

Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
Département stupéfiants et psychotropes

COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 97^{ème} réunion du 19 avril 2012
Adopté le 21 juin 2012*

1. LISTE DES PARTICIPANTS	2
2. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
3. QUORUM	3
4. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 14 FEVRIER 2012	3
5. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE SUR LA MÉPHÉNÉSINE	4
6. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DE LA 4 MÉTHYLAMPHÉTAMINE	8

Mots clés : méphénisine, Décontractyl®, 4-méthylamphétamine

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme RICHARD, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,

M. HERSZKOWICZ, représentant le Directeur Général de la Santé,

Mme PARENT, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,

M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,

Mme THOMAS, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,

Mme PFLETSCHINGER, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,

Mme GUILLEMER, représentant le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

M. RAULT, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,

Mme DURAND, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,

M. DE HARO, représentant le réseau de Toxicovigilance,

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie :
M. MALLARET (Président),
M. BORDET (membre titulaire), Mme LAPEYRE-MESTRE (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. DELILE (membre suppléant ayant voix délibérative), M. MAGNIN (membre titulaire), M. POLOMENI (membre titulaire),
- En qualité de toxicologue analyste : M. PEPIN (membre titulaire),
- En qualité de pharmacien d'officine : M. ROBINET (membre titulaire)
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 5 :

Mme BOUCHER (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Lyon)

Dans le cadre du point 6 :

Mme DEHEUL (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Lille)

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

Mme COURNÉ, Mme FABREGUETTES, M. LUCAS.

ÉTAIENT EXCUSÉS

M. ETCHEVERRY, représentant le Directeur général de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,

Mme POUSSET, la Directrice de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

M. VIAL, représentant le Président de la Commission Nationale de Pharmacovigilance,

Mme AVRIL, M. BAILLY, M. BEAUVERIE, M. KARILA, Mme JOLLIET, M. LAGIER, Mme LASSALE, M. LAVAL, M. QUENEAU, M. SERRIE, Mme SIBENALER, M. THIRION, M. VIAL.

ÉTAIENT ABSENTS

Mme SALOMON, représentant la Directrice générale de l'Offre de Soins,

Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action Sociale,

M. VALETTE-VALLA, représentant la Direction des Affaires criminelles et des grâces

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucune situation de conflits d'intérêts n'a été déclarée et évaluée préalablement à la séance pour les membres présents lors de la réunion.

2. QUORUM

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance.

3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 14 FEVRIER 2012

Le compte-rendu de la réunion de la Commission du 14 février 2012 est adopté à l'unanimité des membres présents sous réserve de la modification suivante :

- Page 20 : la phrase « Toutefois, certains membres estiment cette mesure « lourde » et pouvant être stigmatisante. En effet, son application à un seul médicament de la classe des antidépresseurs risque de singulariser les patients traités. » est remplacée par « Toutefois, certains membres estiment que l'application de cette mesure à un seul médicament de la classe des antidépresseurs risque de singulariser les patients traités. »

4. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE SUR LA MÉPHÉNÉSINE

A la suite de signalements récents d'abus et de dépendance avec la méphénésine, l'Afssaps a diligenté l'ouverture d'une enquête officielle d'addictovigilance concernant les médicaments refermant ce principe actif. Cette enquête a été confiée au Centre d'Évaluation et d'Information sur le Pharmacodépendance (CEIP) de Lyon.

Présentation du rapporteur

1. Utilisation thérapeutique

La méphénésine est un médicament utilisé dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses chez les patients âgés de plus de 15 ans.

Actuellement, la méphénésine est disponible sous forme sèche (DECONTRACTYL® 500mg, comprimé) et sous forme topique (DECONTRACTYL BAUME®, pommade contenant aussi du nicotinate de méthyle).

La posologie par voie orale est de 1 à 2 comprimés, 3 fois par jour (soit 1,5 à 3 grammes par jour).

D'autres spécialités en contenant ne sont plus sur le marché (DECONTRACTYL® comprimés à 250 mg, TRAUMALGYL®, crème et BAUME ALGIPAN®).

2. Identification de la substance / chimie

La méphénésine est un dérivé du propanediol.

Parfois connue sous d'autres noms (3-(2-méthylphénoxy) propane-1,2-diol ; 3-(otoloxo) propane-1,2-diol ; crésoxypropanediol ou encore myanesin), elle fait partie des myorelaxants d'action centrale dans la classification ATC (M03BX06).

Poudre blanche cristalline, sans odeur, elle a une saveur amère et provoque une sensation d'engourdissement lorsqu'elle est appliquée sur la langue.

Elle est peu soluble dans l'eau mais voit sa solubilité accrue en cas de chauffage, avec obtention de solutions dites super saturées après refroidissement. Elle est beaucoup plus soluble dans d'autres solvants tels que l'éthanol et le propylène-glycol.

3. Pharmacodynamie

Chef de file des myorelaxants d'action centrale, elle est dotée à doses thérapeutiques d'une action dépressive de l'arc réflexe polysynaptique (inhibition de l'interneurone), au niveau de la moelle épinière. A doses plus élevées, elle déprime également l'arc réflexe monosynaptique et agit au niveau supraspinal (tronc cérébral, noyaux de la base, thalamus).

Un effet stabilisant de membrane des motoneurons participe à son action sur les réflexes médullaires.

Elle est en outre dotée d'une action anesthésique locale proche de celle de la procaine.

D'autres études suggèrent une action sur la jonction neuromusculaire (*curare-like action*) à doses élevées. Il est en effet observé un allongement de la période réfractaire du muscle strié *in vitro* et *in vivo*, sans bloquer la transmission neuromusculaire. Le mécanisme en est encore mal élucidé.

4. Pharmacocinétique

4.1 Absorption

La méphénésine est rapidement résorbée par le tractus gastro-intestinal (Tmax en $0,8 \pm 0,1$ h et Cmax = $1,33 \pm 0,18$ µg/mL après ingestion de 500 mg). Elle est largement distribuée dans l'organisme, avec notamment un ratio [cerveau] / [plasma] toujours supérieur à 1 et en moyenne égal à 2 (chez l'Animal).

4.2 Métabolisme

Sa demi-vie est courte (t1/2 = 0,5 - 1h) de même que sa durée d'action (de l'ordre de 30 min après injection par voie intraveineuse et de 60 à 90 min après ingestion). Elle est rapidement métabolisée au niveau hépatique (oxydation) en métabolites inactifs : acide β-(o-toloxo) lactique et acide β-(2-méthyl-4-hydroxyphénoxy) lactique (présents dès la 30ème minute après administration).

4.3 Elimination

Par voie rénale principalement sous forme de métabolite acide β-(o-toloxo) lactique (33% à 54%) ; sous forme de dérivés glucurono-conjugués (forme libre < 1%). La méphénésine inchangée est en revanche très minoritaire.

5. Toxicologie animale

Tonus musculaire : une relaxation musculaire et diminution de l'activité locomotrice spontanée sont observées (10-12 mg/kg) ; une paralysie flaccide et transitoire (durée 5-10 min) sans perte de conscience survient avec l'augmentation des doses (30-50 mg/kg). L'augmentation des doses induit un allongement de la durée de la paralysie.

Respiration : la bradypnée avec mouvements respiratoires amples pendant 4-8 minutes ; puis courts épisodes d'apnée de résolution spontanée pour des doses plus élevées voire mort par arrêt respiratoire.

Pression artérielle : hypotension artérielle de plus en plus marquée en cas d'augmentation des doses.

Système nerveux central : il n'est pas observé de convulsion ni d'agitation après l'injection rapide de doses toxiques ; une potentialisation de l'action des barbituriques (avec obtention d'une narcose profonde et d'une relaxation musculaire complète) et de l'action analgésique de la morphine est décrite. La marge thérapeutique de la méphénésine est élevée.

6. Toxicologie humaine

Outre les effets mentionnés dans la monographie de la méphénésine, divers effets indésirables sont mentionnés dans la littérature médicale, que ce soit avec la voie injectable comme avec la voie orale.

Fonction rénale : Des cas d'hématurie, d'hémolyse avec hémoglobinurie ou d'insuffisance rénale ont été rapportés avec la voie injectable.

Fonction cardiovasculaire : Une vasodilatation périphérique avec flush (visage et cou) a été décrite, de même que la survenue d'épisodes d'hypotension artérielle, attribuée à un retour veineux insuffisant du fait de la flaccidité musculaire (avec la voie injectable). Enfin, la survenue de troubles du rythme cardiaque (bradycardie et troubles de la conduction avec bloc partiel notamment) a été rapportée avec la voie injectable.

Système nerveux central et fonction respiratoire : Une somnolence est parfois décrite, voire de brèves pertes de conscience (ces dernières avec la voie injectable). La survenue de nystagmus est rapportée (voie injectable), ainsi que celles de vertiges (parfois avec flou visuel), ces dernières manifestations pouvant également s'inscrire dans un tableau d'hypotension artérielle.

Des signes d'insuffisance respiratoire sont décrits, par voie injectable en association avec des barbituriques. De tels effets sont également rapportés avec la seule méphénésine en surdosage par voie orale.

Effets locaux : Après injection, des thromboses locales ou une inflammation sévère voire une nécrose des tissus ont été rapportées. Une anesthésie locale des muqueuses du pharynx peut survenir après ingestion de fortes doses, à l'origine de fausses routes voire d'inhalations bronchiques potentielles.

Décès : Cinq décès survenus au décours d'administration de méphénésine sont mentionnés dans la littérature (dont 1 non décrit) :

- en 1947 : complications au décours d'une anesthésie générale chez une jeune femme de 22 ans ; chute de la pression artérielle systolique 10 minutes après la 3^{ème} injection de méphénésine ; installation dans les jours qui ont suivi d'un tableau associant vomissements itératifs, hématurie, urémie (J5), convulsions et œdème pulmonaire (J6) et décès à J7 ; stigmates macro et microscopiques d'anoxie rénale à l'autopsie (*Newhouse et al, An unusual complication of myanesin therapy in the treatment of tetanus. Br Med J 1950;2:981-983*) ;
- en 1950 : 2 décès survenus au décours d'un traitement du tétanos par doses élevées de méphénésine : le premier décès attribué à une défaillance respiratoire non rattachée directement à la méphénésine mais à une sédation probablement trop importante au début de la prise en charge (méphénésine associée à des barbituriques) ; le second en rapport avec les complications pulmonaires consécutives à une inhalation bronchique attribuée aux propriétés anesthésiques locales de la méphénésine. (*Hewer TF & Woolmer RF. Death from renal anoxia after myanesin anaesthesia. Lancet. 1947;2:909.1947*)
- en 2007 (double cas grave laboratoire) : une patiente est retrouvée chez elle inconsciente et bradypnéique ; un arrêt cardiorespiratoire survient, puis le décès malgré les tentatives de réanimation ; une inhalation bronchique bilatérale (bronches distales) est relevée à l'autopsie ; seule la méphénésine est retrouvée dans le sang (15,8 µg/mL) ainsi que dans les 6 segments capillaires – cheveux- prélevés (soit une durée d'exposition comprise entre 5 et 6 mois avant le décès) ; les auteurs discutent la signification de la concentration sanguine de méphénésine (probablement sous-estimée) et soulignent un probable abus de méphénésine (voire dépendance ?) chez cette patiente. (*Fanton L et al, Fatal mephensin intoxication. J Forensic Sci 2007;52:221-223*)

7. Potentiel de dépendance : données animales

Peu de données sont disponibles. En 1983, une étude sur des rats rendus dépendants au phénobarbital évalue la dépendance croisée avec plusieurs psychotropes dont la méphénésine (ainsi que barbital, phénobarbital, éthanol, diazépam, nitrazépam, méprobamate, etc). (*Tagashira E et al, Cross-physical dependence liability of psychotropic drugs in rats dependent on barbiturates. Japan J Pharmacol 1983;33:659-669*)

Le psychotrope testé est administré à H+17 après l'arrêt du phénobarbital (apparition des 1^{ers} signes de sevrage au phénobarbital) et jusqu'à H+48. La sévérité des signes de sevrage au phénobarbital (SSP) est évaluée. L'administration de méphénésine à dose élevée (200 à 300 mg/kg/6h) aboutit à une suppression des SSP sévères, en particulier les convulsions. La nécessité de doses importantes de méphénésine est relevée par les auteurs. Ces données suggèrent une possible dépendance croisée, à doses élevées, avec les barbituriques.

8. Potentiel de dépendance : données humaines

Aucune étude évaluant ce potentiel dans l'espèce humaine n'a été retrouvée dans la littérature. Cependant, plusieurs publications font état d'effets subjectifs chez les patients traités pouvant faire évoquer l'existence d'un potentiel d'abus chez l'Homme.

Enfin, une publication récente (Djezzar et al, 2011) fait état d'une série de 5 patients dépendants à la méphénésine, avec installation d'une tolérance et de signes de sevrage à l'arrêt (tremblements et irritabilité) avéré chez l'un d'entre eux (non renseigné chez les 4 autres).

9. Données d'Addictovigilance et de Pharmacovigilance

9.1 Notifications d'abus / dépendance

Les réseaux d'addictovigilance et de pharmacovigilance répertorient, après identification des doublons, 230 observations « méphénésine toutes spécialités ».

Parmi elles, la méphénésine « DECONTRACTYL® toutes formes galéniques » comprend 188 observations qui se répartissent comme suit : 98 avec la forme topique et 90 avec la forme « comprimé ». Les cas d'abus et de dépendance ne sont observés qu'avec la forme « comprimé ».

Parmi ces 188 observations, il y a 20 cas d'abus, 67 cas d'effets indésirables et 13 divers autres signaux.

Une synthèse des cas d'abus et de dépendance collectés par les réseaux d'addictovigilance et de pharmacovigilance est présentée ci-dessous ; les Divers Autres Signaux (DIVAS) sont présentés dans le paragraphe 12.

L'analyse des cas d'abus et de pharmacodépendance et/ou dépendance collectés par les réseaux d'addictovigilance et de pharmacovigilance permet d'établir la synthèse suivante :

- La notification de l'ensemble des cas est récente (n=18) depuis 2006 ;
- Le faible nombre de cas analysés ne permet pas de faire une analyse statistique. Toutefois, il est à noter une plus grande proportion de femmes (n=13) ; la moyenne d'âge est de 39,8 pour les femmes et de 38,7 pour les hommes avec une dispersion des extrêmes d'âge peu importante [29 ans – 52 ans].
- Lorsque l'item a été renseigné, les sujets présentant une dépendance à la méphénésine ont eu dans la majorité des cas des antécédents d'abus ou de dépendance : tabac, alcool, substances illicites, et/ou aux médicaments (benzodiazépines ou apparentés, codéine + paracétamol, kétamine).
- La consommation journalière de méphénésine est en général d'une boîte par jour soit 12 grammes, en une ou deux prises. Chez un patient, la consommation est de 2 à 7 boîtes par jour. Lorsque la durée de consommation est renseignée, elle est systématiquement de plus de 6 mois et peut être de plusieurs années (jusqu'à 10 ans).
- Les effets recherchés sont, dans la plupart des cas, des effets sédatifs, anxiolytiques et une euphorie.

9.2 Autres outils des CEIP et Internet

- OSIAP (Ordonnances suspectes) : 1 cas (1995 : consommation excessive parfois associée à LEXOMIL® (bromazépan) + MEPRONIZINE® (méprobamate, acéprométazine)
- OPPIDUM (Observatoire des produits psychoactifs illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) : 3 cas
 - 1995 : femme ayant une consommation quotidienne *per os* ;
 - 1997 : homme de 42 ans ayant une consommation occasionnelle depuis plusieurs années *per os*, à la recherche d'effets positifs ; sans augmentation des doses ni de souffrance à l'arrêt. Il est également traité par SEROPRAM®, DEPAMIDE® (valpromide), XANAX® (alprazolam) et STILNOX® (zolpidem).
 - 2007 : femme de 43 ans ayant une consommation quotidienne *per os*, à la recherche d'effets positifs avec augmentation des doses depuis 6 mois et souffrance à l'arrêt. La méphénésine est la première substance psychoactive consommée et la première substance psychoactive ayant entraîné une dépendance.
- OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) : pas de cas
- Forums de discussion internet : peu de données

10. Nature et ampleur des problèmes de santé publique

Peu de données disponibles. A noter toutefois en Grande Bretagne (fin des années 50), il est fait mention d'effets sédatifs légers, parfois recherchés, avec crainte d'abus à visée sédatif, en quantités supérieures à celles préconisées (la méphénésine étant alors disponible comme médicament sans ordonnance contre les troubles du sommeil) ; ou un mésusage avéré à visée sédatif (probablement anxiolytique), à la place de l'alcool lourdement taxé.

11. Données du laboratoire

Le laboratoire a répertorié 8 cas graves et 28 cas non graves d'abus, dépendance et de surdosage survenus depuis la commercialisation de DECONTRACTYL® comprimés. Parmi eux, 5 cas graves ont été exclus (3 doublons avec les vigilances institutionnelles + 1 surdosage dans un contexte suicidaire + 1 surdosage accidentel chez un enfant de 2 ans) ; de même 5 cas non graves ont été exclus (1 doublon avec les

vigilances institutionnelles + 2 surdosages accidentels + 2 surdosages dans un contexte suicidaire) tandis que 7 cas non graves ont été requalifiés de Divers Autres Signaux.

Le profil des sujets dépendants ou « abuseurs » est similaire à celui décrit à partir des cas émanant des réseaux d'addictovigilance et de pharmacovigilance : sujets majoritairement féminins, dont la moyenne d'âge est de 40,4 ans pour les femmes et de 33 ans pour les hommes. Dans la majorité des cas, les patients concernés ont eu des antécédents d'abus ou de dépendance : tabac, alcool, substances illicites, et/ou aux médicaments (benzodiazépines ou apparentés, codéine, paracétamol).

La consommation journalière de méphénésine est en moyenne d'1,7 boîte par jour soit 20 grammes de méphénésine par jour, en une ou deux prises. Lorsque la durée de consommation est renseignée, elle est systématiquement de plus de 6 mois et peut être de plusieurs années.

Les effets recherchés sont dans la plupart des cas, des effets sédatifs, anxiolytiques et d'euphorie.

12. Divers Autres Signaux

Cette classification regroupe les cas où une consommation élevée de méphénésine est suspectée (13 signalements issus des réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance et 7 issus du laboratoire), sans pouvoir être confirmée ni mieux caractérisée. Dans la quasi-totalité des cas, ces signalements émanent de pharmaciens d'officine qui font part de demandes jugées anormales, que ce soit en quantité et/ou en fréquence. Un abus (voire une dépendance) est néanmoins fortement soupçonné.

13. Chiffres de ventes

Les chiffres de vente de la spécialité DECONTRACTYL® comprimés augmentent régulièrement depuis 2002.

14. Mesures de contrôle national et international

14.1 Au niveau national

Depuis l'arrêté du 22/01/1957 (JO du 05/02/1957), la méphénésine est inscrite sur la liste I avec une exonération selon les conditions suivantes :

- toutes formes pharmaceutiques
- non divisées en prises : concentrations maximum % (en poids) : 10
- divisées en prises : doses limites par unité de prise : 1 g
- poids maximum de substance remis au public : 50 g

14.2 Au niveau International

Aucune mesure de contrôle.

15. Conclusion

Il ressort de cette enquête :

- des données animales évocatrices d'une potentielle dépendance croisée, à doses élevées, avec les barbituriques ;
- des données humaines évocatrices d'un potentiel d'abus en raison d'effets subjectifs jugés proches de ceux d'autres déprimeurs du système nerveux central (alcool) ;
- des cas rapportés de dépendance avec tolérance voire signes de sevrage à l'arrêt et des cas rapportés d'abus à la recherche d'effets sédatifs, anxiolytiques voire euphorisants (se rapprochant de ceux des benzodiazépines ou de l'alcool) : le nombre de notifications a augmenté depuis 2006. Ces cas surviennent majoritairement chez des patients avec des antécédents d'abus. Les quantités consommées sont de 1 boîte par jour à 5 à 7 boîtes par jour. La durée de l'abus va de plusieurs mois à 10 ans

Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Compte-tenu de l'augmentation des troubles musculo-squelettiques, la Commission estime qu'il est important de maintenir la disponibilité de la méphénésine dans l'arsenal thérapeutique. L'approche du rapporteur est jugée équilibrée et adaptée.

En conséquence, à l'unanimité des membres présents, la Commission est favorable aux propositions du rapporteur qui sont :

- **la modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice pour signaler le risque d'abus et de dépendance ;**
- **l'information des médecins et des pharmaciens après cette modification ;**
- **le maintien de la surveillance par le réseau d'addictovigilance ;**

Les données seront examinées un an après la mise en œuvre de ces mesures pour rediscuter le cas échéant de la levée de l'exonération des substances vénéneuses.

5. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DE LA 4 MÉTHYLAMPHÉTAMINE

Suite à plusieurs cas d'intoxication et de décès récents avec la 4-méthylamphétamine en Belgique et à plusieurs saisies de cette substance en Europe y compris en France, l'Afssaps a demandé au CEIP de Lille de faire un point sur le potentiel d'abus et de dépendance de la 4-méthylamphétamine.

Présentation du rapporteur

1. Chimie

La 4-méthylamphétamine (4-MA) fait partie du groupe des phenéthylamines. C'est une amphétamine méthylée : le groupe méthyl est en position para (ou position 4) du cycle aromatique à la différence de la méthamphétamine où ce groupement méthyl est positionné sur l'azote de la chaîne latérale.

Dans les échantillons saisis en Europe, la 4-méthylamphétamine se présente sous forme de pâte ou sous forme de poudre.

2. Pharmacologie générale

La 4-MA entraîne la libération synaptique de noradrénaline, de dopamine et de sérotonine.

In vitro, elle possède la même puissance que la m-fluoroamphétamine (PAL 353) et la fenfluramine pour la libération respectivement de la dopamine et de sérotonine. Elle ne montre pas de sélectivité pour la libération de l'un ou l'autre des neurotransmetteurs.

In vivo, en microdialyse, elle se révèle moins dopaminergique que l'amphétamine chez le singe Squirrel et surtout le PAL 353 chez le Rat. Par contre, elle stimule fortement la libération de sérotonine.

Au plan comportemental, chez le Rat elle n'augmente que peu ou pas l'activité locomotrice. Dans une étude, il a été montré chez le Rat que ses effets stimulants moteurs étaient d'1/5^e de ceux de la d-amphétamine en cas d'administration par voie intra-péritonéale et d'1/10^e en cas d'administration par voie orale. Chez le singe Squirrel, la 4-MA n'entraîne pas d'effets locomoteurs de type stimulants. Chez le Rat, elle possède des effets anorexigènes de même grandeur que ceux de la d-amphétamine. Chez l'Homme, elle provoque une anorexie dès 1,5 mg/kg.

3. Toxicité et effets cliniques

A Toxicité aiguë

3.1 Données animales :

Chez le Rat, la DL 50 par voie orale est de 150 mg/kg. Chez la Souris, par voie intrapéritonéale, la DL 50 est de 136 mg/kg, dose à laquelle se développent des signes sympathomimétiques avec un œdème aigu pulmonaire.

3.2 Données humaines :

Chez l'Homme, il n'existe pas de dose toxique établie.

Dans une étude clinique réalisée en 1950, à la dose d'1,5 mg/kg, il apparaît une anorexie, des sueurs, des nausées et des vomissements. A 2 mg/kg, ces signes persistent ; il existe également une augmentation significative de la tension artérielle qui reste cependant inférieure à celle entraînée par la d-amphétamine. A cette dose sont également décrits une hypersialorrhée, des douleurs abdominales une toux et une bronchorrhée. Des doses plus importantes n'ont pas été testées du fait de l'intensité des effets cliniques à la dose de 2 mg/kg.

Cinq cas d'intoxications sont répertoriés :

- En 1989 en Grande-Bretagne un consommateur régulier d'amphétamine de 40 ans a consommé une poudre, qu'il pensait être de l'amphétamine, par voie nasale. Rapidement après la consommation il a présenté une hypertension artérielle mesurée à 200/100 mm de mercure, une tachycardie (RC = 150 bpm) qui ont duré 16 heures. L'analyse de la poudre a mis en évidence de la 4-MA et de la paradiméthylamphétamine.
- L'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies) a rapporté une intoxication ayant eu lieu à Grenoble en juin 2010. Le sujet âgé de 40 ans, dépressif, a consommé 1,5 gramme d'une pâte blanc cassé, présentée comme de l'amphétamine, par voie intraveineuse sur 12 heures. Cette consommation était associée à de l'alcool, du cannabis, de la méthadone, de la carbamazépine et de l'olanzapine. Il a été hospitalisé 24 heures après alors qu'il présentait un tableau psychiatrique aigu (tristesse de l'humeur, délire paranoïaque, hallucinations) associé à des nausées et des sueurs. L'analyse de la pâte a montré la présence de 4-MA associée à de l'amphétamine à la hauteur de 10%.

- Trois autres cas ont été rapportés à l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies) par le système d'alerte précoce belge en octobre 2011. Ces cas se sont déroulés en août et septembre 2011 en région flamande. Un des usagers pensait avoir acheté de la kétamine sous le nom de « spécial K ». Il a consommé cette poudre dans le cadre d'une tentative de suicide. L'analyse de la poudre a mis en évidence 64% de 4-MA, 16% d'amphétamine et 15% de caféine. Concernant le second usager, l'analyse sanguine sérique a mis en évidence de la 4-MA (0,12 mg/l) et du sildénafil. Pour le troisième usager, seule une analyse urinaire a été réalisée qui a mis en évidence la présence de 4-MA et de l'amphétamine.

B. Toxicité chronique

4.1 Données animales : il n'existe pas de données.

4.2 Données humaines :

Il existe peu de données scientifiques concernant les effets à long terme de la 4-MA. Un usager anglais ayant consommé de la 4-MA et de la N, paradiméthyl-amphétamine a présenté des insomnies et une anxiété durant plusieurs semaines. Un usager sur un forum rapporte que le renouvellement d'une prise de façon rapprochée après une première consommation pourrait être à l'origine d'insomnies, de troubles cognitifs ou de l'humeur chroniques.

Sur les forums de consommateurs, des effets à long terme lui seraient attribués suite à des cas de consommation en Ukraine et en Russie à type d'insomnies, des troubles de l'humeur ainsi que des cas de suicide. Ces informations n'ont pas pu être vérifiées.

4. Pharmacocinétique

Il existe peu de données dans la littérature. Dans l'étude réalisée par Marsh, les effets cliniques ont duré au moins 4 heures et l'anorexie a duré 10 heures à 1,5 mg/kg *per os*. Sur un forum d'usagers, un consommateur rapporte que ces effets durent 4 heures.

5. Potentiel d'induction d'une dépendance

6.1 Données expérimentales :

Chez le singe Rhésus en autoadministration, la 4-MA possède un effet de renforcement positif mais qui est 6 à 12 fois moindre que celui de l'amphétamine.

Chez le Rat, la 4-MA n'entraîne qu'une généralisation partielle à l'amphétamine (50% de réponse de l'amphétamine).

6.2 Données humaines :

Il n'existe pas de données dans la littérature et aucun cas n'a été rapporté auprès du réseau des CEIP-A. Sur les forums, les effets rapportés sont souvent négatifs. Aucun cas d'abus ou de dépendance n'a été retrouvé.

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

La 4-MA a fait l'objet de quelques études cliniques dans les années 1950 afin de caractériser ses effets anorexigènes, ces études ont ensuite été abandonnées. Sporadiquement la 4-MA a été mise en évidence dans différents produits comme de l'amphétamine en 1989 au Royaume Uni, des comprimés d'ecstasy au Canada en 2003 ou des comprimés dénommés « pokémon » à Bogota en 2000.

En Europe, la première notification à l'OEDT a été faite en 2009 par la Belgique. Depuis, plusieurs cas d'intoxication (cf. paragraphe 3) ou de décès ont été rapportés (cf. paragraphe 7) et la 4-MA a été identifiée dans 6 pays européens. Les quantités interceptées par les services policiers étaient généralement de faible poids. Par ailleurs, la 4-MA a été identifiée en Allemagne dans des analyses sanguines d'automobilistes dans le cadre de contrôles routiers en 2011 et également dans une discothèque, la 4-MA ayant été conditionnée en petits sachets de moins de 2 grammes.

Contrairement à d'autres drogues de synthèse elle n'est que très peu disponible sur Internet. Aucune information concernant son prix n'a été retrouvée.

Sur les forums de discussion, la 4-MA semble peu consommée. Les témoignages de consommation sont très rares. Ils évoquent des effets de type stimulants parfois forts. Un seul usager évoque des signes positifs à type d'euphorie ou d'empathie, l'ensemble des effets qui lui sont attribués sont essentiellement des effets négatifs. La 4-MA semble finalement très peu recherchée pour elle-même.

En France, la 4-MA a été identifiée pour la première fois en 2010. Contrairement aux autres pays européens, la 4-MA y a été interceptée en grosses quantités notamment dans le Nord-Pas de Calais. Elle a été à l'origine d'une intoxication à Grenoble en 2010. Aucun autre cas n'a été rapporté auprès du réseau des CEIP-A.

7. Nature ampleur des problèmes de Santé Publique

Depuis 2010, 8 décès ont été rapportés en Europe. Deux cas ont eu lieu au Royaume-Uni, 5 cas en Belgique dont 2 très récemment en 2012. Un cas danois a été évoqué sur un forum d'usager mais ce cas n'a pu être corroboré.

Des analyses biologiques ont pu être réalisées chez 6 victimes. Dans un cas, elles ont révélé la présence d'amphétamine et de 4-MA. Chez les 5 autres victimes les analyses sanguines ont montré la présence de 4-MA dans 5 cas (de 1.2 à 3.5 mg/l), la présence d'amphétamine dans 4 cas sur 5 (de 0.71 mg/l à 16.5 mg/l). Il existait des substances associées comme le cannabis (3 cas), de l'olanzapine (1 cas) ou du MDMA dosé à 0.23 mg/l (1 cas).

L'analyse de la poudre a pu être réalisée dans 4 cas, mettant en évidence la présence d'amphétamine et de 4-MA parfois associée à de la caféine. Dans un de ces cas, l'amphétamine était présente à la hauteur de 14% et la 4-MA de 56%.

8. Contrôle national

La 4-MA n'est classée sur aucune liste (substances vénéneuses, stupéfiants, psychotropes, précurseurs) en France. Elle fait partie des substances dopantes interdites dans le sport (décret 2011-1947 du 23 décembre 2011).

9. Utilisation thérapeutique et industrielle

Aucune utilisation thérapeutique ou industrielle n'a été retrouvée.

10. Production, consommation et commerce international.

Aucune production licite (exception faite des travaux scientifiques) n'a été identifiée.

11. Fabrication illicite, commerce illicite et informations connexes

12.1 Données européennes :

La 4-MA a été interceptée par les services de police dans 6 pays d'Europe de l'Est ou du Nord, généralement sous forme de petits échantillons mais totalisaient 1,4 kg en Allemagne, 2,3 kg en Autriche et 1 kg en Finlande. La 4-MA se présentait alors souvent sous forme de poudres de couleurs blanche, beige-ocre ou jaune ou sous forme de pâtes, beaucoup plus rarement sous forme de liquide. Lorsque ces échantillons ont été analysés, il était mis en évidence de la 4-MA souvent associée à d'autres molécules psychoactives. Au Luxembourg, elle était associée avec de l'amphétamine et de la méthamphétamine. En Allemagne, 7 échantillons ont été analysés et étaient composés de 4-MA associée à de l'amphétamine dans 4 cas sur 7, elle était seule dans 2 cas sur 7 et dans un échantillon la 4-MA était présente à l'état de traces associée à de l'amphétamine.

12.1 Données françaises

Les services douaniers ont intercepté plusieurs kilogrammes de 4-MA dans le Nord-Pas de Calais en 2011 et 2012.

12.3 Synthèse

Pas de données retrouvées. Elle se ferait probablement en utilisant le 1-(4-méthylphényl)-2-propanone ou le 4-méthylbenzaldehyde.

12. Contrôles internationaux et leur impact

La 4-MA est contrôlée en Croatie, au Danemark, au Royaume-Uni, en Autriche, Portugal, Allemagne.

Conclusion

La 4-MA est un produit qui diffuse en Europe. Elle a été interceptée dans 7 pays et parfois en grosses quantités comme cela a été le cas en France alors qu'elle semble peu recherchée pour elle-même par les usagers. Il n'est donc pas exclu que ce produit soit vendu aux usagers à leur insu et qu'il soit un produit de substitution à l'amphétamine.

Sa toxicité est peu connue. Cependant, elle possède des effets sérotoninergiques chez l'Animal et des effets cardiovasculaires chez l'Homme dès les faibles doses. Sa toxicité a été à l'origine de 8 décès et 5 intoxications graves en Europe.

Les problèmes sanitaires sont vraisemblablement sous-évalués du fait de l'absence d'une recherche spécifique de la 4-MA par les laboratoires d'analyses toxicologiques.

En conséquence, il est proposé d'une part, d'inscrire la 4-MA sur la liste des stupéfiants et d'autre part, de poursuivre la surveillance notamment *via* les laboratoires d'analyse toxicologique.

Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

A l'unanimité des membres présents, la Commission propose d'inscrire la 4-méthylamphétamine sur la liste des stupéfiants en raison en particulier de sa toxicité.