

AMPHETAMINES

DEFINITION

L'amphétamine et ses dérivés sont des produits synthétiques, autrefois utilisés en thérapeutique dans le traitement de la narcolepsie, de l'hyperkinésie chez l'enfant et comme anorexigènes. Actuellement, les amphétamines sont essentiellement utilisées de manière illicite, pour leurs propriétés stimulantes ou entactogènes, par des toxicomanes (usage festif), ou par des sportifs (dopage). Ces produits, classés dans la catégorie des stupéfiants, sont principalement :

- l'amphétamine (alpha-méthylphénéthylamine), encore appelée benzédrine, dexédrine ou *speed* ;
- la méthamphétamine (N-alpha-diméthylphénéthylamine N-méthylamphétamine), également dénommée *ice*, *speed*, *crystal*, *meth*, *crank* ;
- La MDMA (méthylènedioxyamphétamine) : Ecstasy, Adam, XTC, «E» ;
- La MDEA (N-éthyl-3-4-méthylènedioxyamphétamine) : Eve, MDE ;
- La MDA (Alpha-méthyl-1,3-benzodioxole-5-éthanamine) : *love drug*, *love pill*, ténamphétamine ;
- La MBDB (N-méthyl-1- (1,3-benzodioxazol-5-yl)-2 butanamine) : eden.

BIOPATHOLOGIE

■ CIRCONSTANCES DE L'INTOXICATION

Les intoxications résultent d'une consommation en quantité le plus souvent inconnue, à visée psychostimulante ou festive. Elles sont souvent associées à la prise d'autres produits (cannabis, alcool, psychotropes...). L'amphétamine et ses dérivés sont le plus souvent consommés par voie orale, parfois par inhalation; l'amphétamine est également injectée par voie intraveineuse.

■ MODE D'ACTION

L'amphétamine déclenche la libération de dopamine dans les synapses des neurones dopaminergiques centraux, en particulier le noyau caudé. Ses actions sont multiples : elle augmente notamment la concentration extracellulaire de noradrénaline au niveau de l'hippocampe et du cortex frontal, ainsi que de la sérotonine (à forte dose), dans le noyau caudé.

La MDMA se fixe avec une forte affinité aux récepteurs sérotoninergiques (5HT₂), ainsi qu'aux récepteurs adrénergiques muscariniques M1 et aux récepteurs histaminiques H1. Son affinité pour le transporteur actif de la sérotonine est 40 fois plus importante que pour celui de la dopamine. L'effet sérotoninergique indirect prédominant de la MDMA a un mécanisme similaire au mode d'action de l'amphétamine sur les neurones dopaminergiques.

Le mécanisme d'action de la MDEA est identique à celui de la MDMA (chez le rat, il a été mis en évidence un effet neurotoxique sur le système sérotoninergique central).

■ PRINCIPAUX EFFETS ET TOXICITE

Substance	Principaux effets (recherchés)	Toxicité
Amphétamine	Augmentation des capacités mentales et physiques, euphorie	Au long cours : agitation, anxiété, perte de poids, insomnies, hallucinations, paranoïa, accoutumance Surdosage : agitation, convulsions, violence, idées suicidaires ou homicides, hyperthermie, troubles cardiaques, risque d'hémorragie cérébrale, perte de conscience, défaillance respiratoire et décès.
Méthamphétamine	Sentiment de bien-être, amélioration de la vigilance, effet anorexigène, augmentation de la libido	A faible dose (10-25 mg) : irritabilité, insomnie, céphalées, akinésie. A forte dose (25-60 mg) : confusion, sueés, hyperreflexie, tremblements, hallucinations, hyperthermie, mydriase, paranoïa. En cas d'intoxication aiguë : angoisse extrême, troubles respiratoires, cardiovasculaires, neurologiques sévères... + dépendance psychique et tolérance
MDMA (Ecstasy), MDEA, MDA, MBDB	Anorexigène, sérum de vérité, utilisée en psychothérapie pour aide à la communication. Empathie, modifications des sensations spatiotemporelles	La toxicité résulte d'une simple consommation, pas forcément d'un abus. Elle est très variable d'un individu à l'autre : • tachycardie, sécheresse de la bouche, claquement des mâchoires, anorexie, sudation, nausées... • hyperthermie, convulsions, rigidité musculaire, mydriase, troubles neuropsychiatriques (psychose, attaques de panique...), troubles cardiovasculaires, CIVD, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë... + dépendance psychique et tolérance

Les signes de sevrage sont une asthénie, des troubles de l'humeur, des troubles du sommeil, un engourdissement psychomoteur, voire un syndrome dépressif.

■ TOXICOCINETIQUE

	Amphétamine	MDMA, MDEA
Absorption orale	rapide	absorbés en 20 à 60 min
Pic plasmatique	2,5 h après absorption orale (pic plasmatique après 0,5 mg d'amphétamine à libération prolongée chez l'enfant : 70 ng/ml à 4 h, 64 ng/ml à 8 h). Chez un utilisateur chronique, pic 1 h après injection intraveineuse de 160 mg : 590 ng/ml	2 h et pic de MDA (l'un des métabolites) à 4 h
Métabolisme	Une partie est désaminée en phénylacétone, qui est oxydée en acide benzoïque, lui-même conjugué à la glycine pour former l'acide hippurique. Puis formation d'hydroxyamphétamine, active, qui sera ensuite conjuguée.	2 voies métaboliques : déméthylation et N-déalkylation + formation de dérivés potentiellement neurotoxiques
1/2 vie d'élimination	7 à 34 h (en moyenne 8 à 13 h)	
Élimination	L'amphétamine commence à apparaître dans les urines 20 min après administration. L'élimination dépend du pH urinaire. En condition normale, 20 à 30 % sont excrétés sous forme inchangée en 24 h. Quand le pH urinaire est de 5,5-6 : élimination urinaire jusqu'à 74 % sous forme inchangée. Quand le pH urinaire est de 7,5-8 : élimination de 1 % sous forme inchangée, la majorité étant constituée de métabolites désaminés.	8 métabolites de la MDMA retrouvés dans les urines : les 3 principaux sont la MDA (active), la HMMA et la HHMA. Les métabolites urinaires de la MDEA sont des métabolites conjugués (HME, DHE et MDA).

NB : diverses molécules se métabolisent en amphétamine : la méthamphétamine, l'amphétaminil, le clobenzorex, la diméthamphétamine, la fencamine la fénéthylline, le fenproporex, le ménéforex, la mésocarb, la prénylamine. D'autres substances se métabolisent en partie en métamphétamine, puis en amphétamine : sélégiline, benzphétamine, fenfénorex, famprofazone.

INDICATIONS DU DOSAGE

Recherche/confirmation d'une intoxication aux amphétamines, soit dans un contexte médical (convulsions, coma), soit dans un contexte médico-légal (conducteurs impliqués dans un accident mortel, dopage...).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION ET TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Si possible, circonstances et heure de l'intoxication, malaises ressentis, prise concomitante de médicaments

ou autres substances psychoactives (éventuellement, recueil de témoignage).

METHODES DE DOSAGE

Dépistage urinaire par technique d'immunoanalyse : RIA, EIA, FPIA...

Méthodes de confirmation spécifiques : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, HPLC couplée à la spectrométrie de masse, électrophorèse capillaire.

VALEURS ATTENDUES

Dépistage négatif en l'absence de prise d'amphétamines.

INTERPRETATION

L'interprétation des résultats doit être fondée sur les connaissances pharmacocinétiques et métaboliques complexes des produits. De nombreux tests de dépistage urinaire sont disponibles : leurs seuils de positivité sont généralement de 300 et 1000 ng/ml d'amphétamine ou de méthamphétamine pour les tests correspondants. En France, la loi sur le dépistage des produits stupéfiants chez les sujets impliqués dans un accident mortel de la route (mise en application le 1^{er} octobre 2001), fixe le seuil de positivité à 1000 ng/ml.

L'amphétamine peut être détectée dans les urines jusqu'à 1 à 3 jours après son administration ; jusqu'à 7 jours pour la méthamphétamine.

La MDMA est détectable dans les urines jusqu'à 72 heures après absorption. Des métabolites conjugués de la MDMA ont pu être retrouvés 8 jours après la prise.

Les tests immunochimiques de dépistage dans les urines se positivent avec des amines sympathomimétiques, et des médicaments comme le labétalol, la tranlycypromine, la ranitidine, la cafédrine, les décongestionnants des voies nasales (éphédrine, phényléphrine...) ou des anorexigènes (fenfluramine, clobenzorex...). Attention également aux substances utilisées pour falsifier les urines *in vitro* (eau oxygénée, détergents, savons liquides, sel de table, chlorure de benzalkonium, glutaraldéhyde...).

En cas de positivité du dépistage urinaire, il est impératif d'avoir recours à une méthode de confirmation appropriée qui permettra de préciser le ou les produits pris et d'en faire le dosage précis. D'une manière générale, les sujets qui consomment habituellement des amphétamines tolèrent des concentrations sanguines très élevées. Mais, il n'y a pas obligatoirement de corrélation entre les concentrations sanguines des produits dosés et la symptomatologie clinique. Les accidents ne sont donc pas forcément dose-dépendants.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Ghysel M.H., *Amphétamines et dérivés*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris 2003.
 - Ghysel M.H., *Les amphétamines et dérivés*, Revue française des laboratoires, 2000; 322:25-29.
 - Ghysel M.H., *Amphétamines et dérivés*. In: Toxicologie et pharmacologie médico-légales, coordinateur P. Kintz, Collection Option/Bio, Elsevier Ed, Paris, 1998 : 465-542.
 - Vinner E., Dehon B., Ghysel M.H., Lhermitte M., *Les psychostimulants*. In: Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile, coordinateur Patrick Mura, Collection Option/Bio, Elsevier Ed, Paris, 1999 :108-128.
 - Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ;70(4) :431-450.
-