). Mephedrone in adolescent rats: residual memory impairment and acute but not lasting 5-HT depletion. *PLoS One* 7, e45473.

- Motbey, C.P., Clemens, K.J., Apetz, N., Winstock, A.R., Ramsey, J., Li, K.M., Wyatt, N., Callaghan, P.D., Bowen, M.T., Cornish, J.L., et al. (2013). High levels of intravenous mephedrone (4-methylmethcathinone) self-administration in rats: neural consequences and comparison with methamphetamine. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 27, 823–836.
- Mugele, J., Nañagas, K.A., and Tormoehlen, L.M. (2012). Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann. Emerg. Med.* 60, 100–102.
- Murray, B.L., Murphy, C.M., and Beuhler, M.C. (2012). Death following recreational use of designer drug “bath salts” containing 3,4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *J. Med. Toxicol. Off. J. Am. Coll. Med. Toxicol.* 8, 69–75.
- Nader, M.A., Morgan, D., Gage, H.D., Nader, S.H., Calhoun, T.L., Buchheimer, N., Ehrenkaufer, R., and Mach, R.H. (2006). PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nat. Neurosci.* 9, 1050–1056.
- Nagai, F., Nonaka, R., and Satoh Hisashi Kamimura, K. (2007). The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 559, 132–137.
- Nakajima, S., and O’Regan, N.B. (1991). The effects of dopaminergic agonists and antagonists on the frequency-response function for hypothalamic self-stimulation in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 39, 465–468.
- Negreira, N., Erratico, C., Kosjek, T., van Nuijs, A.L.N., Heath, E., Neels, H., and Covaci, A. (2015). In vitro Phase I and Phase II metabolism of  $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone ( $\alpha$ -PVP), methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and methedrone by human liver microsomes and human liver cytosol. *Anal. Bioanal. Chem.* 407, 5803–5816.
- Negus, S.S., and Miller, L.L. (2014). Intracranial Self-Stimulation to Evaluate Abuse Potential of Drugs. *Pharmacol. Rev.* 66, 869–917.
- Nelson, M.E., Bryant, S.M., and Aks, S.E. (2014). Emerging drugs of abuse. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 32, 1–28.
- Nguyen, J.D., Aarde, S.M., Cole, M., Vandewater, S.A., Grant, Y., and Taffe, M.A. (2016). Locomotor Stimulant and Rewarding Effects of Inhaling Methamphetamine, MDPV, and Mephedrone via Electronic Cigarette-Type Technology. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 41, 2759–2771.
- Norman, A.B., Tabet, M.R., Norman, M.K., Fey, B.K., Tsibulsky, V.L., and Millard, R.W. (2011). The affinity of D2-like dopamine receptor antagonists determines the time to maximal effect on cocaine self-administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 338, 724–728.



- Norwood, C.S., Cornish, J.L., Mallet, P.E., and McGregor, I.S. (2003). Pre-exposure to the cannabinoid receptor agonist CP 55940 enhances morphine behavioral sensitization and alters morphine self-administration in Lewis rats. *Eur. J. Pharmacol.* *465*, 105–114.
- Novellas, J., López-Arnau, R., Carbó, M.L., Pubill, D., Camarasa, J., and Escubedo, E. (2015). Concentrations of MDPV in rat striatum correlate with the psychostimulant effect. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* *29*, 1209–1218.
- Nutt, D., King, L.A., Saulsbury, W., and Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet Lond. Engl.* *369*, 1047–1053.
- Olds, J., and Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* *47*, 419–427.
- Owesson-White, C.A., Ariansen, J., Stuber, G.D., Cleaveland, N.A., Cheer, J.F., Wightman, R.M., and Carelli, R.M. (2009). Neural encoding of cocaine-seeking behavior is coincident with phasic dopamine release in the accumbens core and shell. *Eur. J. Neurosci.* *30*, 1117–1127.
- Pail, P.B., Costa, K.M., Leite, C.E., and Campos, M.M. (2015). Comparative pharmacological evaluation of the cathinone derivatives, mephedrone and methedrone, in mice. *Neurotoxicology* *50*, 71–80.
- Parrott, A.C. (2002). Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol. Biochem. Behav.* *71*, 837–844.
- Pedersen, A.J., Reitzel, L.A., Johansen, S.S., and Linnet, K. (2013). In vitro metabolism studies on mephedrone and analysis of forensic cases. *Drug Test. Anal.* *5*, 430–438.
- Penders, T.M., Gestring, R.E., and Vilensky, D.A. (2012). Intoxication delirium following use of synthetic cathinone derivatives. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* *38*, 616–617.
- Pennartz, C.M., Groenewegen, H.J., and Lopes da Silva, F.H. (1994). The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. *Prog. Neurobiol.* *42*, 719–761.
- Philogene-Khalid, H.L., Hicks, C., Reitz, A.B., Liu-Chen, L.-Y., and Rawls, S.M. (2017). Synthetic cathinones and stereochemistry: S enantiomer of mephedrone reduces anxiety- and depressant-like effects in cocaine- or MDPV-abstinent rats. *Drug Alcohol Depend.* *178*, 119–125.
- Prosser, J.M., and Nelson, L.S. (2012). The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J. Med. Toxicol. Off. J. Am. Coll. Med. Toxicol.* *8*, 33–42.

Rácz, J., Gyarmathy, V.A., and Csák, R. (2016). New cases of HIV among people who inject drugs in Hungary: False alarm or early warning? *Int. J. Drug Policy* 27, 13–16.

Ramoz, L., Lodi, S., Bhatt, P., Reitz, A.B., Tallarida, C., Tallarida, R.J., Raffa, R.B., and Rawls, S.M. (2012). Mephedrone (“bath salt”) pharmacology: insights from invertebrates. *Neuroscience* 208, 79–84.

Rickli, A., Hoener, M.C., and Liechti, M.E. (2015). Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 25, 365–376.

Robinson, J.E., Agolia, A.E., Fish, E.W., Krouse, M.C., and Malanga, C.J. (2012). Mephedrone (4-methylmethcathinone) and intracranial self-stimulation in C57BL/6J mice: comparison to cocaine. *Behav. Brain Res.* 234, 76–81.

Robison, A.J., and Nestler, E.J. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 623–637.

Rosenauer, R., Luf, A., Holy, M., Freissmuth, M., Schmid, R., and Sitte, H.H. (2013). A combined approach using transporter-flux assays and mass spectrometry to examine psychostimulant street drugs of unknown content. *ACS Chem. Neurosci.* 4, 182–190.

Ross, E.A., Watson, M., and Goldberger, B. (2011). “Bath salts” intoxication. *N. Engl. J. Med.* 365, 967–968.

Rothman, R.B., and Baumann, M.H. (2003). Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *Eur. J. Pharmacol.* 479, 23–40.

Rothman, R.B., and Baumann, M.H. (2006). Balance between dopamine and serotonin release modulates behavioral effects of amphetamine-type drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1074, 245–260.

Rothman, R.B., Baumann, M.H., Dersch, C.M., Romero, D.V., Rice, K.C., Carroll, F.I., and Partilla, J.S. (2001). Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synap. N. Y. N* 39, 32–41.

Rothman, R.B., Vu, N., Partilla, J.S., Roth, B.L., Hufeisen, S.J., Compton-Toth, B.A., Birkes, J., Young, R., and Glennon, R.A. (2003). In vitro characterization of ephedrine-related stereoisomers at biogenic amine transporters and the receptorome reveals selective actions as norepinephrine transporter substrates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 307, 138–145.

Rothman, R.B., Blough, B.E., and Baumann, M.H. (2008). Dual dopamine/serotonin releasers: potential treatment agents for stimulant addiction. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* *16*, 458–474.

Ruttenber, A.J., Lawler-Heavner, J., Yin, M., Wetli, C.V., Hearn, W.L., and Mash, D.C. (1997). Fatal excited delirium following cocaine use: epidemiologic findings provide new evidence for mechanisms of cocaine toxicity. *J. Forensic Sci.* *42*, 25–31.

Sanchis-Segura, C., and Spanagel, R. (2006). Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addict. Biol.* *11*, 2–38.

Santali, E.Y., Cadogan, A.-K., Daeid, N.N., Savage, K.A., and Sutcliffe, O.B. (2011). Synthesis, full chemical characterisation and development of validated methods for the quantification of (±)-4'-methylmethcathinone (mephedrone): a new "legal high." *J. Pharm. Biomed. Anal.* *56*, 246–255.

Satterlee, J.S., Basanta-Sanchez, M., Blanco, S., Li, J.B., Meyer, K., Pollock, J., Sadri-Vakili, G., and Rybak-Wolf, A. (2014). Novel RNA modifications in the nervous system: form and function. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *34*, 15170–15177.

Schechter, M.D., and Glennon, R.A. (1985). Cathinone, cocaine and methamphetamine: similarity of behavioral effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* *22*, 913–916.

Schenk, S. (2009). MDMA self-administration in laboratory animals: a summary of the literature and proposal for future research. *Neuropsychobiology* *60*, 130–136.

Schenk, S., Gittings, D., Johnstone, M., and Daniela, E. (2003). Development, maintenance and temporal pattern of self-administration maintained by ecstasy (MDMA) in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* *169*, 21–27.

Schifano, F., Albanese, A., Fergus, S., Stair, J.L., Deluca, P., Corazza, O., Davey, Z., Corkery, J., Siemann, H., Scherbaum, N., et al. (2011). Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl.)* *214*, 593–602.

Schmidt, H.D., McGinty, J.F., West, A.E., and Sadri-Vakili, G. (2013). Epigenetics and psychostimulant addiction. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* *3*, a012047.

Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* *36*, 241–263.

Schultz, W., Dayan, P., and Montague, P.R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science* *275*, 1593–1599.

Schwendt, M., Rocha, A., See, R.E., Pacchioni, A.M., McGinty, J.F., and Kalivas, P.W. (2009). Extended methamphetamine self-administration in rats results in a selective reduction

of dopamine transporter levels in the prefrontal cortex and dorsal striatum not accompanied by marked monoaminergic depletion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* *331*, 555–562.

Sheikh, K.A., El-Setouhy, M., Yagoub, U., Alsanosy, R., and Ahmed, Z. (2014). Khat chewing and health related quality of life: cross-sectional study in Jazan region, Kingdom of Saudi Arabia. *Health Qual. Life Outcomes* *12*, 44.

Shortall, S.E., Macerola, A.E., Swaby, R.T.R., Jayson, R., Korsah, C., Pillidge, K.E., Wigmore, P.M., Ebling, F.J.P., Richard Green, A., Fone, K.C.F., et al. (2013). Behavioural and neurochemical comparison of chronic intermittent cathinone, mephedrone and MDMA administration to the rat. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* *23*, 1085–1095.

Siciliano, C.A., Ferris, M.J., and Jones, S.R. (2015). Cocaine self-administration disrupts mesolimbic dopamine circuit function and attenuates dopaminergic responsiveness to cocaine. *Eur. J. Neurosci.* *42*, 2091–2096.

Siciliano, C.A., Fordahl, S.C., and Jones, S.R. (2016). Cocaine Self-Administration Produces Long-Lasting Alterations in Dopamine Transporter Responses to Cocaine. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *36*, 7807–7816.

Simmler, L.D., and Liechti, M.E. (2017). Interactions of Cathinone NPS with Human Transporters and Receptors in Transfected Cells. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* *32*, 49–72.

Simmler, L.D., Buser, T.A., Donzelli, M., Schramm, Y., Dieu, L.-H., Huwyler, J., Chaboz, S., Hoener, M.C., and Liechti, M.E. (2013). Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br. J. Pharmacol.* *168*, 458–470.

Sitte, H.H., and Freissmuth, M. (2010). The reverse operation of Na(+)/Cl(-)-coupled neurotransmitter transporters--why amphetamines take two to tango. *J. Neurochem.* *112*, 340–355.

Sogawa, C., Sogawa, N., Ohyama, K., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Sora, I., and Kitayama, S. (2011). Methylone and monoamine transporters: correlation with toxicity. *Curr. Neuropharmacol.* *9*, 58–62.

Spiller, H.A., Ryan, M.L., Weston, R.G., and Jansen, J. (2011). Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. *Clin. Toxicol. Phila. Pa* *49*, 499–505.

Steinberg, E.E., Boivin, J.R., Saunders, B.T., Witten, I.B., Deisseroth, K., and Janak, P.H. (2014). Positive reinforcement mediated by midbrain dopamine neurons requires D1 and D2 receptor activation in the nucleus accumbens. *PLoS One* *9*, e94771.

Strano-Rossi, S., Cadwallader, A.B., de la Torre, X., and Botrè, F. (2010). Toxicological determination and in vitro metabolism of the designer drug methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) by gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* RCM 24, 2706–2714.

Thanos, P.K., Volkow, N.D., Freimuth, P., Umegaki, H., Ikari, H., Roth, G., Ingram, D.K., and Hitzemann, R. (2001). Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J. Neurochem.* 78, 1094–1103.

Tritsch, N.X., and Sabatini, B.L. (2012). Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron* 76, 33–50.

Trujillo-Pisanty, I., Conover, K., and Shizgal, P. (2013). A new view of the effect of dopamine receptor antagonism on operant performance for rewarding brain stimulation in the rat. *Psychopharmacology (Berl.)*.

Tsai, H.-C., Zhang, F., Adamantidis, A., Stuber, G.D., Bonci, A., de Lecea, L., and Deisseroth, K. (2009). Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science* 324, 1080–1084.

Tye, K.M., Mirzabekov, J.J., Warden, M.R., Ferenczi, E.A., Tsai, H.-C., Finkelstein, J., Kim, S.-Y., Adhikari, A., Thompson, K.R., Andalman, A.S., et al. (2013). Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature* 493, 537–541.

Tyrkkö, E., Andersson, M., and Kronstrand, R. (2016). The Toxicology of New Psychoactive Substances: Synthetic Cathinones and Phenylethylamines. *Ther. Drug Monit.* 38, 190–216.

Upton, R.N., and Doolette, D.J. (1999). Kinetic aspects of drug disposition in the lungs. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 26, 381–391.

Valenstein, E.S., and Campbell, J.F. (1966). Medial forebrain bundle-lateral hypothalamic area and reinforcing brain stimulation. *Am. J. Physiol.* 210, 270–274.

Van Hout, M.C., and Bingham, T. (2012). “A costly turn on”: patterns of use and perceived consequences of mephedrone based head shop products amongst Irish injectors. *Int. J. Drug Policy* 23, 188–197.

Varner, K.J., Daigle, K., Weed, P.F., Lewis, P.B., Mahne, S.E., Sankaranarayanan, A., and Winsauer, P.J. (2013). Comparison of the behavioral and cardiovascular effects of mephedrone with other drugs of abuse in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 225, 675–685.

Visanji, N.P., Mitchell, S.N., O’Neill, M.J., and Duty, S. (2006). Chronic pre-treatment with nicotine enhances nicotine-evoked striatal dopamine release and alpha6 and beta3 nicotinic acetylcholine receptor subunit mRNA in the substantia nigra pars compacta of the rat. *Neuropharmacology* 50, 36–46.

Vlachou, S., and Markou, A. (2011). Intracranial Self-Stimulation. In *Animal Models of Drug Addiction*, (Humana Press), pp. 3–56.

Volkow, N.D., and Fowler, J.S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 10, 318–325.

Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Ding, Y.S., Sedler, M., Logan, J., Franceschi, D., Gatley, J., Hitzemann, R., et al. (2001). Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am. J. Psychiatry* 158, 2015–2021.

Volkow, N.D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J.S., Logan, J., Childress, A.-R., Jayne, M., Ma, Y., and Wong, C. (2008). Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are coupled with cocaine cues. *NeuroImage* 39, 1266–1273.

Volkow, N.D., Baler, R.D., Compton, W.M., and Weiss, S.R.B. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *N. Engl. J. Med.* 370, 2219–2227.

Wakabayashi, K.T., Ren, S.E., and Kiyatkin, E.A. (2015). Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) mimics cocaine in its physiological and behavioral effects but induces distinct changes in NAc glucose. *Front. Neurosci.* 9, 324.

Watterson, L.R., and Olive, M.F. (2014). Synthetic cathinones and their rewarding and reinforcing effects in rodents. *Adv. Neurosci. Hindawi* 2014, 209875.

Watterson, L.R., Hood, L., Sewalia, K., Tomek, S.E., Yahn, S., Johnson, C.T., Wegner, S., Blough, B.E., Marusich, J.A., and Olive, M.F. (2012). The Reinforcing and Rewarding Effects of Methylone, a Synthetic Cathinone Commonly Found in “Bath Salts.” *J. Addict. Res. Ther. Suppl* 9.

Watterson, L.R., Kufahl, P.R., Nemirovsky, N.E., Sewalia, K., Grabenauer, M., Thomas, B.F., Marusich, J.A., Wegner, S., and Olive, M.F. (2014). Potent rewarding and reinforcing effects of the synthetic cathinone 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV). *Addict. Biol.* 19, 165–174.

Wee, S., Anderson, K.G., Baumann, M.H., Rothman, R.B., Blough, B.E., and Woolverton, W.L. (2005). Relationship between the serotonergic activity and reinforcing effects of a series of amphetamine analogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 313, 848–854.

Welter, M., Vallone, D., Samad, T.A., Meziane, H., Usiello, A., and Borrelli, E. (2007). Absence of dopamine D2 receptors unmasks an inhibitory control over the brain circuitries activated by cocaine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 6840–6845.

Wilson, J.M., and Kish, S.J. (1996). The vesicular monoamine transporter, in contrast to the dopamine transporter, is not altered by chronic cocaine self-administration in the rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *16*, 3507–3510.

Winstock, A.R., Mitcheson, L.R., Deluca, P., Davey, Z., Corazza, O., and Schifano, F. (2011). Mephedrone, new kid for the chop? *Addict. Abingdon Engl.* *106*, 154–161.

Wise, R.A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend.* *51*, 13–22.

Wise, R.A. (2005). Forebrain substrates of reward and motivation. *J. Comp. Neurol.* *493*, 115–121.

Wise, R.A. (2008). Dopamine and Reward: The Anhedonia Hypothesis 30 years on. *Neurotox. Res.* *14*, 169–183.

Wise, R.A., Newton, P., Leeb, K., Burnette, B., Pocock, D., and Justice, J.B. (1995). Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* *120*, 10–20.

Wood, D.M., Davies, S., Greene, S.L., Button, J., Holt, D.W., Ramsey, J., and Dargan, P.I. (2010). Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin. Toxicol. Phila. Pa* *48*, 924–927.

Wood, D.M., Hunter, L., Measham, F., and Dargan, P.I. (2012). Limited use of novel psychoactive substances in South London nightclubs. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* *105*, 959–964.

Wright, M., Vandewater, S., Angrish, D., Dickerson, T., and Taffe, M. (2012). Mephedrone (4-methylmethcathinone) and d-methamphetamine improve visuospatial associative memory, but not spatial working memory, in rhesus macaques. *Br. J. Pharmacol.* *167*, 1342–1352.

Xu, P., Qiu, Y., Zhang, Y., Bai, Y., Xu, P., Liu, Y., Kim, J.H., and Shen, H. (2015). The Effects of 4-Methylethcathinone on Conditioned Place Preference, Locomotor Sensitization, and Anxiety-Like Behavior: A Comparison with Methamphetamine. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* *19*.

You, Z.B., Chen, Y.Q., and Wise, R.A. (2001). Dopamine and glutamate release in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rat following lateral hypothalamic self-stimulation. *Neuroscience* *107*, 629–639.

Zahm, D.S., Becker, M.L., Freiman, A.J., Strauch, S., Degarmo, B., Geisler, S., Meredith, G.E., and Marinelli, M. (2010). Fos after single and repeated self-administration of cocaine

and saline in the rat: emphasis on the Basal forebrain and recalibration of expression. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 35, 445–463.

Zelger, J.L., and Carlini, E.A. (1980). Anorexigenic effects of two amines obtained from *Catha edulis* Forsk. (Khat) in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12, 701–705.

Zolkowska, D., Jain, R., Rothman, R.B., Partilla, J.S., Roth, B.L., Setola, V., Prisinzano, T.E., and Baumann, M.H. (2009). Evidence for the involvement of dopamine transporters in behavioral stimulant effects of modafinil. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 329, 738–746.

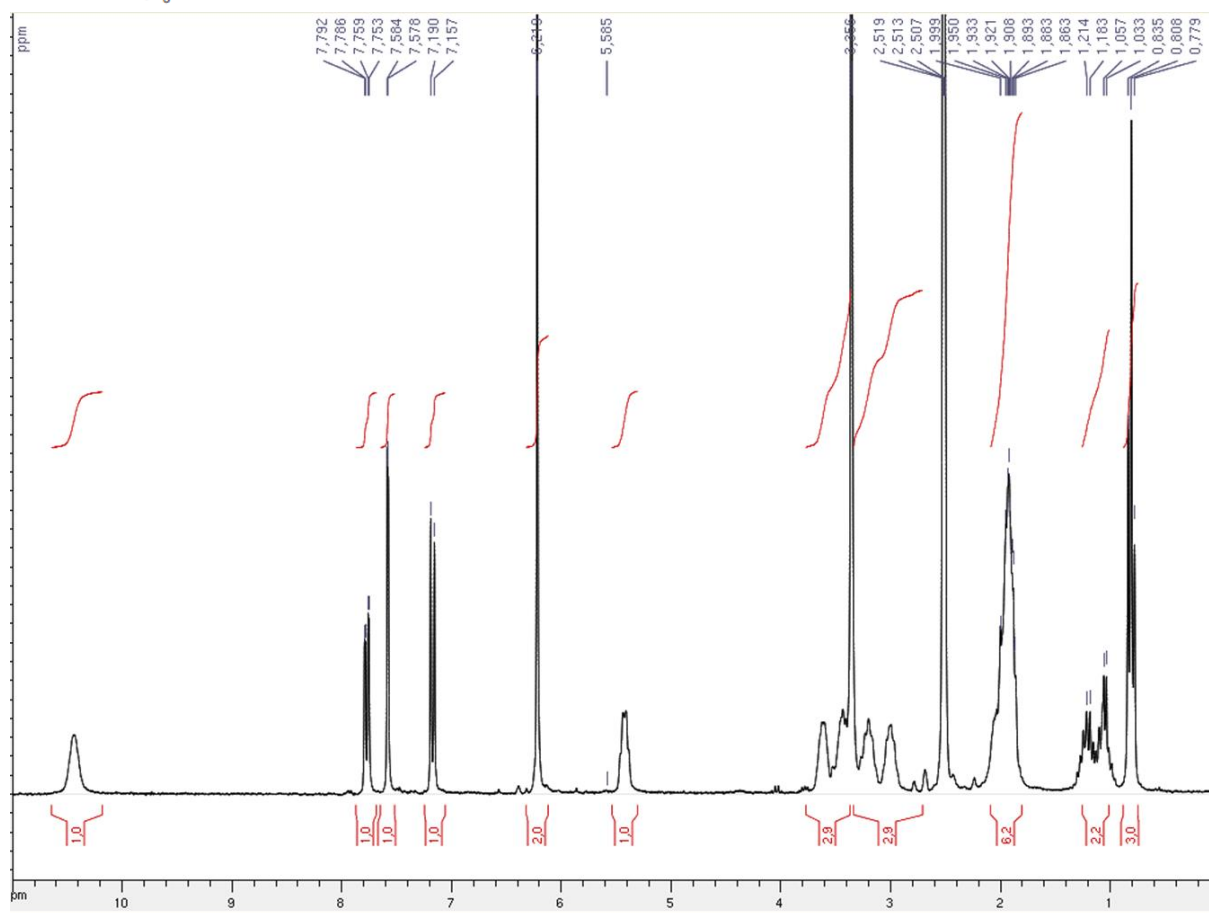
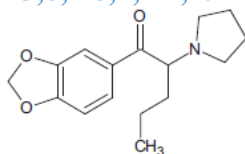


# ANNEXES

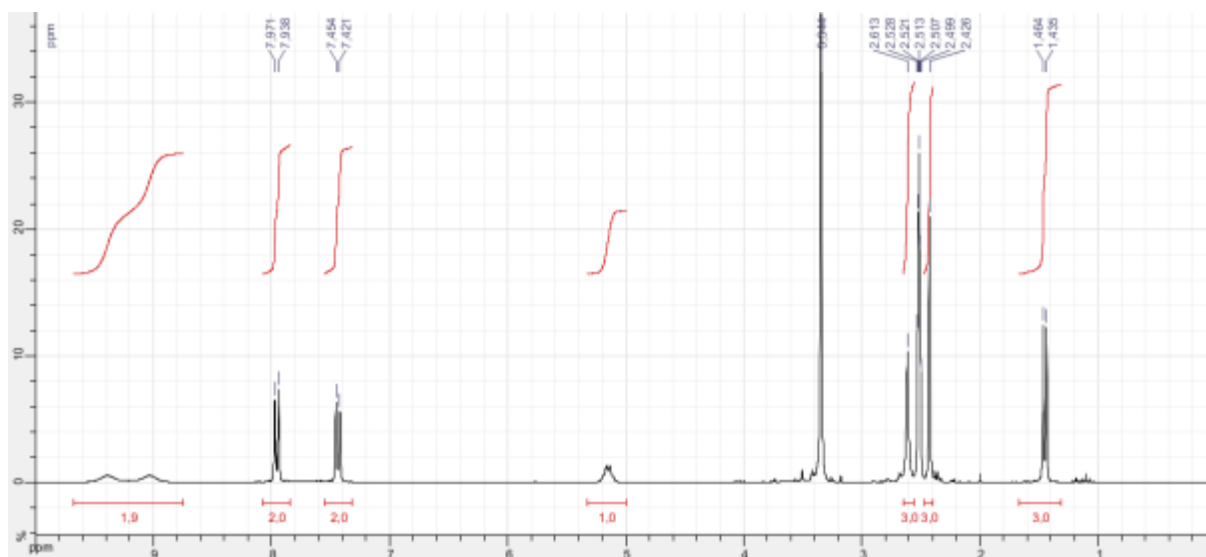
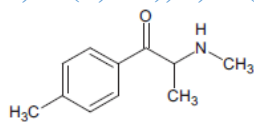
# Annexe 1 : Tableau des « Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) »

2008	2006	2010	2001	DMT	JWH-018*	2014	2005
Mephedrone*	BZP	x-APB	2C-B*	<b>2004</b>	<b>2009</b>	Acetylfentanyl	Tiletamine*
<b>2009</b>	pCPP	<b>2011</b>	2C-T-7*	5-MeO-DIPT	JWH-073	Despropionyl-2-fluoro fentanyl	<b>2010</b>
3-FMC*	TFMPP*	4-MeO-PCP	<b>2002</b>	5-MeO-DMT	<b>2011</b>		MDAI
4-fluoroethcathinone*	<b>2007</b>	Methoxetamine*	2C-T-2*	<b>2011</b>	AM-2201	<b>2015</b>	pFBT
Methylone*	DBZP	MPA / methylthienylpropamine	TMA-2*	4-AcO-DMT	JWH-019	Ocfentanil	x-APB
<b>2010</b>	<b>2009</b>	<b>2012</b>	<b>2004</b>	4-AcO-MIPT	JWH-122	o-desmethyltramadol	<b>2011</b>
4-MEC*	pFPP	<b>2012</b>	2C-I*	DIPT	JWH-210	U-47,700	4-MeO-PCP
Ethylcathinone	<b>2014</b>	5-APDB	<b>2005</b>	<b>2012</b>	JWH-250	Valeryl-fentanyl	Methoxetamine*
<b>2011</b>	MBZP	<b>2013</b>	MDHOET	5-MeO-DALT	<b>2012</b>	<b>2016</b>	MPA / methylthienylpropamine
alpha-PVP*	Methoxypiperamide	2-MeO-Ketamine	<b>2007</b>	5-MeO-MIPT	5F-UR-144	Furanyl-fentanyl	
BMDB*		5-MAPB	N methyl PEA	<b>2013</b>	HU-331	Metafluorofentanyl	<b>2012</b>
Butylone*		x-APDB	<b>2009</b>	4-HO-MIPT	JWH-081	W-15	2-Aminoindan
Ethylone*		x-EAPB	1-PEA	5-MeO-Tryptamine	JWH-122 (5-fluoropentyl)		5-APDB
MDPV*		x-MAPB	4-FMP* ou 4-FA*	<b>2014</b>	JWH-122 N(4-pentenyl)		Etqualone
Pentadone*		<b>2014</b>	DOB	4-ACO-DIPT	JWH-200		Ethylphenidate
Pentylone*		2C-B-FLY	DOC	4-HO-DET	Methanandamide		<b>2013</b>
<b>2012</b>		3-MeO-PCP	PMMA*	4-HO-MET	RCS-4		2-DPMP
bk-MDDMA*		bk-MPA	<b>2010</b>	<b>2016</b>	UR-144		2-MeO-Ketamine
Isoethcathinone*		<b>2015</b>	2C-D	AL-LAD	UR-144 (-2H)		5-MAPB
MOPPP*		5-APB	2C-E	DPT	<b>2013</b>		Flubromazepam
N-ethylbuphedrone*		Benocyclidine	4-FMA	ETH-LAD	5F-AB-PINACA		Methoxyphenidine
<b>2013</b>		Deschloro-N-ethyl- ketamine	4-MA*		5F-AKB-48		N-ethylorketamine
alpha-PBP*			Ethylamphetamine*		5F-PB22		Phenibut
alpha-PVT*		Methamnetamine	<b>2011</b>		AB-FUBINACA		x-APDB
MDPPP*		<b>2016</b>	3,4 DMMA		AB-PINACA		x-EAPB
MPHP*		5-EAPB	<b>2012</b>		APICA		x-MAPB
<b>2014</b>		Deschloroketamine	25I-NBOMe		Apinaca		<b>2014</b>
2-FMC*		Thiopropamine	2C-P		BB-22		2-MeO-Diphenidine
3-CMC/Clophedrone*			<b>2013</b>		JWH-203		3-MeO-PCP
3-MeO-MC*			25B-NBOMe		JWH-307		4,4'-DMAR
3-MMC*			25C-NBOMe		PB-22		5-IAI
4-EEC*			25H-NBOMe		RH-34		bk-MPA
4-EMC*			2C-C		STS-135		D2PM
4F-alpha-PVP*			bk-2C-B		<b>2014</b>		Diclazepam
4F-Pentadone			DMA-NBTOMe		5-CI-UR-144		Dimethocaine
4-MeO-alpha-PEP*			Escaline		5F-AMB		Diphenidine
4-methyl-N,N- diethylcathinone*			Proscaline		5F-MN-24		Etizolam
4-methyl-N- ethylorketamine*			<b>2014</b>		AB-CHMINACA		LSZ
alpha-PEP / PV8*			25D-NBOMe		AM-1220		Mephetramine
Brephedrone / 4-BMC*			2-FMA		AM-2201 indazole analogue		Methylnaphthidate (HDMP-28)
MBDB*			2-Phenethylamine		AM-2232		N-methyl-2AI
N-methyl-bk-MMDA-2*			3C-E		FUB-PB-22		3,4-CTMP / 3,4 dichlorométhylphénidate
<b>2015</b>			4-Chloroamphetamine		JWH-018 adamantyl carboxamide / APICA		Pramiracetam
1-naphyrone*			Allylescaline		JWH-018 indazole analogue		<b>2015</b>
2-MMC*			<b>2015</b>		JWH-018		1p-LSD
3,4-DMMC*			DMAA		quinolinecarboxylate		2-MAPB
4-CMC / clephedrone*			PMA		SDB-006		3F-Phenmetrazine
5-BPDI*			x,x-DMA		THJ-2201		4-methylpentan-2-amine / DMBA
alpha-PHP*			<b>2016</b>		<b>2015</b>		5-HTP
alpha-PNP*			25C-NBF		5F-AB-FUPPYCA		ALD-52
Buphedrone*			2C-H		5F-MDMB-PINACA		Benocyclidine
Dipentylone*					5F-PY-PICA		Clonazepam
Ethylhexedrone (NEH)*					ADB-CHMINACA		Deschloro-N-ethyl-ketamine
Hexedrone					AM-6527		Ephedrine / NEDPA
MalphapPP*					AMB-FUBINACA		Flubromazolam
MDPBP*					CUMYL-THPINACA		Isopropylphenidate
Mexedrone*					FUB-JWH 018		LSA
nor-Mephedrone (4-MC)*					MDMB-CHMICA		Nifoxipam
tBuONE*					MDMB-FUBINACA		Pyrazolam
TH-PVP*					NM-2201		<b>2016</b>
<b>2016</b>					<b>2016</b>		4F-ethylphénidate
3-MEC*					5C-AKB-48		4-fluorométhylphénidate (4F-MPH)
4-chloroethcathinone*					5F-MDMB-PICA		5-EAPB
4-Cl-α-PNP*					ADB-FUBINACA		Deschloroketamine
4-Cl-α-PPP*					AM-2201		Noopept
4-Cl-α-PVP*					indazolecarboxamide		xF-phenmetrazine
4F-α-PEP					AMB-CHMICA		
4F-α-PHP					CUMYL-5F-PINACA		
4-MeO-alpha-PV9					EG-018		
4-méthyl-buphédrone*					FUB-AKB48		
4-méthyl-buphédrone, N-benzyl derivative*					MDMB-CHMCZCA		
5-DBFPV					MDMB-FUBICA		
alpha-PPP					<b>2017</b>		
Dibutylone / bk-MMBDB					CUMYL-4CN-BINACA		
Dimethylone							
Ephylone							
MDPHP*							
Naphyrone							
N-methylbenzedrone							
N-methyl-bk-MMDA-5							
x,x-DMMC							
xF-α-PHP							
<b>2017</b>							
DL-4662							
N-ethylorketamine							

Annexe 2 : Spectre RMN de la MDPV :  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,60 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,18 (s, 2H), 5,48 (q, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,10-1,81 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,78 (t, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195,2, 153,7, 1489,0, 129,9, 126,8, 109,2, 108,5, 67,5, 54,1, 52,6, 32,7, 23,6, 18,2, 14,4.



Annexe 3 : Spectre RMN de la méphédronne :  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9,05-9,5 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 5.12 (q, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,47 (d, 3H).



### **Résumé:**

**Contexte :** Les cathinones de synthèse, dérivés bêta-céto des amphétamines, constituent une famille de nouvelles substances psychoactives et stimulantes dont la consommation croit exponentiellement depuis environ 10 ans. Les sels de bain, vendus souvent en toute légalité, contiennent des mélanges de cathinones comme la méthylènedioxyprovalérone (MDPV) et la méphédrone. L'objectif de ce travail était de faire une revue de la littérature scientifique d'une part et d'étudier les effets stimulants dans des conditions d'administration expérimentales se rapprochant le plus de leur mode de consommation usuel chez l'homme d'autre part. **Méthode :** Synthèse organique en laboratoire de MDPV et de méphédrone ; étude des effets du mélange sur l'activité locomotrice en labyrinthe après gavage chez le rat Sprague-Dawley ; étude pharmacocinétique pour identifier le mécanisme d'interaction. **Résultats :** Après avoir surmonté plusieurs difficultés techniques, nous avons synthétisé 9 g de MDPV et 4,6 g de méphédrone. Le mélange MDPV (3 mg/kg) / méphédrone (30 mg/kg) était responsable chez le rat d'une augmentation significative de l'activité locomotrice en fonction du temps par rapport au NaCl 9%, MDPV et méphédrone seules ( $p=0,02$ ). **Conclusions :** Le mélange MDPV/méphédrone augmente l'activité locomotrice du rat en comparaison à chacune des substances administrées séparément. Néanmoins, le mécanisme d'interaction reste encore à déterminer. **Mots-clés :** MDPV ; méphédrone ; mélange ; synthèse organique ; activité locomotrice

### **Summary:**

**Background:** Synthetic cathinones, beta-keto-amphetamine derivatives, are new psychoactive and stimulant substances with exponential increasing use in the last 10 years. Bath salts, often sold legally, contain mixtures of several cathinones like methylenedioxyprovalerone (MDPV) and mephedrone. Our objective was firstly to do a review of scientific literature and secondly to study cathinones-related stimulant effects in experimental conditions mimicking their real use in humans. **Methods:** Organic synthesis of MDPV and mephedrone in our laboratory; investigation of the effects of MDPV/mephedrone mixture on Sprague-Dawley rat locomotor activity in an open-field after intragastric administration; pharmacokinetic study aiming at identifying MDPV/mephedrone mechanisms of interaction. **Results:** Despite several technical difficulties, we were able to produce 9 g MDPV and 4.6 g mephedrone. MDPV (3 mg/kg) / mephedrone (30 mg/kg) was responsible for a significant increase in rat locomotor activity in comparison to saline, MDPV and mephedrone alone ( $p=0.02$ ). **Conclusion:** MDPV/mephedrone mixture significantly increases locomotor activity in rats in comparison to each substance administered alone. However, their exact mechanism of interaction still remains to be clarified.

**Keywords:** MDPV; mephedrone; mixture; organic synthesis; locomotor activity

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 septembre 2019

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par : Christophe Poiré

Sujet : Les cathinones de synthèse : revue de la bibliographie, synthèse et caractérisation PK/PD de la MDPV et de la méphédrone seules ou en associationJury :

Président : M, Jean Bernard REGNOUF de VAINS, Professeur des universités

Directeur : Mme. Nadia BENTURQUIA, Maitre de conférences

Codirecteur : Mme. Isabelle LARTAUD, Professeur des universités

Juge : M Luc FERRARI, Professeur des universités

Vu,

Nancy, le 20 août 2019


Le Président du Jury

Directeur de Thèse



Mme N Benturquia

Mme Isabelle LARTAUD.



Vu et approuvé,

Nancy, le 7.09.2019

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 6/09/2019

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10934