

Article original / Original article

Expositions récréatives de 8 patients aux nouvelles drogues de synthèse obtenues sur Internet : à propos de 3,4-méthylènedioxyprovalérone (MDPV) et de méthoxétamine (MXE)

3,4-methylenedioxyprovalerone (MDPV) and/or methoxetamine (MXE) exposure via the internet: report of eight cases after recreative consumption

Séverine Férec^{1,*}, Marie Bretau-deau-Deguigne², Bénédicte Lelièvre¹, David Boels², Chloé Bruneau², Isabelle Leborgne², Patrick Harry², Bertrand Diquet¹, Alain Turcant¹

¹ Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, Institut de Biologie en Santé, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, France

² Centre antipoison-Toxicovigilance, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, France

Résumé – 3,4-méthylènedioxyprovalérone (MDPV) et méthoxétamine (MXE) font partie des nouvelles substances dites « récréatives » facilement obtenues sur Internet. Neuf cas d'exposition à ces substances sont rapportés pour 8 patients, l'un d'entre eux ayant consommé les 2 produits. **Méthodes** : Plusieurs approches analytiques sont décrites par CLHP/UV-BD après extraction alcaline éventuellement suivie d'une réextraction acide, par CPG/SM après extraction alcaline et par CLHP/SM-SM après simple précipitation des protéines. **Résultats** : Les concentrations plasmatiques mesurées dans les prélèvements d'admission sont, pour la MDPV, égales à 45 µg/L et inférieure à la limite de quantification et, pour la MXE, comprises entre 122 et 366 µg/L sauf 1 cas inférieur à la limite de quantification. Les concentrations urinaires sont comprises entre 0,3 et 165 mg/L selon le produit et les patients. Plusieurs métabolites supposés sont mis en évidence comme la N-deséthyl-MXE et la O-déméthyl-N-deséthyl-MXE. Les symptômes décrits sont tachycardie, hypertension artérielle, agitation, convulsions et coma. Deux patients ont nécessité des soins de réanimation. L'évolution était favorable pour tous. **Conclusion** : Si la MDPV vient d'être classée comme stupéfiant en France, la MXE bénéficie encore d'une absence de statut. L'augmentation des données clinico-biologiques concernant cette substance doit conduire à une réflexion sur un classement futur comme stupéfiant.

Mots clés : Méthylènedioxyprovalérone, MDPV, méthoxétamine, MXE, CLHP/UV-BD, CLUHP/SM/SM

Abstract – Among the legal high drugs easily obtained by internet, 3,4-methylenedioxyprovalerone (MDPV) and methoxetamine (MXE) were observed in 8 patients who needed hospitalization after ingestion for an isolated experience ($n = 4$) or collective recreational use ($n = 4$). Clinical symptoms were hypertension, tachycardia, agitation, hallucinations, and coma for 2 patients. **Methods**: Plasma and urine analyses were performed by classical HPLC/UV-DAD and GC/MS screening approaches, both with quantitative measurements by either HPLC/UV after back-extraction at acidic pH and/or UPLC/MS/MS after single protein-precipitation purification. **Results**: MDPV levels ($n = 2$) were 45 µg/L and below the limit of quantification for plasma, and 2.3 and 0.3 mg/L for urine samples. MXE plasma levels were between 122 and 366 µg/L for 6 patients and below the limit of quantification for one patient. Urine levels ($n = 6$) were between 2 and 165 mg/L. Two supposed metabolites of MXE were identified as N-desethyl-MXE and O-demethyl-N-desethyl-MXE. **Conclusion**: While MDPV is now a controlled substance in France, MXE has no status. These observations should be taken into account for a possible future registration.

Key words: Methylenedioxyprovalerone, MDPV, methoxetamine, MXE, HPLC/DAD, UPLC/MS/MS

Reçu le 19 mars 2013, accepté après modifications le 17 mai 2013

Publication en ligne le 17 septembre 2013

* Correspondance : Séverine Férec, SeFerec@chu-angers.fr

1 Introduction

Les substances dérivées de la β -phénéthylamine représentent une très grande famille chimique allant de son chef de file, l'amphétamine, aux dérivés β -céto- telles les cathinones (metcathinone, méphédronne...) et à leurs analogues respectifs de type 3,4-méthylènedioxy- que sont les ecstasys (MDMA, MDEA...) et la 3,4-méthylènedioxypropylammonium (MDPV) (figure 1a) [1]. Les dérivés synthétiques également appelés « drogues de rue » ou encore *designer drugs* sont de plus en plus accessibles, notamment par l'intermédiaire d'Internet sous les appellations de « sels de bains » ou encore « nourriture pour plante » ou « fertilisant pour plante » [2]. Ce sont de puissants stimulants du système nerveux central par inhibition de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et/ou de la dopamine. Elles sont utilisées le plus souvent dans un contexte festif car elles favorisent le contact social et entraînent psychostimulation et levée d'inhibition. Leur succès est également lié à leur statut encore licite dans un certain nombre de pays comparativement aux amphétamines et ecstasys classées stupéfiants depuis longtemps. Ce n'est que très récemment que l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a classé comme stupéfiants tous les dérivés de la cathinone (arrêté du 27 juillet 2012 paru au Journal officiel de la République française). Les voies d'administration sont aussi bien intraveineuse qu'orale. La voie nasale est également souvent utilisée. Les données, tant cliniques que toxicologiques, sont récentes et encore peu nombreuses avec notamment des cas d'exposition avec syndrome sérotoninergique sous MDPV ou délire psychotique [3-5].

La méthoxétamine (MXE) est un analogue structurel de la kétamine et de la phencyclidine qui fait partie de la famille des arylcyclohexylamines (figure 1b). Cette substance, facilement obtenue sur Internet car non classée comme stupéfiant, est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (5HT) mais également un antagoniste des récepteurs NMDA. Elle possède donc des effets dissociatifs importants [6]. Cette drogue peut être consommée par inhalation intranasale mais également par voie orale, rectale ou parentérale et elle n'est pas réglementée en Europe (sauf en Suisse et en Russie).

Huit cas d'exposition à la MDPV ($n = 2$) et à la MXE ($n = 7$) sont ici présentés, l'un des patients ayant consommé les deux substances.

2 Cas cliniques

2.1 Patient 1

Un homme de 32 ans est admis dans un service d'urgences pour sensation de palpitations et douleur thoracique oppressive après avoir inhalé 5 h auparavant de la MDPV. Il est agité, tachycarde avec une fréquence cardiaque à 110 battements par minute et une hypertension à 180/110 mmHg. Environ 1 h 30 après son admission, il présente une vasoconstriction des extrémités. L'échocardiographie et les paramètres biologiques sont cependant normaux. Il serait consommateur habituel et se dit être « en descente ». Un bilan toxicologique sanguin et urinaire est alors effectué. L'évolution est rapidement favorable avec une sortie dès le lendemain.

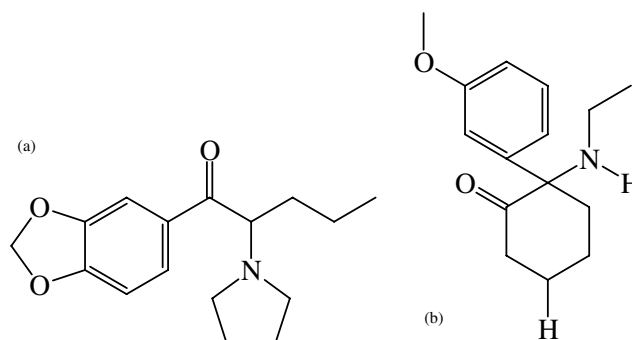


Fig. 1. Structures chimiques (a) de la méthylènedioxypropylammonium (MDPV) et (b) de la méthoxétamine (MXE).

2.2 Patient 2

Suite à un accident de la voie publique en moto, un homme de 43 ans a été hospitalisé en réanimation pour un coma inexpliqué, avec un score de Glasgow (GS) à 3/15 apparu 2 h après son admission (score initial de 15/15), nécessitant une intubation et une ventilation mécanique. Le bilan lésionnel est négatif. Ultérieurement, le patient dira avoir ingéré au moins 20 comprimés de Séresta[®] 50 mg avant de prendre son véhicule. Il parle également d'injection intraveineuse de poudre « NRG ». Un bilan toxicologique sanguin et urinaire est effectué. L'évolution est rapidement favorable avec une sortie 3 jours après son admission.

2.3 Patients 3 à 6

Il s'agit d'une exposition collective de deux hommes et deux femmes, âgés de 30 à 40 ans, hospitalisés 4 à 5 h après l'ingestion à visée récréative de substances achetées sur Internet. Ils ont apportés aux urgences des gélules de supposée « pentédrone » mais une deuxième substance est rapidement évoquée, à savoir la méthoxétamine.

Les deux femmes présentent les signes les plus marqués et sont admises en réanimation médicale avec pour l'une (patient 3) des hallucinations, une tachycardie (120/min), une mydriase bilatérale, un coma agité (GS = 3/15), une hyperleucocytose (14,5 Giga/L) et pour l'autre (patient 4) des hallucinations, des mouvements choréo-athétosiques, une tachycardie (120/min), une mydriase puis myosis, un coma agité (GS = 8/15) et une hyperleucocytose (14,5 Giga/L). L'ECG montre un allongement du QTc respectivement à 500 et 480 ms et une acidose mixte est observée dans les deux cas. Elles sont sédatisées, intubées et ventilées.

Les 2 hommes sont admis aux urgences : l'un (patient 5) présente une dysarthrie, une perte de connaissance brève, une hyposialie et un GS = 15/15. L'autre (patient 6) présente une agitation, des hallucinations, un nystagmus, une hypertension à 156/110 mmHg et un GS = 14/15.

L'évolution est rapidement favorable avec sortie le lendemain pour les 2 hommes et à J2 pour les 2 femmes après une journée d'hospitalisation en réanimation. Un bilan toxicologique sanguin pour les 4 patients et urinaire pour 3 d'entre eux a été effectué à l'admission.

2.4 Patient 7

Un homme âgé de 23 ans est hospitalisé environ 18 h après ingestion orale de deux sachets de poudre de MXE. Il précisera ultérieurement que ce n'était pas sa première consommation mais que les symptômes n'avaient jamais été aussi prononcés. Il présente une confusion, une mydriase, une hypertension à 150/80 mmHg, une hyperleucocytose à 20,0 Giga/L, un coma GS à 13/15. Un bilan toxicologique sanguin et urinaire est alors effectué. Le patient sort après 24 h de surveillance.

2.5 Patient 8

Un homme âgé de 21 ans, consommateur habituel de substances récréatives, est amené par des amis à l'hôpital après une prise supposée de kétamine, de mescaline, de 2C-P et d'un 4^e produit. Il a fait un malaise en discothèque avec perte de connaissance de durée inconnue. Il présente une tachycardie sinusale à 130 battements/min, une confusion avec hallucinations et agitation, une mydriase bilatérale réactive, un GS à 14/15. Un bilan toxicologique sanguin et urinaire est effectué. Il sort de l'hôpital à H32.

3 Matériels et méthodes

3.1 Recherche qualitative large de médicaments et toxiques

Deux approches analytiques sont effectuées par chromatographie en phase liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes (CLHP/UV-BD) sur un appareil HP1100/1200 (Agilent, Les Ulis, France) pour le plasma et l'urine et par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG/SM) sur un appareil HP6890/HP5973N (Agilent, Les Ulis, France) pour l'urine. Les poudres pures de MDPV et MXE ont été obtenues sous forme chlorhydrate chez Promochem (Molsheim, France). Les différents solvants et réactifs sont de qualité HPLC ou pour analyses.

La colonne CLHP utilisée est une colonne Uptisphère ODB 5 μ m (100 \times 2, 1 mm DI) (Interchim, Montluçon, France) précédée d'une précolonne de 10 mm de même type et maintenue à 40 °C. La phase mobile (0,4 mL/min) est composée d'un mélange 85/15 (v/v) de tampon phosphate à 20 mM ajusté à pH 6,0 par de la triéthylamine qualité HPLC et d'acétonitrile. Le gradient est multilinéaire avec 55/45 à 6,5 min puis 20/80 à 16 min et maintenu pendant 2 min avant retour aux conditions de base. La durée d'analyse est de 20 min avec 5 min de reconditionnement avant l'injection suivante. L'acquisition des données est faite à 3 longueurs d'onde (210, 230 et 254 nm) et les produits sont identifiés par comparaison de leur spectre UV (210 à 400 nm) à une bibliothèque de spectres [7]. Les échantillons sont purifiés par une simple extraction liquide/liquide en milieu alcalin. Après ajout de 25 μ L d'étalon interne 20 mg/L (Prazépam), 500 μ L de prélèvement (plasma, urine) sont extraits à pH voisin de 11 (30 μ L de soude 1 N) par 5 mL de dichlorométhane. La phase organique est évaporée à sec sous courant d'azote à 50 °C. Le résidu sec

est ensuite repris par 50 μ L de méthanol puis ajout de 20 μ L d'HCl à 0,02 M et 10 μ L sont injectés.

La colonne CPG utilisée est une colonne Ultra 1 Agilent (25 m, DI 0,32 mm, film 0,17 μ m).

Après ajout de 50 μ L d'étalon interne 1 mg/mL (RN927, molécule à propriétés antihistaminiques non commercialisée), 1 mL de prélèvement biologique (urine, éventuellement plasma) sont extraits par 5 mL de dichlorométhane en présence de tampon carbonate 1 M (500 μ L) et de soude 1 N (50 μ L). La phase organique est évaporée à sec sous courant d'azote à 50 °C. Le résidu sec est ensuite repris par 100 μ L d'un mélange hexane/isopropanol (85/15) et 2 μ L sont injectés.

3.2 Analyses quantitatives

Une approche quantitative a été réalisée sur le même système CLHP/UV-BD après extraction alcaline initiale suivie d'une réextraction acide.

Après ajout de 25 μ L d'étalon interne 20 mg/L (MM = méthylmilnacipran, Pierre Fabre Castres, France), 500 μ L de prélèvement biologique (plasma et urine) sont extraits en présence de 100 μ L de soude 4 N par 4 mL d'un mélange hexane-alcool isoamylique (98/2). La phase organique est ensuite extraite par 100 μ L d'acide chlorhydrique HCl à 0,02 M. Après centrifugation et aspiration de la phase organique, la phase aqueuse est chauffée pendant 3 min à 50 °C sous léger courant d'azote afin d'éliminer des traces de solvant organique. Le volume injecté est de 25 μ L.

Une analyse complémentaire par UPLC/MS/MS sur un système Acquity UPLC-Quattro premier (Waters, Guyancourt, France) avec source d'ionisation électrospray en mode positif (ESI+) a été développée afin d'optimiser la spécificité et la quantification particulièrement pour le plasma.

La colonne utilisée est une colonne Acquity UPLC[®] BEH C18 1,7 μ m (50 \times 2,1 mm DI) maintenue à 40 °C. La phase mobile est un mélange de méthanol et de formiate d'ammonium à 2 mM contenant 0,1 % d'acide formique avec deux conditions de gradient de 90/10 pendant 0,5 min à 10/90 en 1,5 min pour l'analyse de la MDPV et de 80/20 pendant 0,5 min à 10/90 en 2,5 min pour la MXE. L'acquisition est faite en mode Multiple Reaction Monitoring (MRM) avec deux transitions par composé d'intérêt. Pour la MDPV, une tension de cône de 35 V a été choisie pour l'ion parent MH⁺ ($m/z = 276,1$). L'énergie de collision est égale à 26 eV pour les 2 transitions choisies (276,1 > 126,1 et 276,1 > 135,0). Pour la MXE la tension de cône pour l'ion pseudo-moléculaire ($m/z = 248,1$) est égale à 20 V. Les deux ions-fils sélectionnés sont les ions $m/z = 203,1$ et 175,0 avec des énergies de collision de 15 et 19 eV respectivement. Une seule transition (261,3 > 142,8; cône 19 V; Ecoll 23 eV) est utilisée pour l'étalon interne (MM).

La préparation des échantillons consiste en une simple précipitation des protéines à partir de 100 μ L de plasma ou d'urine diluée au 1/20^e et ajout de 150 μ L de méthanol contenant l'étalon interne (1 mg/L). Le mélange est homogénéisé pendant 5 min puis centrifugé à 13 000 tours/min pendant 5 min. Le surnageant est filtré (0,2 μ m) puis dilué au 1/4 dans l'eau et 5 μ L sont injectés.

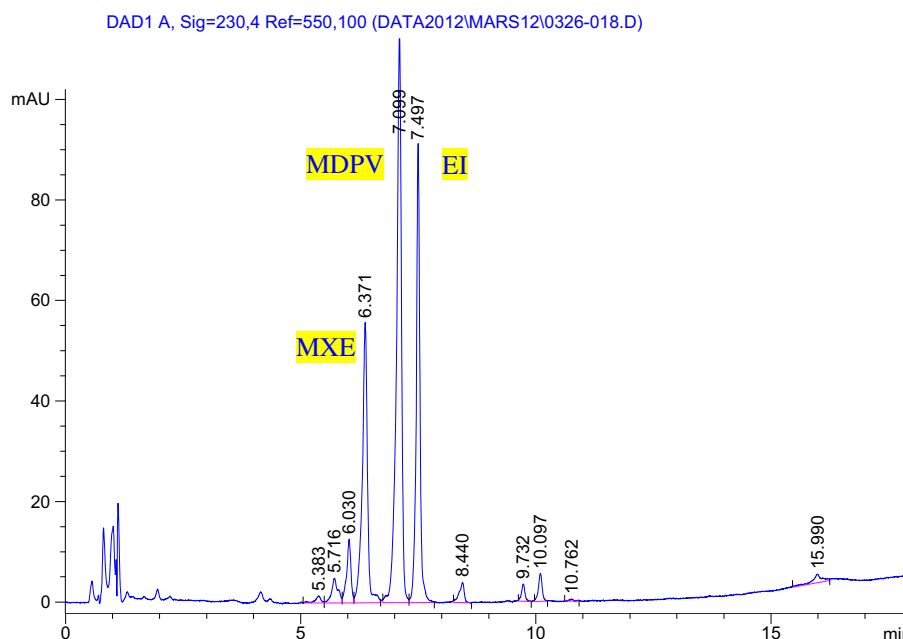


Fig. 2. (Couleur dans la version en ligne) Chromatogramme CLHP/UV-BD à 230 nm après réextraction acide de l'urine du patient 1.

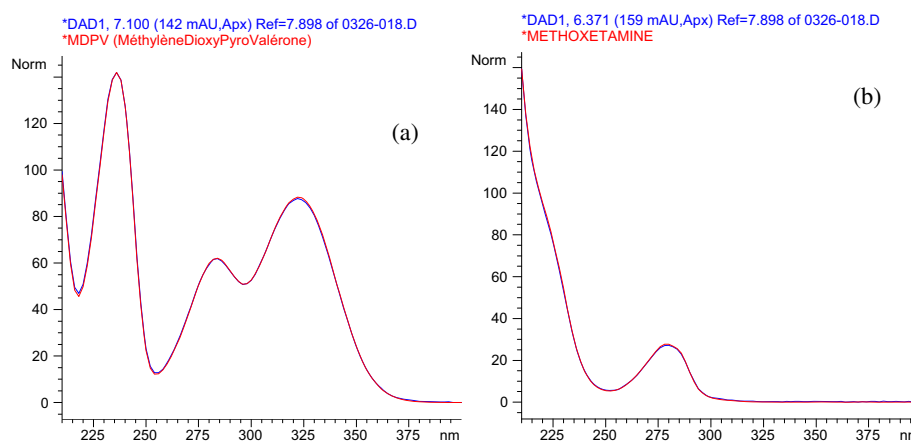


Fig. 3. (Couleur dans la version en ligne) Spectres UV des pics de $tr = 7,09$ et $6,37$ min comparés aux produits purs (a) MDPV et (b) MXE.

Cette méthode a été validée selon une procédure interne à notre laboratoire. La linéarité, la fidélité et la justesse sont calculées en analysant, quatre fois par jour, trois échantillons de contrôle (15, 300 et 750 $\mu\text{g/L}$) pendant 4 jours selon les recommandations de la commission de validation de la SFTA [8].

4 Résultats

Les méthodes CLHP/UV-BD après réextraction acide et CLHP/SM-SM sont linéaires, respectivement de 50 à 2000 $\mu\text{g/L}$ et de 10 à 1000 $\mu\text{g/L}$. La linéarité ($r^2 > 0,995$ et % déviation $< 15\%$), la fidélité ($\text{CVr} < 6,2\%$ et $\text{CVfi} < 11\%$) et la justesse ($1\% < 15\%$) répondent aux critères de validation utilisés dans le laboratoire. La limite de quantification (LDQ) a été choisie et validée à 10 $\mu\text{g/L}$ ($n = 8$) pour la spectrométrie de masse en tandem. Ces méthodes ont également été appliquées pour l'identification

et la quantification d'autres substances « récréationnelles » comme la 2C-P, le desoxypipradrol (2-DPMP), la 4-méthyléthylcathinone (4-MEC), la pentédrone et la méphédronne.

La figure 2 présente le chromatogramme urinaire du patient 1 obtenu par CLHP/UV-BD après réextraction acide. À côté du pic de l'étalon interne ($tr = 7,5$ min), on observe le MDPV à 7,1 min qui présente un spectre assez spécifique (figure 3a) ainsi que la méthoxétamine à 6,37 min avec un spectre moins caractéristique (figure 3b). Le pic à 5,7 min présente une analogie spectrale avec celui de la MXE et pourrait donc être un métabolite plus polaire (figure 4a). Le spectre du pic, observé à 6 min et présentant une analogie avec celui des amphétamines de type 3,4-dioxyméthylène, pourrait correspondre à un métabolite de la MDPV (figure 4b). En effet, aucune des amphétamines « classiques » de type ecstasy n'a été mise en évidence par CPG/SM après dérivation par l'acide heptafluorobutyrique. Par ailleurs, aucune réponse positive n'a été observée pour ce patient, ni pour les autres,

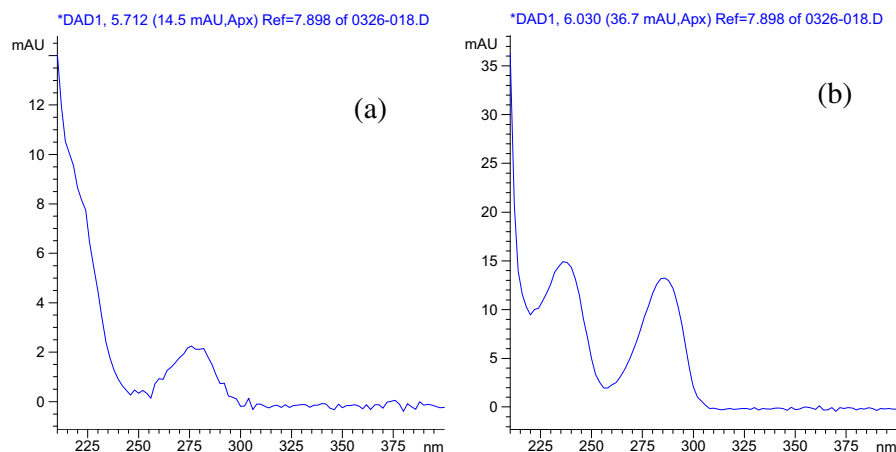


Fig. 4. (Couleur dans la version en ligne) Spectres UV des pics de $t_r = 5,71$ (a) et $6,03$ min (b).

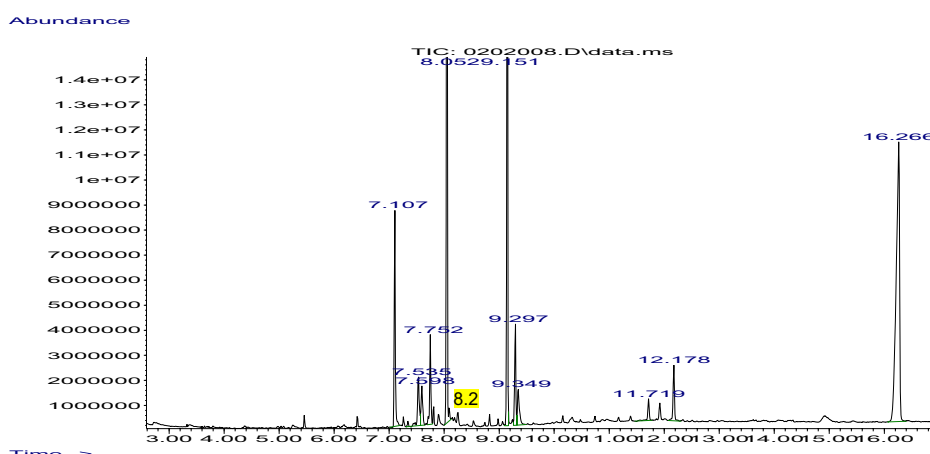


Fig. 5. Chromatogramme CPG/SM après extraction alcaline de l'urine du patient 1 (MDPV : $t_r = 9,15$ min ; MXE : $t_r = 8,05$ min ; EI : $t_r = 16,27$ min).

lors des dépistages urinaires tant par méthode immunoenzymatique de type Multigent® (amphétamines et ecstasys, Abbott, Rungis, France) que par immunopolarisation de fluorescence (FPIA, Abbott).

L'analyse par CPG/SM (figure 5) conforte ces données et apporte des renseignements complémentaires : l'ion moléculaire ($m/z = 275$) de la MDPV n'est pas visible (figure 6) mais l'ion $m/z = 232$ ($M^+ - 43$), de très faible intensité correspond à une perte du groupement propyl situé sur le carbone en position α de l'azote. Le pic de base ($m/z = 126$) et l'ion $m/z = 149$ proviennent de la cassure classique de la liaison en α - β de l'azote [9]. Ces deux ions sont également retrouvés pour le pic à 9,3 min qui pourrait donc être un métabolite (figure 7). L'ion 135, non visible en CPG/SM mais utilisé comme 2^e transition en CLHP/SM-SM, pourrait provenir de l'ion 149 par perte du groupement $-CH_2$ par ouverture de cycle méthylèneedioxy. Le pic ($t_r = 8$ min en figure 5) correspond à la MXE pour laquelle l'ion moléculaire ($m/z = 247$) est de faible intensité (figure 8). L'ion 219 ($M^+ - 28$) est obtenu par clivage de la liaison en α - β de l'hétéroatome avec ouverture du cycle suivi de la perte de CO [10]. Le pic de base ($m/z = 190$) est expliqué par perte ultérieure d'éthylène et d'un H. Les transitions MRM avec ions-fils $m/z = 203$ et 175, pourraient correspondre respectivement à la cassure avec perte

du groupement alkyle amine, puis perte secondaire du groupement C=O.

Deux autres pics (figure 5) sont observés à 7,75 et 8,2 min. Pour le premier, le décalage de -28, observé par rapport aux 3 ions 247, 219 et 190 de la MXE, permet d'envisager que ce produit correspond au métabolite N-deséthyl-. Le second présente le même pic de base 190 et un ion $m/z = 249$, soit $M^+ + 2$ (figure 9) : ce spectre est-il compatible avec un métabolite dihydro-MXE formé par réduction de la fonction cétone ? Un autre métabolite possible a été mis en évidence dans l'urine d'autres patients par CLHP-UV après simple extraction alcaline ($t_r = 2,8$ min) dont le spectre est représenté dans la figure 10. Ce produit pourrait correspondre à la N-deséthyl-O-déméthyl-MXE comme le spectre de masse observé en CPG/SM (figure 10) permet de le supposer avec deux ions 176 et 205 présentant un décalage de masse -14 par rapport au métabolite N-deséthyl-MXE. Les chromatogrammes de la figure 11 illustrent l'analyse du plasma du patient 1 avec la transition 1 pour chacun des produits.

Les résultats quantitatifs sont rassemblés dans le tableau I. Les concentrations plasmatiques observées pour la MDPV sont de 45 $\mu\text{g/L}$ pour le patient 1 et inférieure à la LDQ (estimation 8 $\mu\text{g/L}$) pour le patient 2. Les concentrations urinaires sont respectivement égales à 2,3 et 0,3 mg/L . Les

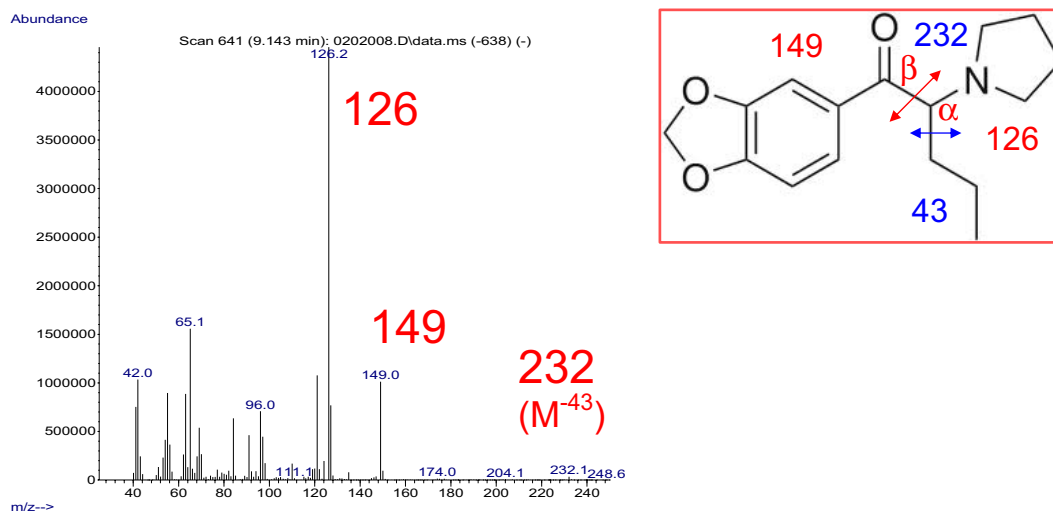


Fig. 6. (Couleur dans la version en ligne) Spectre de masse de la MDPV (*tr* = 9,15 min) et principales fragmentations possibles.

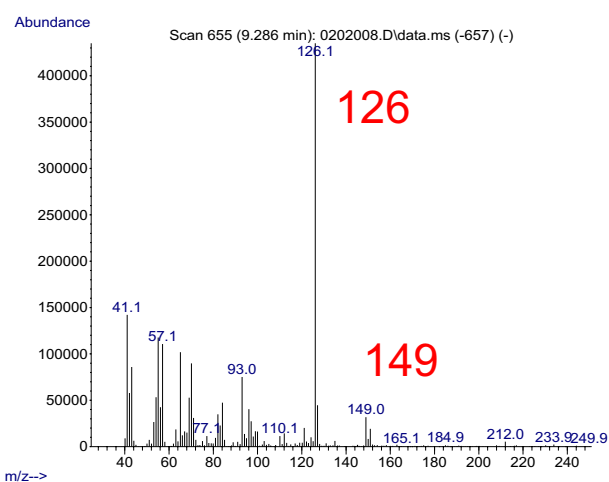


Fig. 7. (Couleur dans la version en ligne) Spectre de masse d'un possible métabolite de la MDPV (*tr* = 9,29 min).

Tableau I. Résultats obtenus pour les 8 patients.

Patients	Concentration en MDPV		Concentration en MXE	
	Plasma	Urine	Plasma	Urine
1 (H, 32 ans)	45 µg/L	2,3 mg/L	122 µg/L	2,9 mg/L
2 (H, 43 ans)	< LDQ	0,3 mg/L		
3 (F)			198 µg/L	26,6 mg/L
4 (F)			366 µg/L	165,3 mg/L
5 (H)			158 µg/L	
6 (H)			143 µg/L	16,2 mg/L
7 (H, 23 ans)			346 µg/L	22,0 mg/L
8 (H, 21 ans)			< LDQ	2,0 mg/L

concentrations plasmatiques de MXE sont comprises entre 122 et 366 µg/L sauf pour le patient 8 (<LDQ) et les concentrations urinaires vont de 2 à 165 mg/L. La concentration initiale du patient 7 (346 µg/L) a chuté à 133 µg/L 4 h après le 1^{er} prélèvement. Pour les patients 3 à 6, les alcoolémies sont comprises entre 0,11 et 0,39 g/L. Pour le patient 8, du 2C-P a également été mis en évidence dans l'urine.

5 Discussion

Les données retrouvées dans la littérature sont encore peu nombreuses pour la MDPV (tableau II). Ojanpää et coll. ont décrit, dans un groupe de 34 patients suivis pour un traitement de substitution aux opioïdes, la mise en évidence chez 9 d'entre eux de MDPV dans l'urine à des concentrations allant de 40 à 3900 µg/L [11]. Dans le cadre de recherche de substances stupéfiantes chez des conducteurs de véhicules, Kriikku et coll. décrivent 259 cas d'exposition avec des concentrations plasmatiques comprises entre 16 µg/L et 8 mg/L [12]. Murray et coll. décrivent un cas de décès, des suites d'un arrêt cardiaque, 42 h après la prise par voie nasale et injection intraveineuse d'une dose inconnue de MDPV [13]. La concentration à H5 (plasma sang 82 µg/L ; urine 0,67 mg/L) est cependant comparable aux valeurs des articles précédents. Une hyperthermie (41,3 °C) associée à une tachycardie et hypertension importante et compliquée d'une défaillance multiviscérale ont également été décrites chez un homme de 25 ans après usage de « sels de bains » contenant de la MDPV [14]. La concentration urinaire était de 0,14 mg/L.

Contrairement au cas d'issue fatale, l'évolution clinique dans nos deux observations a été rapidement favorable.

La nature du métabolite supposé de la MDPV n'a pu être formellement déterminée. La présence des ions 126 et 149, analogues à ceux de la MDPV, permet *a priori* d'exclure le métabolite-oxo sur le cycle pyrrolidine décrit par Meyer et coll. avec un ion de base à 140 [15].

Les données concernant la MXE ont considérablement augmenté en 2012 (tableau III) avec tout d'abord l'article de Wood et coll. présentant 3 patients ayant ingéré ou sniffé ce produit et pour lesquels des concentrations plasmatiques de 90 à 200 µg/L ont été observées pour des doses supposées de 200, 500 mg ou inconnue [6]. Shields et coll. rapportent 3 cas de prise d'une dose inconnue par voie nasale avec des concentrations plasmatiques de 160, 240 et 450 µg/L [16]. Nos résultats partiellement présentés lors du congrès 2012 de la Société Française de Toxicologie Analytique [17], et complétés depuis, sont comparables à ces différentes données ainsi qu'à celles présentées par deux autres équipes lors de ce

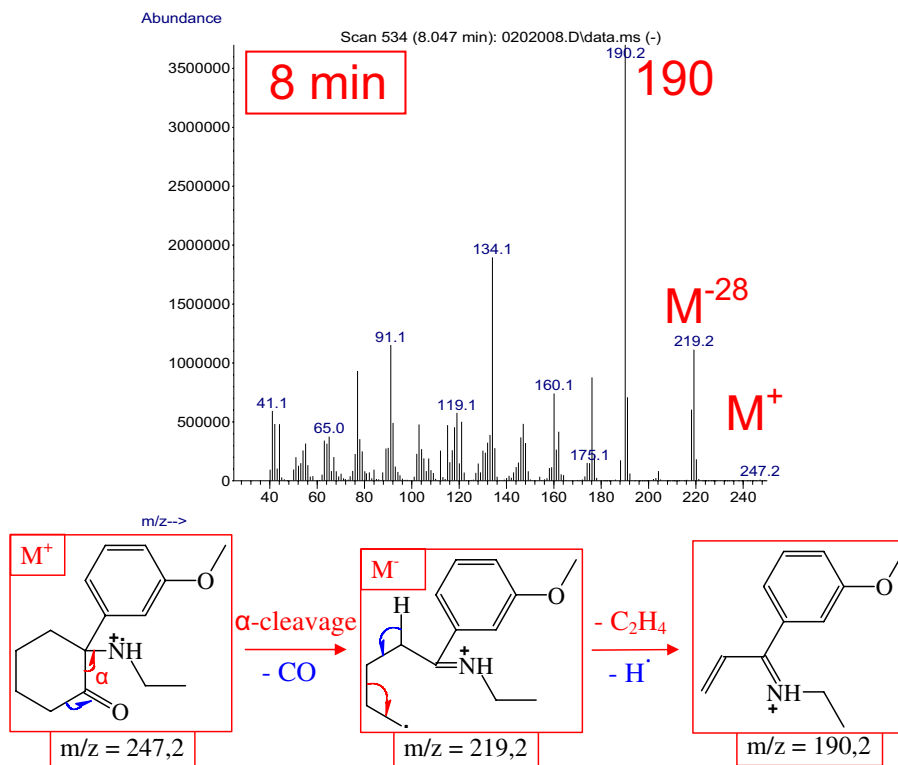


Fig. 8. (Couleur dans la version en ligne) Spectre de masse de la MXE (*tr* = 8 min) et principales fragmentations possibles.

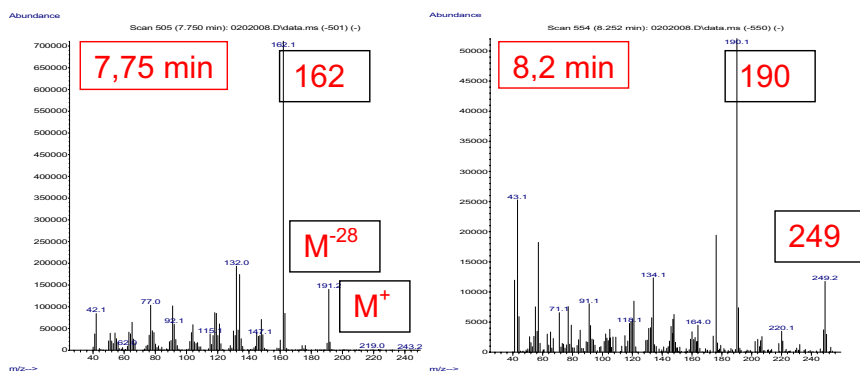


Fig. 9. (Couleur dans la version en ligne) Spectres de masse de possibles métabolites de la MXE (*tr* = 7,75 min : N-deséthyl-MXE ; *tr* = 8,2 min : dihydro-MXE ou autre métabolite ?).

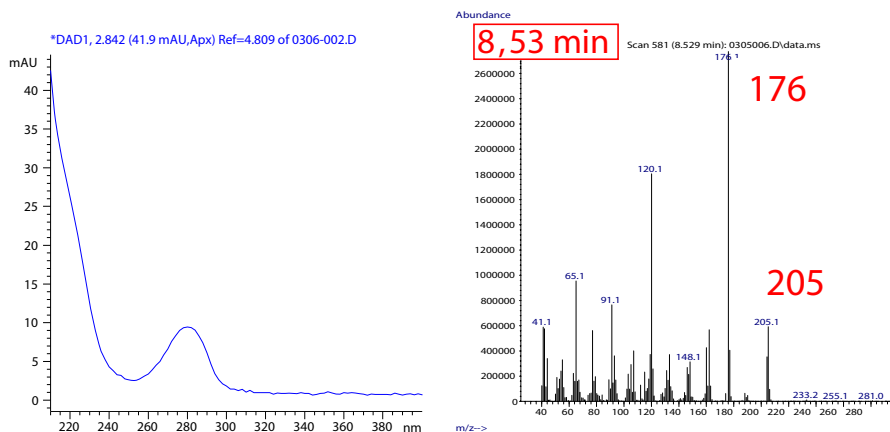


Fig. 10. (Couleur dans la version en ligne) Spectres UV et de masse d'un possible métabolite de la MXE : O-déméthyl-N-deséthyl-MXE (CLHP : *tr* = 2,8 min ; CPG : *tr* = 8,53 min).

Tableau II. Données bibliographiques sur la MDPV.

Réf.	Nombre patients	Voie	MDPV plasma (µg/L)	MDPV urine (µg/L)
3	1 (F, 41a)	nasale	non dosé	3100
5	1 (H, 23a)	nasale	186 (+ flephedrone)	136 (+ flephedrone)
11	9/34	–	–	40 – 3900
12	259	–	16 – 8000	–
13	1 (décès)	nasale + IV	82	670
14	1 (H, 25a)	nc	non dosé	140

(nc : non connue)

Tableau III. Données bibliographiques sur la méthoxétamine (MXE).

Réf.	Nombre patients	Voie	MXE plasma (mg/L)	MXE urine (mg/L)
6	3H (28, 28, 42a)	nasale ou orale	0,09 ; 0,12 ; 0,2	–
16	3H (17, 18, 19a)	nasale	0,16 ; 0,24 ; 0,45	–
18	1H (21a)	nasale (50 mg)	0,03	0,41
19-20	1H (24a)	nc	0,136	–
21	1H (25a)	IM (100 mg)	?	–
22	1H (26a, décès)	nc	8,6	–

(nc : non connue)

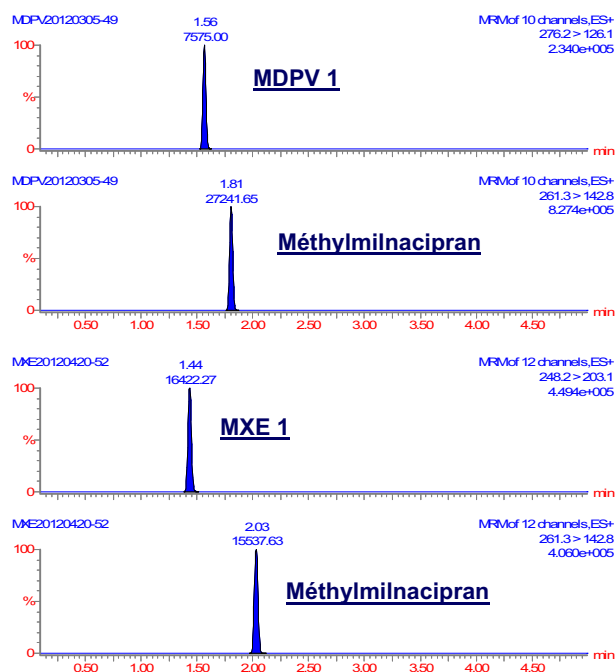


Fig. 11. (Couleur dans la version en ligne) Chromatogrammes CLHP/SM-SM (transition 1) après simple précipitation des protéines plasmatiques (patient 1).

même congrès avec des concentrations plasmatiques respectivement de 30 et 136 µg/L après insufflation de vapeurs de MXE (50 mg) pour le premier cas et après une dose et une voie inconnue pour le second [18–20]. Une concentration urinaire égale à 0,41 mg/L et une concentration dans le cheveu (J42) égale à 135 pg/mg sont également décrites dans le 1^{er} cas [18]. Un cas d'injection intramusculaire (IM) de 750 mg a également été décrit chez un individu, consommateur chronique de 100 mg par voie IM, qui a présenté un état d'agitation sévère [21]. Un seul cas de décès est rapporté dans la littérature avec une concentration de 8,6 mg/L dans le sang fémoral

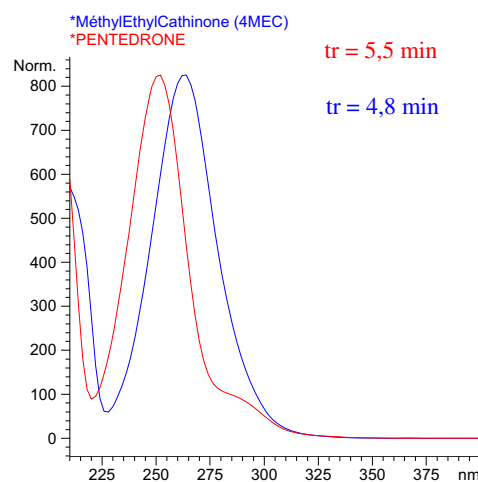


Fig. 12. (Couleur dans la version en ligne) Spectres UV de la pentédrone ($tr = 5,5$ min, $\lambda_{max} = 254$ nm) et de la 4-méthyléthylcathinone ($tr = 4,8$ min, $\lambda_{max} = 265$ nm).

chez un homme de 26 ans décédé au domicile et présentant un œdème pulmonaire [22].

Une étude de métabolisme de la MXE chez la souris confirme la notion de N-déalkylation et de O-déméthylation avec d'autres métabolites hydroxylés et glucuro ou sulfoconjugués également proposés après identification par spectrométrie en masse tandem et masse exacte [23, 24]. Cette étude retrouve également ces métabolites sur nos échantillons urinaires. Cependant la dihydro-MXE, supposée d'après nos données spectrales, n'est pas retrouvée dans cette étude sur la souris et Meyer et coll. suggèrent que ce spectre pourrait être celui d'un métabolite hydroxylé de la O-déméthyl-MXE. Par ailleurs, l'hypothèse de réduction de la fonction cétone pour la kétamine n'est pas non plus décrite chez l'homme.

Les gélules supposées de pentédrone apportées par les patients 3 à 6 ont été identifiées comme de la 4-méthyléthylcathinone (4-MEC) (figures 12 et 13). Ces gélules,

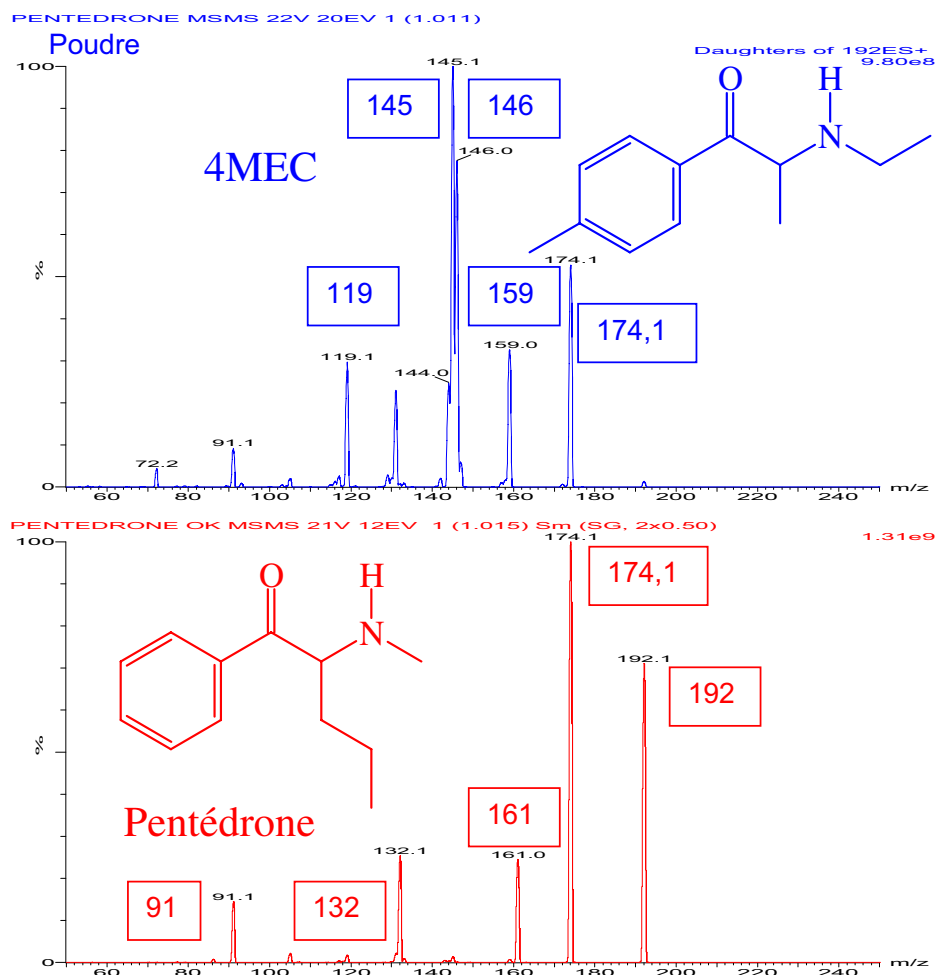


Fig. 13. (Couleur dans la version en ligne) Fragmentations de l'ion MH^+ ($m/z = 192$) de la 4-méthyléthylcathinone et de la pentédrone.

comme la MXE de ces mêmes patients, sont comparables en terme de pureté aux substances de référence utilisées pour la mise au point des méthodes analytiques. La pentédrone et la 4-MEC n'ont pas été mises en évidence dans le sang ni dans l'urine de ces patients.

Ces différents cas d'exposition illustrent l'utilisation grandissante de ces substances « émergentes » facilement obtenues sur Internet. En l'absence de tests rapides de dépistage urinaire pour ces substances, seules des approches chromatographiques permettent une caractérisation d'exposition. En effet, aucune réponse n'a été observée pour ces produits avec les méthodes de dépistage des amphétamines utilisées dans le laboratoire et aucune donnée de réponse n'a été retrouvée dans la littérature. Un essai de détection de la MXE avec un test immunochromatographique spécifique de la phencyclidine, molécule de structure voisine, ne montre aucune réaction croisée avec la MXE ni la kétamine à des concentrations de 5 mg/L (J.M. Gaulier, données personnelles non publiées).

6 Conclusion

Si l'évolution des patients a toujours été assez rapidement favorable dans nos cas, le risque est néanmoins important si

une prise en charge hospitalière rapide n'est pas assurée. En effet, les toxicités cardiaque (troubles du rythme cardiaque) et neurologique (coma ou encore convulsions) sont largement décrites [18, 25]. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a récemment classé comme stupéfiants l'ensemble des substances de la famille des cathinones dont la MDPV (arrêté du 27 juillet 2012 ; JO 2 août 2012) mais la MXE reste encore non réglementée en France. Au vu de ces cas et des diverses données de la littérature, il est sans doute souhaitable que les autorités légifèrent sur cette substance.

Remerciements. Les auteurs remercient le personnel technique du laboratoire pour leur participation quotidienne à l'activité de toxicologie analytique.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

- Perrin M, Lecompte Y, Roussel O, Le Boisselier R, Bourguine J, Coquerel A. Nouvelles drogues. In : Kintz P (coordinateur). Traité de toxicologie médico-judiciaire. Paris : Elsevier 2012 : 507-547.

- Coppola M, Mondola R. Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food". *Toxicol Lett.* 2012; 211: 144–149.
- Mugele J, Nañagas KA, Tormoehlen LM. Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann Emerg Med.* 2012; 60(1): 100–102.
- Máté F, Csaba F. Dizájner drog indukálta pszichózis. *Neuropsychopharmacologia Hungarica.* 2012; 14(2): 137–140 (Hungarian).
- Thornton SL, Gerona RR, Tomaszewski CA. Psychosis from a bath salt product containing flephedrone and MDPV with serum, urine, and product quantification. *J Med Toxicol.* 2012; 8(3): 310–313.
- Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(5): 853–856.
- Turcant A, Premel-Cabic A, Cailleux A, Allain P. Toxicological screening of drugs by microbore high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection and ultraviolet spectral library searches. *Clin Chem.* 1991; 37: 1210–1215.
- Gruson A et groupe « accréditation » SFTA. Aide à la validation des méthodes en toxicologie et suivi thérapeutique pharmacologique. *Ann Toxicol Anal.* 2005; S1: 1–20.
- Westphal F, Junge T, Rösner P, Sönnichsen F, Schuster F. Mass and NMR spectroscopic characterization of 3,4-methylenedioxypropylvalerone: a designer drug with α -pyrrolidinophenone structure. *Forensic Sci Int.* 2009; 190: 1–8.
- Hays PA, Casale JF, Berrier AL. The characterization of 2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone (methoxetamine). *Microgram J.* 2012; 9(1) : 3–17.
- Ojanperä IA, Heikman PK, Rasanen IJ. Urine analysis of 3,4-methylenedioxypropylvalerone in opioid-dependent patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2011; 33(2): 257–263.
- Kriikku P, Wilhelm L, Schwarz O, Rintatalo J. New designer drug of abuse: 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). Findings from apprehended drivers in Finland. *Forensic Sci Int.* 2011; 210(1–3): 195–200.
- Murray BL, Murphy CM, Beuhler MC. Death following recreational use of designer drug "bath salts" containing 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *J Med Toxicol.* 2012; 8: 69–75.
- Borek HA, Holstege CP. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of "bath salts" containing 3,4-methylene dioxypyrovalerone. *Ann Emerg Med.* 2012; 60: 103–105.
- Meyer MR, Du P, Schuster F, Maurer HH. Studies on the metabolism of the α -pyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-propylvalerone (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.* 2010; 45(12): 1426–1442.
- Shields JE, Dargan PI, Wood DM, Puchnarewicz M, Davies S, Waring WS. Methoxetamine associated reversible cerebellar toxicity: three cases with analytical confirmation. *Clin Toxicol.* 2012; 50: 438–440.
- Ferec S, Lelièvre B, Diquet B, Leborgne I, Harry P, Turcant A. Dosages plasmatique et urinaire de 3,4-méthylènedioxypropylvalérone et de méthoxétamine par CLHP-UV-BD et CLHP-SM/SM : à propos d'un cas. *Ann Toxicol Anal.* 2012; S1: 17–18.
- Boucher A, Gaulier JM, Delhome G, Cueto T, Boudinaud M, Maublanc J, Dulaurent S, Imbert L, Descotes J, Lachâtre G. Aspects cliniques et analytiques d'une intoxication par la méthoxétamine. *Ann Toxicol Anal.* 2012; S1: 13–14.
- Abe E, Ricard F, Duverneuil-Mayer C, Knapp A, Grassin-Delyle S, Darrouzain F, Alvarez JC. Non letal intoxication with methoxetamine, a novel ketamine-like drug. *Ann Toxicol Anal.* 2012; S1: 22.
- Abe E, Ricard F, Darrouzain F, Alvarez JC. An automated method for measurement of methoxetamine in human plasma by use of turbulent flow on-line extraction coupled with liquid chromatography and mass spectrometric detection. *Anal Bioanal Chem.* 2013; 405: 239–245.
- Sein Anand J, Wierowski M, Barwina M, Kaletha K. Accidental intoxication with high dose methoxetamine (MXE) – a case report. *Przegl Lek.* 2012; 69: 609–610.
- Wikström M, Thelander G, Dahlgren M, Kronstrand R. An accidental fatal intoxication with methoxetamine. *J Anal Toxicol.* 2013; 37: 43–46.
- Meyer MR, Bach M, Bovens M, Turcant A, Maurer HH. Methoxetamine: metabolism and detectability of a novel ketamine analog – studied by GC-MS, LC-MSⁿ, and LC-HR-MSⁿ. GTFCh congress Mosbach April 2013.
- Meyer MR, Bach M, Welter J, Bovens M, Turcant A, Maurer HH. Ketamine-derived designer drug methoxetamine: metabolism including isoenzyme kinetics and toxicological detectability using GC-MS and LC-(HR-)MSⁿ. *Anal Bioanal Chem.* 2013; 405(19): 6307–6321.
- Hofer KE, Grager B, Müller DM, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, Rentsch KM, Ceschi A. Ketamine-like effects after recreational use of methoxetamine. *Ann Emerg Med.* 2012; 60: 97–99.