

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020-2021

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 13/04/2021 à POITIERS
par Mademoiselle MERCERON Marine
née le 29/07/1994

L'histoire des amphétamines : chronique d'une désillusion

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Docteur en pharmacie et Professeur en toxicologie à la Faculté de Poitiers.

Directeur de thèse : Monsieur DELOFFRE Clément, Docteur en pharmacie et Maître de conférences associé à la Faculté de Poitiers.

Membres :

Madame MARIVINGT – MOUNIR Cécile, Docteur en pharmacie et Maître de conférences en pharmacochimie à la Faculté de Poitiers.

Madame COURET Anne, Docteur en pharmacie.

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020-2021

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 13/04/2021 à POITIERS
par Mademoiselle MERCERON Marine
née le 29/07/1994

L'histoire des amphétamines : chronique d'une désillusion

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Docteur en pharmacie et Professeur en toxicologie à la Faculté de Poitiers.

Directeur de thèse : Monsieur DELOFFRE Clément, Docteur en pharmacie et Maître de conférences associé à la Faculté de Poitiers.

Membres :

Madame MARIVINGT – MOUNIR Cécile, Docteur en pharmacie et Maître de conférences en pharmacochimie à la Faculté de Poitiers.

Madame COURET Anne, Docteur en pharmacie.



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier,

Monsieur le professeur B. FAUCONNEAU,

Président de thèse,

Vous avez fait l'honneur d'accepter de présider le Jury de cette thèse. Je vous remercie de votre accueil, de votre enseignement et des documents fournis pour la réalisation de cette thèse.

Monsieur C. DELOFFRE,

Docteur en pharmacie et maître de thèse,

Merci pour votre engagement et pour l'aide que vous m'avez apportée dans la réalisation de cette thèse. Je vous suis très reconnaissante d'avoir porté tant attention à mon travail et d'avoir fait preuve de beaucoup de disponibilité, de patience et de gentillesse.

Madame C. MARIVINGT – MOUNIR

Maître de conférences en pharmacochimie à l'Université de Poitiers,

Je suis très touchée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse et je vous en remercie. Je vous suis reconnaissante pour votre participation à l'élaboration de mon travail. J'espère que celui – ci vous paraîtra digne d'intérêt.

Madame A. COURET

Docteur en pharmacie et maître de stage,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour les connaissances et les valeurs que vous m'avez transmises lors de mon stage qui me sont utiles au quotidien dans ma vie professionnelle.

Mes parents,

Pour leur soutien tout au long de mes études sans relâche et pour leur encouragement quotidien à la réalisation de cette thèse.

Ma sœur Julie,

Qui m'a toujours poussée et encouragée dans la réalisation de mes projets.

Mes amis,

Merci pour toutes vos attentions et votre soutien.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements.....	1
Table des matières.....	3
Liste des abréviations	7
Index (Tableaux – Figures)	9
Introduction	13
I- Étude chimique et pharmacologique de la molécule d’amphétamine.....	15
A. Groupe des amphétamines et dérivés amphétaminiques	15
B. Etymologie et propriétés chimiques.....	18
1) Etymologie.....	18
2) Propriétés physico – chimiques.....	19
2.1) L’énantiomérisation et ses généralités.....	19
2.2) Les énantiomères de l’amphétamine	19
C. Synthèse chimique	20
D. Structure chimique de l’Amphétamine.....	21
E. Pharmacologie cellulaire des amphétamines.....	23
1) Le système de récompense et du plaisir	23
2) Mécanisme d’action des amphétamines.....	25
2.1) Libération par inversion du transporteur VMAT2.....	25
2.2) Inhibition des transporteurs de recapture (DAT, NET, SERT)	26
2.3) Inhibition des enzymes de catabolisme (MAO)	27
F. Pharmacocinétique et Pharmacodynamie	28
1) Généralités	28
2) Processus ADME des amphétamines	30
II- Historique et usages médicaux des amphétamines	33
A. Histoire des amphétamines	33
1) Découverte de l’amphétamine (XIXe siècle).....	33
1.1) En Allemagne	33
1.2) Au Japon	33
1.3) Plus tard, en Angleterre	34
1.4) Méthamphétamine et phénisopropamine	34
2) Synthèse de l’amphétamine en Amérique (XXe siècle : 1920 – 1930)	35
3) Commercialisation de l’amphétamine (1930 - 1940).....	37
3.1) L’Alliance entre la société SKF et Gordon Alles.....	37
3.2) Un nouveau système d’inhalation développé par la société SKF	37
3.3) Première spécialité amphétaminique commercialisée : la Benzédrine ®	38
3.4) L’American Journal of Medical Science.....	39
4) Indications médicales de la Benzédrine ® (milieu du XXe siècle)	40
B. Usages médicaux et spécialités amphétaminiques commercialisés (1940 – 1970).....	42
1) Les amphétamines dans le traitement de la narcolepsie	42
1.1) La narcolepsie	42
1.2) Place des Amphétamines dans la prise en charge des patients narcoleptiques	45
1.3) Spécialités amphétaminiques commercialisées dans le traitement de la narcolepsie.....	47
2) Les amphétamines : premiers « antidépresseurs ».....	52
2.1) La dépression	52
2.2) Spécialités amphétaminiques dans le traitement de la dépression (années 1930 – 1940).....	54
2.3) Prise en charge des patients dépressifs à l’heure actuelle	56

3) Les amphétamines dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH).....	58
3.1) Le TDAH.....	60
3.2) Place des amphétamines dans la prise en charge des patients atteints de TDAH	62
3.2) Spécialités amphétaminiques commercialisées dans le traitement du TDAH.....	64
III- Dérives et usages détournés	75
A. Usage militaire	75
1) Drogues de combat pendant la Seconde Guerre Mondiale (1939-1945).....	75
1.1) Scho – ka – Kola : un chocolat énergisant.....	75
a) Conditionnement.....	75
b) Scho-ka-kola dans la Wehrmacht (armée allemande) pendant la Seconde Guerre mondiale ...	76
1.2) L'Armée allemande dopée à la Pervitine	77
a) La Pervitine ou pilule de Göring.....	77
b) La drogue des nazis.....	78
c) Vaincre l'ennemi au-delà des limites humaines	79
1.3) L'Armée japonaise dopée à la Méthamphétamine	80
1.4) L'Armée américaine dopée à la Benzédrine	80
1.5) L'Armée britannique dopée à la Méthédrine	81
2) Drogue de combat pendant la guerre du Golfe et d'Afghanistan	81
3) Le Captagon ou pilule blanche : la drogue des djihadistes.....	82
B. Usages sociétaux et de civilisation	83
1) L'Après – guerre : un contexte favorable à l'usage des amphétamines.....	83
1.1) Les débuts de la consommation civile (1945 – 1950)	83
a) En Allemagne	83
b) Au Japon	83
1.2) Croissance de l'épidémie et découverte de nouveaux intérêts à l'amphétamine (à partir de 1950)	84
1.3) Nouvelles spécialités amphétaminiques psychostimulantes mises sur le marché (1945 – 1960)	85
1.4) Articles faisant l'éloge de l'usage des amphétamines	88
1.5) Crise épidémique, consommation et chiffres (1960 – 1970).....	88
2) Amphétamines anorexigènes : « pilule coupe – faim ».....	90
2.1) L'obésité.....	90
2.2) Place des amphétamines anorexigènes dans la prise en charge des patients obèses	92
2.3) Les amphétamines et dérivés anorexigènes commercialisés	93
a) Anorexigènes amphétaminiques	94
b) Anorexigènes sérotoninergiques ou dérivés fenfluraminiques.....	98
C. Usages culturels, sportifs et récréatifs.....	102
1) Amphétamines et culture	102
1.1) L'usage des peintres	102
1.2) L'usage des musiciens.....	103
1.3) L'usage des écrivains : La « Beat Generation »	103
1.4) L'usage des célébrités	104
2) Sport et dopage aux amphétamines	104
2.1) Le dopage et généralités.....	104
2.2) Dans la discipline du cyclisme et de l'athlétisme.....	104
a) PIPERIDINES (Lidépran®, Mératran®, Ritaline®) dans la pratique sportive.....	105
b) Lois anti – dopages et réglementation actuelle.....	107
2.3) Dans l'industrie du jeu vidéo : L'e-Sport, une nouvelle discipline sportive	108
3) Amphétamines et performances scolaires	109
3.1) ADDERALL ®, RITALINE ® : « drogues de l'intelligence »	109
3.2) La RITALINE ® : « pilule de l'obéissance »	111
4) Usages à visée divertissante, festive et recherche de nouvelles sensations... ..	112
4.1) Différents modes de consommation	112
4.2) Les effets recherchés et leurs durées	113
a) Les effets recherchés	113
b) Temps d'apparition des effets	113

c) Durée des effets.....	114
d) Tests de dépistage	114
IV- Toxicité des amphétamines et ses risques pour la santé	115
A. Effets indésirables, complications et intoxications.....	115
1) Effets indésirables à court terme	115
2) Effets indésirables à long terme	116
2.1) Conséquences somatiques (Physiques).....	116
a) Complications cardiovasculaires et pulmonaires.....	116
b) L'anorexie	116
c) L'acné et éruptions cutanées.....	116
d) Conséquences bucco – dentaires	116
2.2) Conséquences neuropsychiatriques (Psychiques).....	117
2.3) Autres symptômes et risques pour la santé	117
3) Intoxication : surdosage ou overdose.....	118
3.1) Intoxication aiguë	118
3.2) Intoxication chronique.....	119
B. Tolérance, addiction et toxicomanie	120
1) L'accoutumance ou la tolérance.....	120
2) La dépendance ou l'addiction.....	121
3) La toxicomanie.....	122
a) L'euphorie ou « Rush » :	122
b) L'extase ou « High » :.....	122
c) La surconsommation ou « Binge » :.....	122
d) Le « tweaking » :.....	122
e) La redescente « crashing » :.....	123
f) Retour à la normale :	123
g) Sevrage :.....	123
C. Prise de conscience, les amphétamines, une drogue ?	124
1) Leur pouvoir addictif sous – estimé et insoupçonné.....	124
2) Premières critiques sur les amphétamines (à partir de 1950)	124
3) Début des analyses biologiques et psychologiques des effets des amphétamines	125
4) Psychoses amphétaminiques : une nouvelle pathologie induite par les amphétamines.....	126
4.1) Troubles induits par une substance	126
4.2) Troubles induits par les amphétamines.....	126
a) Première description des psychoses amphétaminiques	126
b) Symptômes des psychoses amphétaminiques	127
D. Règlementation, lois et interdiction des amphétamines	128
1) Première loi d'interdiction de la consommation d'opium en Chine (1906)	129
2) Mise en place d'une réglementation internationale.....	130
2.1) Première conférence internationale contre la consommation des substances psychotropes (1909)	130
2.2) Seconde conférence internationale à La Haye (1912)	130
2.3) Le Harrison Narcotic Act (1914).....	130
2.4) Conférence internationale relative aux stupéfiants (1925).....	131
2.5) Une nouvelle convention internationale relative à la répression du trafic illicite des drogues dangereuses (1936).....	131
2.6) La convention unique sur les stupéfiants (1961)	132
2.7) Convention sur les substances psychotropes (1971).....	132
2.8) Convention contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes (1988)	135
3) Règlementation des amphétamines en France	136
3.1) Première loi des stupéfiants en France (1916)	136
3.2) Les amphétamines dans la loi française (1970)	136
E. Production clandestine et trafic illicite de méthamphétamine	137
1) Production clandestine, trafic et distribution de méthamphétamine.....	137
1.1) Aux États-Unis.....	137
1.2) Au Mexique	137
1.3) En Asie.....	138

1.4) En Europe.....	138
2) Synthèse clandestine de méthamphétamine.....	139
3) Formes et aspect de la méthamphétamine illicite	140
F. Nouvelle drogue de synthèse : l'Ecstasy	140
1) L'Ecstasy	140
2) Synthèse de la MDMA	141
3) Historique de la MDMA	142
3.1) Découverte	142
3.2) L'Ecstasy : la nouvelle drogue du XXe siècle	142
4) Substance psychédélique : effets entactogènes ou empathogènes	142
5) Composition et forme de l'Ecstasy	143
6) Projets de législation internationaux sur la prohibition de l'Ecstasy.....	143
6.1) Article sur la neurotoxicité dopaminergique de la MDMA par Ricaurte	143
6.2) Aux États – Unis	144
6.3) En France	144
6.4) Sur le plan international	144
Conclusion	145
Bibliographie	147
Annexes.....	159

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADHD : Attention Deficit Hyperactivity Disorder
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMA : Agence Mondiale Antidopage
AMA : American Medical Association
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CEIP : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CIO : Comité International Olympique
DAT : Transporteur de recapture de Dopamine
DEA : Drug Enforcement Administration
DESI : Drug Efficacy Study Implementation
FDA : Food and Drug Administration
HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire
IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine – Oxydase
IRSN : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LCR : Liquide Céphalo – Rachidien
MAO : Mono Amine Oxydase
MPH : Méthylphénidate
NET : Transporteur de recapture de Noradrénaline
OICS : Organe International de Contrôle des Stupéfiants
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PFC : Cortex Pré Frontal
PSG : L'enregistrement polysomnographique
RAF : Royal Air Force
SDE : La Somnolence diurne excessive
SERT : Transporteur de recapture de Sérotonine
SKF : Smith, Kline and French
SSA : Service de Santé des Armées
TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TILE : Le Test Itératif de Latence d'Endormissement
UCI : Union Cycliste Internationale
VMAT2 : Transporteur de MonoAmine Vésiculaire 2

INDEX (TABLEAUX – FIGURES)

FIGURES

Figure 1 : 2-phényléthylamine

Figure 2 : Forme Lévoogyre et Dextrogyre de l'amphétamine

Figure 3 : Enantiomères Lévoogyre et Dextrogyre de l'amphétamine

Figure 4 : Réaction de Leuckart appliquée aux Amphétamines

Figure 5 : Structures chimiques bidimensionnelles des neurotransmetteurs et de l'amphétamine

Figure 6 : Structures chimiques tridimensionnelles des neurotransmetteurs et de l'amphétamine

Figure 7 : Structure chimique des catécholamines

Figure 8 : Le circuit de la récompense et du plaisir

Figure 9 : Synapse dopaminergique du système de récompense ¹²

Figure 10 : Synapse dopaminergique et mécanisme d'action de la dopamine ¹³

Figure 11 : Mécanisme responsable du transport des monoamines et de l'amphétamine dans les terminaisons nerveuses présynaptiques ⁸

Figure 12 : Mécanisme d'action de l'amphétamine au sein d'une synapse neuronale

Figure 13 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme (ADME) ¹⁷

Figure 14 : Métabolisme de l'amphétamine ¹⁸

Figure 15 : Molécule de Phénisopropamine (Gauche) et Molécule d'Adrénaline (Droite)

Figure 16 : α -diméthylphényléthylamine ou Méthyl-amphétamine ou Méthamphétamine

Figure 17 : Phénisopropamine (Gauche) et Ephédrine (Droite)

Figure 18 : Logo de l'American Medical Association

Figure 19 : The American Journal of the Medical Science

Figure 20 : Annonce au American Medical Association ³⁵

Figure 21 : Publicité de la benzédrine pour les enfants

Figure 22 : Dérèglement de l'immunité de la Narcolepsie

Figure 23 : Cerveau humain et structures cérébrales impliquées dans la narcolepsie

Figure 24 : Recommandations Internationales du traitement de la somnolence diurne excessive et des accès de sommeil irrésistibles dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie

Figure 25 : Recommandations Internationales du traitement de la cataplexie et des paralysies du sommeil dans la narcolepsie avec cataplexie

Figure 26 : Comprimés de Dexedrine (5 mg) (Gauche) et Capsules de Dexedrine (15 mg) (Droite)

Figure 27 : Mécanisme biologique de la dépression ⁵⁰

Figure 28 : Reconstitution d'une publicité du Journal *American Medical Association*

Figure 29 : Recommandations médicamenteuses actuelles du traitement de la dépression

Figure 30 : « L'histoire de Philippe le balanceur », *Der Struwwelpeter* de Heinrich Hoffmann

Figure 31 : Livre « *Der Struwwelpeter* », Dr Heinrich Hoffmann, 1845

Figure 32 : Mental Deficiency (Amentia) publié en 1908 par A.Tredgold

Figure 33 : Les trois symptômes du TDAH (HAS)

Figure 34 : Représentation schématique des régions cérébrales impliquées dans le TDAH

Figure 35 : Recommandations médicamenteuses du traitement du TDAH au Canada (mars 2019) ⁶⁴

Figure 36 : Les quatre sels d'amphétamine contenus dans L'ADDERALL [®]

Figure 37 : Composition du Schokolade–Kaffee–Kolanuss

Figure 38 : Emblème de la Luftwaffe et Scho-ka-kola de l'aviateur

Figure 39 : Panzerschokolade - Avec laurier et pervitine

Figure 40 : Publicité de Scho-ka-kola destinée aux femmes au foyer

Figure 41 : La Méthamphétamine

Figure 42 : Tube de PERVITINE [®]

Figure 43 : « Pervitine, Stimulant pour le psychisme, dépression, fatigue,... »

Figure 44 : Propagande de guerre

Figure 45 : Molécules constituant le Captagon [®]

Figure 46 : De nouvelles mœurs après la guerre

Figure 47 : Sulfate de Dextroamphétamine (DEXEDRINE SPANSULE [®] 15 mg)

Figure 48 : Molécule d'Amobarbital sodique (AMYTAL [®]) et spécialité DRINAMYL [®] en comprimé

Figure 49 : « *Recommandé pour les patients qui* » ne peuvent pas supporter « *les amphétamine seules.* » L'annonce ci-dessus date de 1963. Collège des médecins de Philadelphie

Figure 50 : Publicités pour les vertus « amélioratrices de l'humeur dans les états dépressifs légers » du DEXAMYL [®]

Figure 51 : Life Magazine January 26, 1968 : The Dangerous Diet Pills

Figure 52 : Consommation d'amphétamines au cours des 6 derniers mois sur la population américaine de plus de 14 ans (1970)

Figure 53 : Publicité des années 1950

Figure 54 : Publicité de l'Appetrol-S.R [®] « pour aider à réduire et contrôler son poids »

Figure 55 : Publicité pour les vertus anorexigènes de l'Obedrin – LA [®]

Figure 56 : Flacon de Sibutramine 15 mg (gel)

Figure 57 : Publicité de L'OBETROL [®] pour le contrôle du poids

Figure 58 : Publicité de la MÉTHÉDRINE [®] « pour aider à lutter contre l'obésité et la dépression »

Figure 59 : Mélange racémique de la fenfluramine (L et D)

Figure 60 : Dexfenfluramine

Figure 61 : L'Affaire du MÉDIATOR [®] et sa chronologie

Figure 62 : TAKE YOUR PILLS : Intelligence sur ordonnance

Figure 63 : Molécule de la pipéridine

Figure 64 : Molécules constituant le LIPÉRAN [®], MÉRATRAN [®] et RITALINE [®]

Figure 65 : Témoignages extraits du documentaire Take Your Pills : Intelligence sur ordonnance (2018)

Figure 66 : Pictogramme international du Produit chimique TOXIQUE

Figure 67 : Circuit de la récompense

Figure 68 : Concept des 5C de l'Addiction

Figure 69 : Livre the Amphetamines, Toxicity and Addiction de Oriana Kalant 1966

Figure 70 : Réduction de l'éphédrine en méthamphétamine

Figure 71 : Les voies de synthèse les plus courantes de la méthamphétamine fabriquée clandestinement ¹⁸¹

Figure 72 : 3,4-MéthylèneDioxy-Amphétamine (MDA)

Figure 73 : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA)

Figure 74 : Synthèse de la MDMA

Figure 75 : Éphédrine

Figure 76 : Cathinone (Gauche) et Cathine (Droite)

TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des différentes amphétamines

Tableau 2 : Affections pour lesquelles l'amphétamine est indiquée (milieu du XXe siècle) ⁽³²⁾

Tableau 3 : Indications et caractéristiques de la BENZÉDRINE ®

Tableau 4 : Indications et caractéristiques de la DEXEDRINE ® ⁽⁴⁴⁾

Tableau 5 : Indications et caractéristiques de la RITALINE ® ⁽⁴⁵⁾

Tableau 6 : Indications de la BENZÉDRINE ® (Rappel du Tableau 3)

Tableau 7 : Indications de la BENZÉDRINE ® (Rappel du Tableau 3)

Tableau 8 : Indications de la DEXEDRINE ® (Rappel du tableau 4)

Tableau 9 : Spécialités à base de Méthylphénidate et indications

Tableau 10 : Conversion posologique recommandée de la Ritaline

Tableau 11 : Tableau des dosages de l'Adderall XR et IR ⁽⁷⁶⁾

Tableau 12 : Résumé des spécialités amphétaminiques commercialisées à l'international et dates de leurs mises sur le marché en fonction des indications médicales

Tableau 13 : Principaux signaux, centraux et périphériques, impliqués dans la régulation de la prise alimentaire ⁽¹⁰⁶⁾

Tableau 14 : Anorexigènes Amphétaminiques et Sérotoninergiques

Tableau 15 : Indications et caractéristiques du SIBUTRAL ®

Tableau 16 : Indications et caractéristiques de la METHEDRINE ®

Tableau 17 : Dérivés fenfluraminiques

Tableau 18 : Amphétamines de structure pipéridinique commercialisées et retirées du marché ⁽¹³⁴⁾

Tableau 19 : Effets physiques et psychiques recherchés des amphétamines.

Tableau 20 : Temps d'apparition des premiers effets des amphétamines selon la voie d'administration

Tableau 21 : Durée de détection dans la salive, le sang et les urines ⁽¹⁴⁵⁾

Tableau 22 : Signes cliniques en fonction de la toxicité ⁽²⁰⁾

Tableau 23 : Chronologie des lois de prohibition des psychotropes

Tableau 24 : Liste des psychotropes placées sous contrôle international en vertu de la convention unique sur les psychotropes de 1971 (Liste réactualisée aujourd'hui) ⁽¹⁷¹⁾

PHOTOGRAPHIES

Photo 1 : Extrait d'éphédrine

Photo 2 : Plante Ma Huang

Photo 3 : Gordon Alles

Photo 4 : Inhalateurs de Benzédrine[®]

Photo 5 : Inhalateur de benzédrine « *le plus simple et le plus efficace pour rhume et congestion nasale* »

Photo 6 : Flacon de gélules de sulfate d'amphétamine (BENZEDRINE[®] 10 mg)

Photo 7 : BENZEDREX[®] (Décongestionnant Nasal)

Photo 8 : Personne atteinte de Somnolence diurne excessive

Photo 9 : Benzédrine en comprimé (5mg)

Photo 10 : Boîte de RITALINE[®] à libération immédiate en comprimés (10 mg)

Photo 11 : Flacon de RITALINE[®] (cp 10 mg)

Photo 12 : Comprimés de RITALINE[®] (10 mg) et gélules de RITALINE LP[®] (30 mg)

Photo 13 : Gélules de VYVANSE[®]

Photo 14 : Leonardo Conti

Photo 15 : MÉDIATOR[®] comprimés (150 mg)

Photo 16 : Andy Warhol (1975)

Photo 17 : Jack Kerouac (*Livre The Voice Is All : The Lonely Victory of Jack*, 13/09/2012)

Photo 18 : Drogues dures de la Rave – party

Photo 19 : Pipe ou ampoule en verre utilisée pour fumer du « *Crystal Meth* »

Photo 20 : « *Meth Mouth* »

Photo 21 : Drogues et consommation

Photo 22 : Opium

Photo 23 : Pilules de méthamphétamine saisies et entreposées au nord de Bangkok (26 juin 2020 Lillian Suwanrumpha)

Photo 24 : Amphétamine sous forme de poudre « *Speed* »

Photo 25 : Cristaux de méthamphétamine « *Crystal Meth* »

Photo 26 : Comprimés d'Ecstasy

Photo 27 : Peyolt

Photo 28 : *Cathas Edulis* - Feuille de Khat

INTRODUCTION

Cette thèse a pour but de relater et de comprendre l'histoire des amphétamines et leurs dérivés. Actuellement, les amphétamines font partie des stimulants les plus puissants de l'activité cérébrale. Cette dénomination d'« *amphétamines* » est entrée dans le langage populaire en moins d'un siècle et figure aujourd'hui dans tous les dictionnaires.

Nous allons voir, dans cette thèse, comment cette famille de substances chimiques, a fait naître l'espoir d'un médicament « miracle » grâce à ses nombreuses vertus et comment elle a pu devenir une « drogue » pour l'être humain. En effet, très vite ce « remède » a vu ses indications se multiplier dans différents domaines thérapeutiques, tant les résultats obtenus étaient remarquables. Puis, la découverte de leurs propriétés stimulantes fut à l'origine d'un très fort engouement pour les amphétamines qui trouveront des usages multiples hors contexte thérapeutique.

En effet, on leur attribuera le pouvoir d'augmenter les capacités intellectuelles, d'améliorer les performances physiques comme psychologiques, ce qui sera recherché par de nombreux sportifs, artistes, hommes d'affaires, étudiants ou encore militaires.

La recherche d'un état de « grande » santé, la recherche de la rapidité, de la supériorité, de l'assurance, et d'un sentiment général de bien être apparaitront dans de nombreux écrits et témoignages.

Dans une première partie, nous reprendrons des notions de chimie des amphétamines et également la pharmacologie de cette famille pour comprendre leur action physiologique sur le corps humain.

Nous aborderons ensuite, au cours de la deuxième partie, l'histoire de ces produits, leurs synthèses et l'expansion de leurs usages médicaux.

Puis, en troisième partie, nous traiterons de leurs utilisations extra-thérapeutiques au cours de l'Histoire, que ce soit dans le domaine militaire, au sein de la société par leur pouvoir amaigrissant ou encore dans le cadre d'intérêts sportifs, culturels ou récréatifs.

Pour finir, nous nous intéresserons à la toxicité des amphétamines, à la dénonciation de leurs méfaits (addictions) et en dernier lieu à la prohibition de ces substances à l'échelle planétaire, ce qui provoquera des clandestinités d'usages et de synthèses.

I- ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE LA MOLÉCULE D'AMPHÉTAMINE

A. Groupe des amphétamines et dérivés amphétaminiques

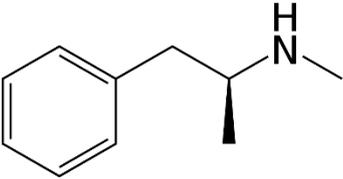
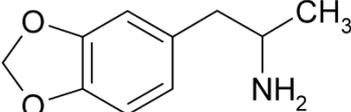
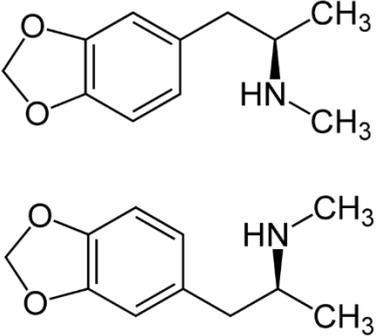
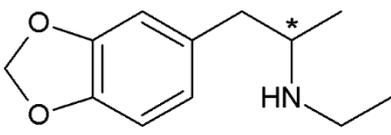
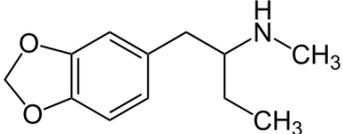
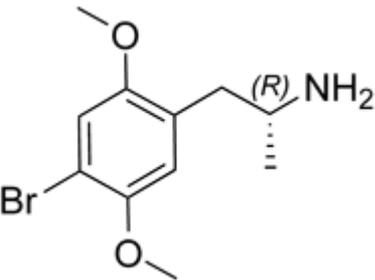
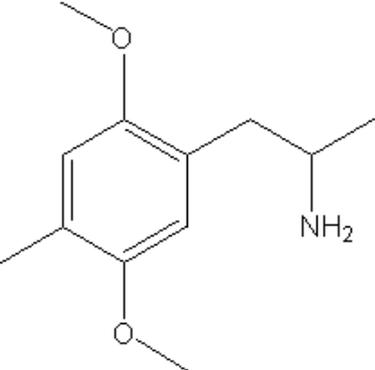
L'amphétamine est le chef de file d'une famille de substances chimiquement et pharmacologiquement proches les unes des autres. Le terme « *Amphétamines* » ne désigne donc pas une molécule seule et singulière mais un groupe de molécules de structure phényléthylamine. Parmi ces molécules, nous retrouvons : la mescaline, la méthamphétamine, l'ecstasy, la cathinone et la metcathinone, l'éphédrine, la pseudoéphédrine, le méthylphénidate. ⁽¹⁾

Son nom « *Amphétamine* » connue aussi sous le nom de « *speed* » qui signifie « *vitesse* » en anglais, représente une classe d'excitants psychiques et de stimulants puissants aussi appelés psychoanaleptiques accélérant l'activité du système nerveux. ⁽²⁾

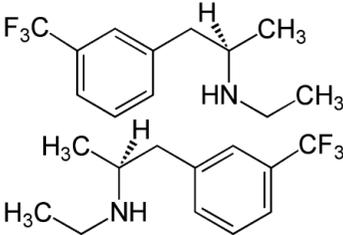
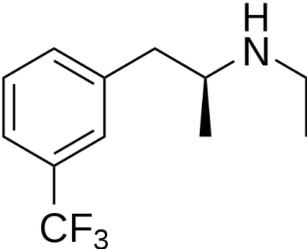
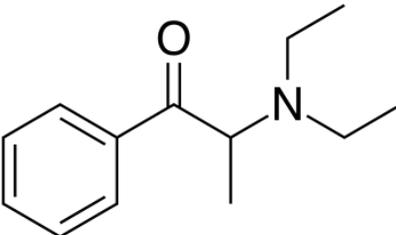
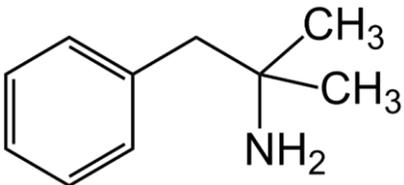
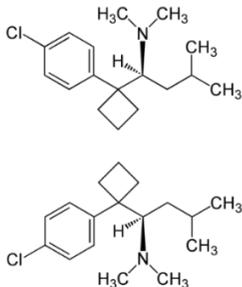
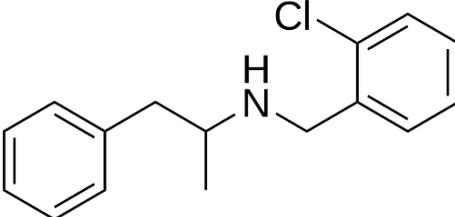
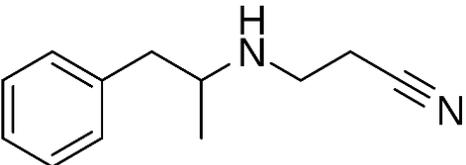
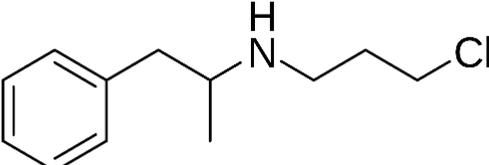
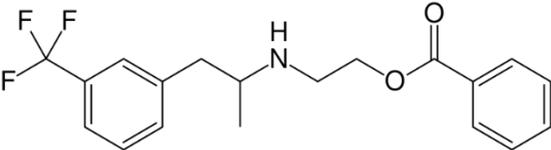
On distingue trois grands types de dérivés amphétaminiques selon leur effet principal : **psychostimulant**, **psychédélique** ou **anorexigène**. En modifiant plus ou moins la molécule de phényl – éthyl – amine, il a été possible d'obtenir des produits dont l'un des effets (stimulant, psychédélique ou anorexigène) est renforcé au détriment des autres. Ces trois catégories sont qualifiées de dérivés amphétaminiques.

Les Amphétamines STIMULANTES	Les Amphétamines PSYCHÉDÉLIQUES	Les Amphétamines ANOREXIGÈNES
<ul style="list-style-type: none">- Amphétamine- La Méthamphétamine (Méthylamphétamine)- La MDA (MéthylèneDioxy - Amphétamine)- La MDMA (MéthylèneDioxy-MéthylAmphétamine) appelée aussi ecstasy- La MDEA (MéthylèneDioxy-EthylAmphétamine)- La MBDB (Méthyl-BenzoDioxazolylButanamine)	<ul style="list-style-type: none">- La DOB (DiméthOxy-4-Bromoamphétamine)- Le DOM (DiméthOxy-4-Méthylamphétamine)	<ul style="list-style-type: none">- Fenfluramine- Dexfenfluramine- Amfépramone- Sibutramine- Clobenzorex- Fenproporex- Méfénorex- Benfluorex

Tableau 1 : Classification des différentes amphétamines

AMPHÉTAMINES STIMULANTES		
Méthamphétamine	MDA	MDMA
		
MDEA	MBDB	
		
AMPHÉTAMINES PSYCHÉDÉLIQUES (Hallucinogènes)		
DOB	DOM	
		

AMPHÉTAMINES ANOREXIGÈNES

<p align="center">Fenfluramine (PONDERAL)</p>	<p align="center">Dexfenfluramine (REDUX, ISOMERIDE)</p>	<p align="center">Amfépramone (PREFAMONE, ANOREX, MODÉRATAN)</p>
		
<p align="center">Phentermine</p>	<p align="center">Sibutramine (SIBUTRAL)</p>	<p align="center">Clobenzorex (DININTEL)</p>
		
<p align="center">Fenproporex</p>	<p align="center">Méfénorex</p>	<p align="center">Benfluorex (MEDIATOR)</p>
		

B. Etymologie et propriétés chimiques

1) Etymologie

Le nom *Amphétamine* est une abréviation dont l'étymologie est liée au nom de la structure chimique. L'amphétamine est composée d'un noyau aromatique appelé noyau **phényl** constitué de six atomes de carbone. À chacun de ces atomes de carbone, est rattaché un atome d'hydrogène, sauf l'un d'entre eux auquel est substitué un groupement **éthyl – amine**. Ce groupe éthyl – amine est constitué de deux atomes de carbone et d'un atome d'azote. ⁽³⁾

Le premier atome de carbone est celui qui est directement fixé au noyau aromatique (phényl). Le second est celui qui est fixé à l'atome d'azote (amine). Ce qui donne la formule organique suivante : **2-phényléthylamine** ou **β-phényléthylamine** ou plus simplement **phényléthylamine** ou **phénéthylamine**. (C₈H₁₁N)

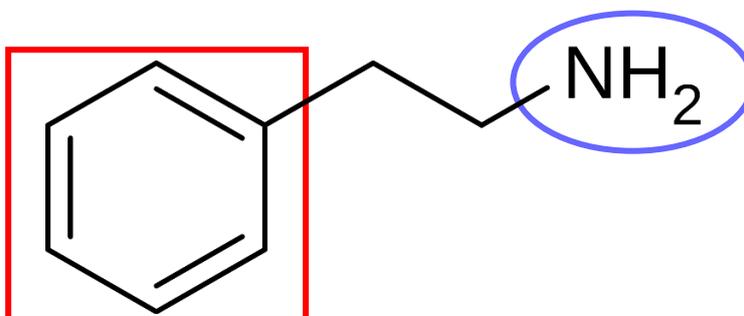
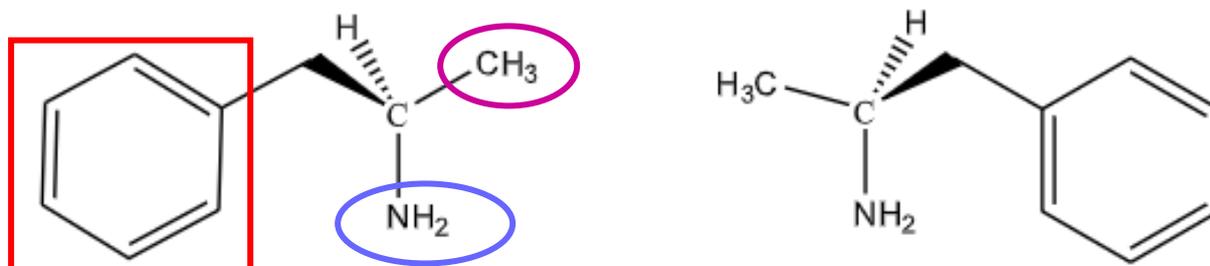


Figure 1 : 2-phényléthylamine

À cette molécule, on a ajouté un groupement **méthyle (-CH₃)** en position α (*alpha*) de sa chaîne c'est – à – dire sur le carbone qui porte la fonction amine. Ce qui donne l'appellation **Alpha-Méthyl-PHENyléThylAMINE**. Par simplification, on ne retient de ce nom, que les lettres en gras, ce qui donne finalement : **AMPHETAMINE**.

Formule chimique : C₉H₁₃N

Masse molaire : 135,20 g/mol



L – amphétamine

D – amphétamine

Figure 2 : Forme Lévoxyre et Dextroxyre de l'amphétamine

2) Propriétés physico – chimiques

2.1) L'énantiométrie et ses généralités

L'énantiométrie est liée à l'absence de certains éléments symétriques. Une molécule qui présente un carbone asymétrique c'est – à – dire un atome de carbone relié à quatre groupements tous différents les uns des autres est qualifiée de molécule chirale. Celle – ci possède deux énantiomères.

Ces deux énantiomères sont images l'un de l'autre dans un miroir plan mais ne sont pas superposables comme les mains droite et gauche. La différence majeure concernant les énantiomères est qu'ils vont dévier la lumière polarisée d'un même angle α mais dans des directions opposées. L'un des énantiomères en solution dévie la lumière polarisée vers la droite, il est qualifié de dextrogyre (+). L'autre qui dévie la lumière vers la gauche sera nommée lévogyre (-). Par conséquent ces énantiomères posséderont des propriétés physico – chimiques différentes. ⁽⁴⁾

2.2) Les énantiomères de l'amphétamine

La molécule d'amphétamine précédemment décrite a la particularité d'avoir un atome de carbone « *asymétrique* ». Ce carbone est celui situé en position **alpha (α)** de la fonction amine.

Selon l'activité optique des énantiomères, on distingue alors :

- **La D – amphétamine** dénommée *Dexamphétamine* ou *Dextro – amphétamine* qui dévie la lumière vers la droite.
- **La L – amphétamine** dénommée *Lévo – amphétamine* qui dévie la lumière vers la gauche.

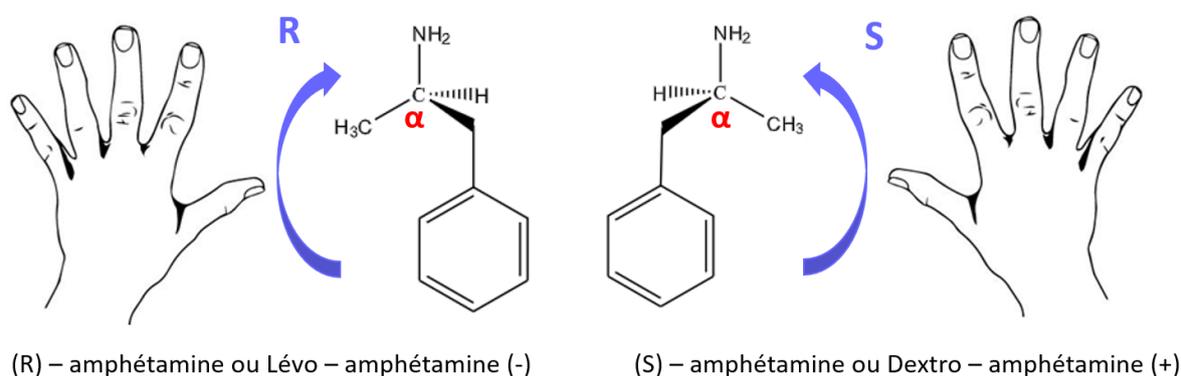


Figure 3 : Enantiomères Lévogyre et Dextrogyre de l'amphétamine

Le mélange racémique se définit par le mélange de ces deux isomères (*D* et *L*) présents dans les mêmes proportions. On verra que les premières préparations commercialisées à base d'amphétamine, seront sous la forme de sel de sulfate d'amphétamine racémique (mélange 50/50 de *D* et *L*). Exemple : la BENZÉDRINE[®]. ⁽⁵⁾

Lors des synthèses, les deux énantiomères se forment dans d'égales proportions. Certaines méthodes telles que l'utilisation de supports solides chiraux, permettent de les séparer afin de n'obtenir qu'un seul des deux isomères (100 % de D – amphétamine ou 100 % de L – amphétamine). Parmi les énantiomères de l'amphétamine, c'est la *Dextro* – amphétamine qui a la plus grande activité car elle est trois à cinq fois plus puissante que la *Lévo* – amphétamine. ⁽⁶⁾

C. Synthèse chimique

Les amphétamines et leurs dérivés peuvent être synthétisés à partir de produits chimiques simples. Ils existent plusieurs réactions possibles qui aboutissent à leur synthèse.

La principale voie de synthèse fait appel au procédé de Leuckart. Celui-ci utilise la 1-phényl-2-propanone (P2P ou phénylacétone) ainsi que des réactifs tels que l'acide formique, le formate ou le formamide d'ammonium pour produire un mélange racémique des énantiomères *R* et *S*. ⁽⁷⁾

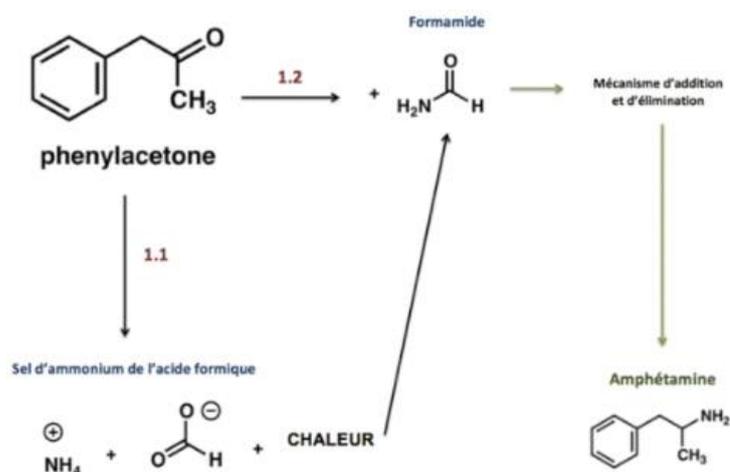


Figure 4 : Réaction de Leuckart appliquée aux Amphétamines

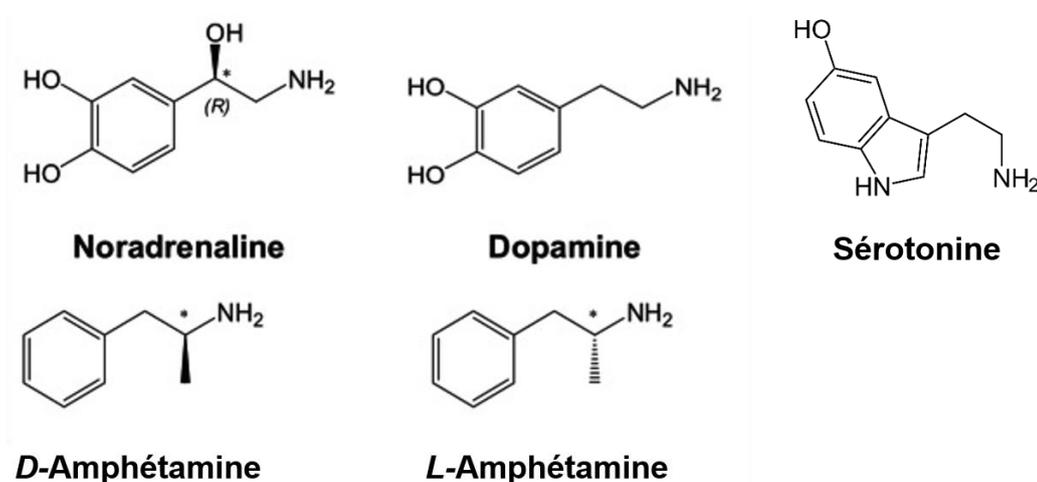
Un autre procédé nettement moins courant mais stéréosélectif est basé sur la réduction des diastéréoisomères appropriés de la noréphédrine ou de la norpseudoéphédrine.

D. Structure chimique de l'Amphétamine

L'amphétamine, qui appartient à la classe des médicaments appelée β – phényléthylamine, a été synthétisée bien avant que l'on découvre que les monoamines étaient des neurotransmetteurs majeurs, présents dans les systèmes nerveux central et périphérique du corps humain. Les monoamines à savoir la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine ont une structure similaire à celle de l'amphétamine.

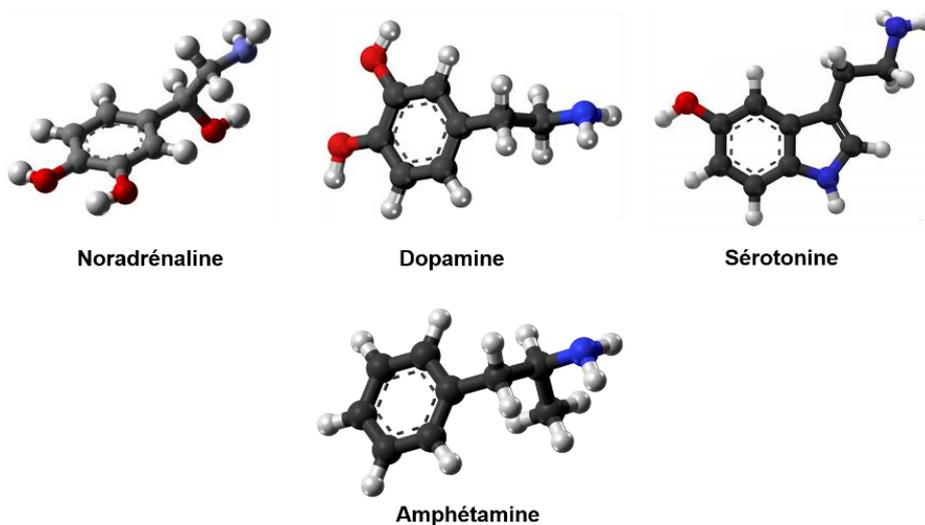
C'est grâce à cette découverte et donc à la similarité de ces molécules que l'on a pu faire le rapprochement et comprendre leurs effets pharmacologiques et thérapeutiques. ⁽⁸⁾

Figure 5 : Structures chimiques bidimensionnelles des neurotransmetteurs et de l'amphétamine



Comme le montre cette figure, la similarité entre les structures chimiques des neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, sérotonine) et des isomères de l'amphétamine est très claire. Effectivement, on retrouve le noyau aromatique (phényl) auquel est greffée une chaîne éthylamine.

Figure 6 : Structures chimiques tridimensionnelles des neurotransmetteurs et de l'amphétamine



RAPPELS SUR LES MONOAMINES

Structure et Synthèse

Les monoamines sont des neurotransmetteurs dérivés d'acides aminés. Parmi elles, on retrouve les catécholamines. La structure des catécholamines est basée sur un **noyau catéchol** portant en position 1 une **chaîne latérale éthylamine** éventuellement substituée. Le noyau catéchol est caractérisé par la présence de **deux groupements hydroxyles** adjacents sur un noyau benzénique en position 3 et 4.

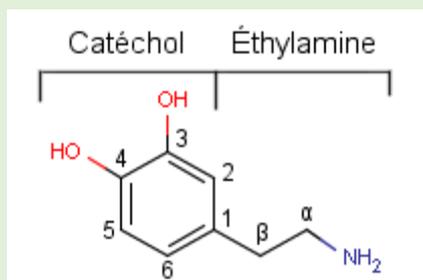
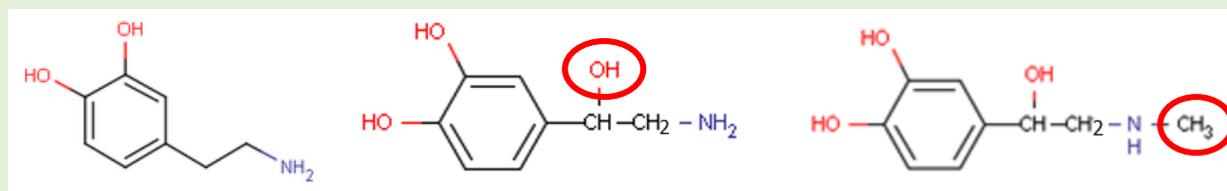


Figure 7 : Structure chimique des catécholamines

Les catécholamines sont au nombre de trois : la dopamine, la noradrénaline (ou norépinéphrine) et l'adrénaline (ou épinéphrine).



Dopamine

Noradrénaline

Adrénaline

La dopamine est le premier membre de la famille des catécholamines apparaissant dans la voie de biosynthèse. Elle est hydroxylée en **noradrénaline** qui à son tour est méthylée en **adrénaline**.

La dégradation des catécholamines fait intervenir deux enzymes : La catéchol-O-méthyltransférase (COMT) cytoplasmique et la monoamine oxydase (MAO) localisée sur la membrane externe des mitochondries

Sécrétion

Les catécholamines sont sécrétées par les glandes surrénales et plus précisément par les cellules de la médullosurrénale. Leur synthèse se fait par l'intermédiaire du système nerveux autonome en réponse à un état émotionnel, un stress, une douleur, une hypoxie, une hypotension ou à une exposition au froid. Au cours d'une activité physique par exemple, les catécholamines induisent des modifications physiologiques de l'organisme telles qu'une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du taux de glucose dans le sang.

Par leurs actions sur le système cardiovasculaire et sur le métabolisme glucidique, elles aident l'organisme à affronter des situations d'urgence. Elles favorisent la dégradation du glycogène, afin de produire de l'énergie et leur sécrétion augmentera sous l'effet d'hypoglycémie insulémique.

E. Pharmacologie cellulaire des amphétamines

1) Le système de récompense et du plaisir

Chaque être humain possède un circuit de récompense situé dans le cerveau, qui guide ses motivations, ses pulsions et ses comportements. Le circuit de récompense est constitué de circuits de connexions neuronales à des endroits précis du cerveau, qui permettent de ressentir une certaine satisfaction lorsqu'elles sont stimulées par un comportement ou une substance. ⁽⁹⁾

Ces états motivationnels sont régis au sein du système limbique par des messagers chimiques entre les neurones appelés neurotransmetteurs ⁽¹⁰⁾. Il existe 4 voies sur le plan motivationnel c'est – à – dire quatre groupes de neurones qui communiquent entre eux :

- **La voie Dopaminergique**, qui génère des sensations de satisfaction, de plaisir et de désir associées à la récompense.
- **La voie Sérotoninergique**, qui influence l'humeur, les émotions, régule l'appétit et le comportement alimentaire, et régule le sommeil.
- **La voie Noradrénergique**, qui régule l'excitation, la vigilance, le souvenir, l'attention ainsi que l'apprentissage et le stress.
- **La voie des Endorphines**, qui inhibe la douleur, l'anxiété et la peur, tout en générant de bons sentiments pour lutter contre les émotions négatives.

La principale préoccupation d'un organisme vivant est de satisfaire ses besoins pour rétablir son équilibre interne et se développer.

Si on s'intéresse de plus près à la voie dopaminergique, la dopamine est naturellement peu présente dans le cerveau. Lors d'un événement plaisant, le plaisir ressenti génère un signal. Celui - ci part de **l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV)** pour se diriger vers **le Noyau Accumbens (NAc)**. L'ATV transmet l'info au NAc en utilisant la **dopamine** : neurotransmetteur principal. L'augmentation de la dopamine dans le NAc correspond à la sensation de plaisir et de satisfaction : c'est ce qu'on appelle le circuit de récompense ⁽¹¹⁾ (Figure 8).

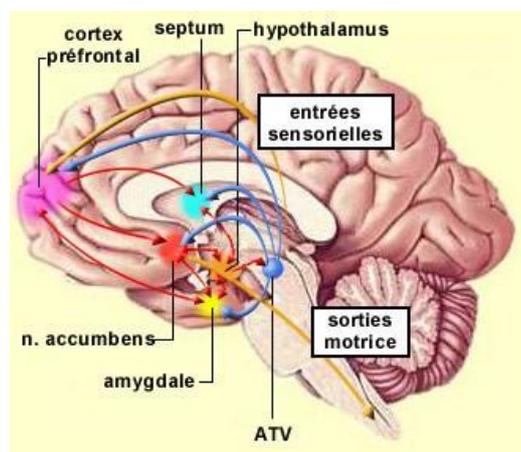


Figure 8 : Le circuit de la récompense et du plaisir

Les cellules neuronales sont organisées en synapses. La synapse est composée de deux cellules principales : la cellule pré synaptique et la cellule post synaptique. C'est à l'aide de messagers chimiques appelés neurotransmetteurs vus précédemment, que l'influx nerveux sera transmis de la cellule présynaptique à la cellule post synaptique.

Pour revenir au noyau accumbens, la dopamine, contenue dans les vésicules pré synaptiques, est libérée dans la fente synaptique par les neurones dopaminergiques. Elle va venir se fixer sur ses récepteurs spécifiques post – synaptiques (D1 à D4) provoquant la sensation de plaisir, d'émotion et stimulant le système de récompense. L'augmentation de la dopamine dans la fente synaptique amplifie le signal et définit un événement comme étant gratifiant. Si ce même événement est rencontré dans le futur, il est susceptible de produire une nouvelle satisfaction.

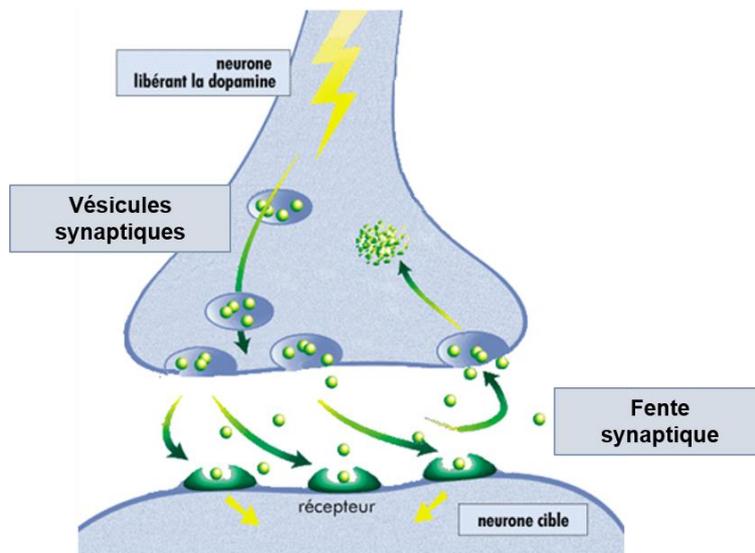
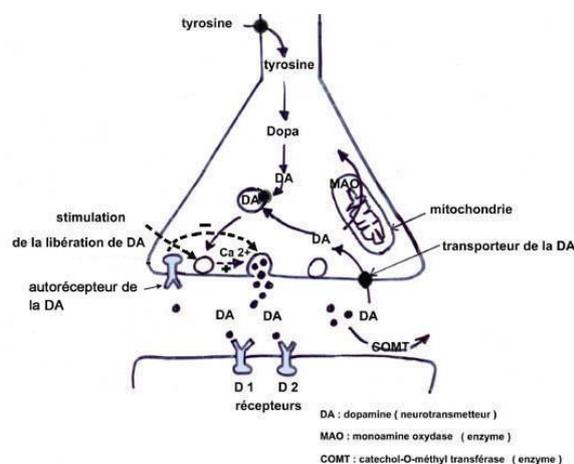
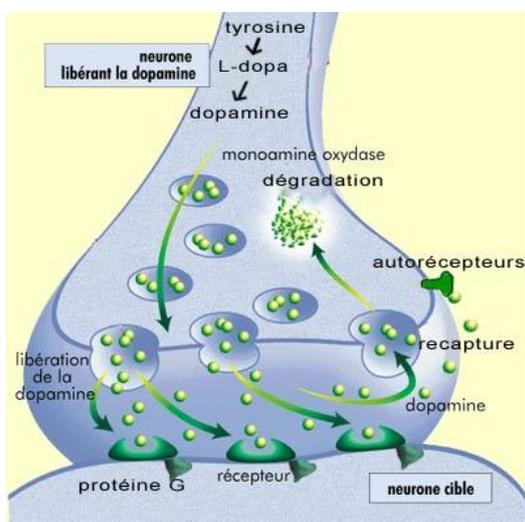


Figure 9 : Synapse dopaminergique du système de récompense (12)

Une fois le processus de récompense terminé, la dopamine est recapturée dans la synapse pré synaptique par les transporteurs pré synaptiques qui lui sont spécifiques (DAT) et elle subit une dégradation par les enzymes du catabolisme : les mono amines oxydases (MOA ou COMT).



Le fonctionnement des neurones dopaminergiques

Figure 10 : Synapse dopaminergique et mécanisme d'action de la dopamine (13)

2) Mécanisme d'action des amphétamines

On sait que les amphétamines ont une structure très similaire à celles des monoamines (dopamine, noradrénaline, sérotonine). Par conséquent, lorsqu'une molécule d'amphétamine est ingérée, celle-ci entre en compétition avec les monoamines et vient modifier la sécrétion de ces dernières.

En effet, les amphétamines se comportent comme des agonistes sympathomimétiques indirects. Elles n'agissent pas directement sur les récepteurs (noradrénergiques, dopaminergiques), mais elles vont potentialiser les effets de ces monoamines. On verra cependant, que certaines d'entre elles, auront une action plus spécifique sur les neurones sérotoninergiques. Dans tous les cas, les amphétamines agissent sur la libération des neuromédiateurs. ⁽¹⁾

On va donc voir que les amphétamines agissent selon trois mécanismes d'action différents :

- **Libération des réserves** de noradrénaline et de dopamine contenues dans les vésicules pré synaptiques de stockage en convertissant les transporteurs moléculaires respectifs en canaux ouverts (= Vidange).
- **Inhibition de la recapture** de la noradrénaline et de la dopamine par inhibition des transporteurs pré synaptiques respectifs.
- **Inhibition des enzymes de catabolisme** responsables de la dégradation des monoamines.

2.1) Libération par inversion du transporteur VMAT2

Il existe deux pools de neurotransmetteurs dans chaque terminal présynaptique : le pool cytosolique qui contient les monoamines nouvellement synthétisées et le pool vésiculaire qui stocke les monoamines. ⁽⁸⁾

La translocation des monoamines du pool cytosolique vers le pool de stockage est effectuée par un système de transporteur actif, le **Transporteur de MonoAmine Vésiculaire 2 (VMAT2)** ⁽¹⁴⁾ (Figure 11).

Effets des amphétamines :

À l'intérieur du terminal pré synaptique, l'amphétamine se lie à des sites distincts sur VMAT2. Le résultat de cette liaison inverse le transporteur VMAT2, empêchant la translocation et l'internalisation des monoamines du cytosol vers les vésicules de stockage. Cela favorise alors la libération des neurotransmetteurs vers la membrane synaptique. ⁽¹⁵⁾

2.2) Inhibition des transporteurs de recapture (DAT, NET, SERT)

En temps normal, les neurotransmetteurs sont recapturés dans la synapse pré synaptique par les transporteurs pré synaptiques qui leurs sont spécifiques situés sur la membrane :

- Le transporteur **DAT** pour la recapture de la dopamine
- Le transporteur **NET** pour la recapture de la noradrénaline
- Le transporteur **SERT** pour la recapture de la sérotonine

La puissance motrice de ce mécanisme de transport actif est un gradient de concentration en ions Na^+ (teneur élevée à l'extérieur / faible à l'intérieur du terminal nerveux).

Le gradient de concentration Na^+ est maintenu par la pompe $Na^+ / K^+ ATPase$ qui pompe deux ions Na^+ de la cellule tout en pompant simultanément un ion K^+ de l'extérieur.

Effets des amphétamines :

L'amphétamine vient inhiber les différents **transporteurs de recapture (DAT, NET et SERT)** ce qui empêche le retour des neurotransmetteurs dans les vésicules de stockage pré synaptiques. Par conséquent, la concentration des neurotransmetteurs augmente dans la fente synaptique (Figure 11).

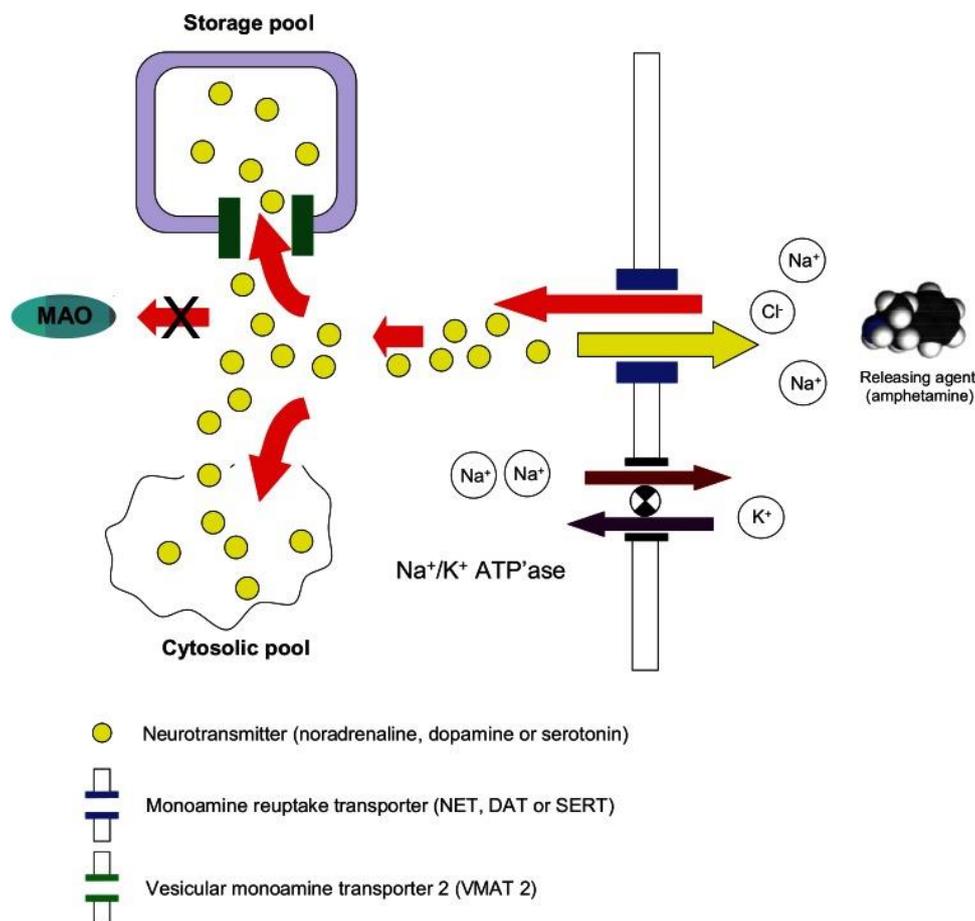


Figure 11 : Mécanisme responsable du transport des monoamines et de l'amphétamine dans les terminaisons nerveuses présynaptiques ⁽⁸⁾

2.3) Inhibition des enzymes de catabolisme (MAO)

Bien que l'effet pharmacologique de l'amphétamine soit principalement induit par la libération et par l'inhibition de la recapture de monoamines, les amphétamines agissent aussi sur les enzymes de catabolisme.

En règle générale, lorsqu'il y a une surcharge en monoamines au sein de la terminaison nerveuse, celles-ci sont recapturées puis catabolisées par une enzyme appelée la **Mono Amine Oxydase (MAO)**.

Effets des amphétamines :

L'inhibition de cette MAO par l'amphétamine, augmente encore plus la quantité de neurotransmetteurs disponibles dans la fente synaptique ⁽¹⁶⁾ (Figure 11).

Résultat de ces 3 effets

La combinaison synergique de ces 3 effets est responsable de l'augmentation de la concentration des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. La transmission de l'influx nerveux entre les deux neurones sera favorisée et les neurotransmetteurs bloqués au niveau de la fente synaptique iront se lier aux récepteurs de façon plus importante. La cellule post synaptique sera sur-stimulée. Cette sur-stimulation aura donc des effets sur le système nerveux.

Par conséquent, la sensation de plaisir, de bien-être et d'euphorie sera amplifiée. L'individu sera tenté de consommer à nouveau des amphétamines afin de percevoir la même sensation gratifiante que la première consommation. Mais cela sera vu plus en détail dans la quatrième partie de la thèse.

D'autres drogues comme la nicotine, la morphine et la cocaïne agissent tous au niveau de la synapse, en modulant les processus de récupération du neurotransmetteur ou en améliorant l'arrivée de l'influx nerveux.

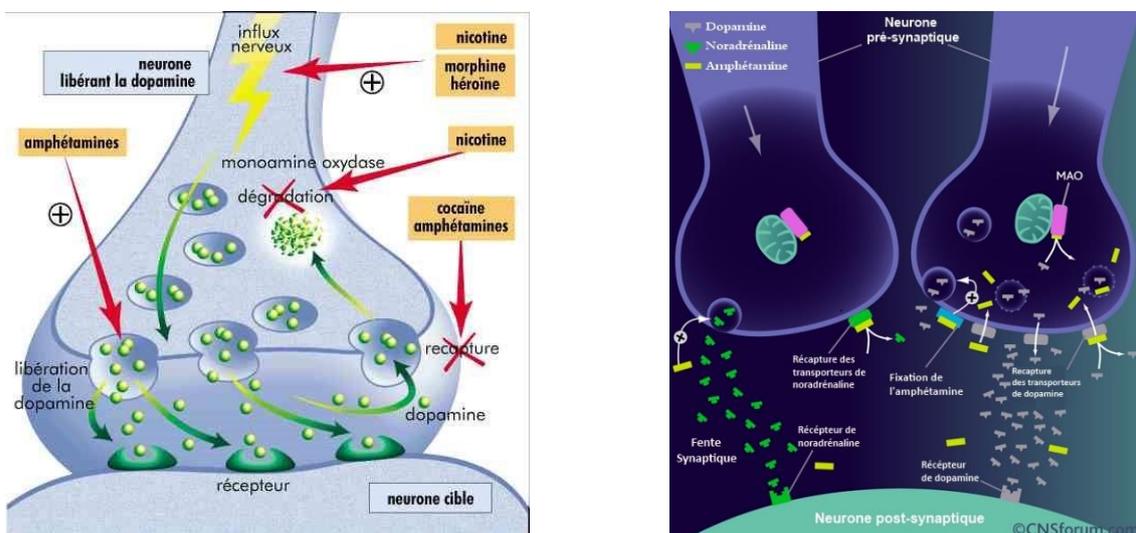


Figure 12 : Mécanisme d'action de l'amphétamine au sein d'une synapse neuronale

F. Pharmacocinétique et Pharmacodynamie

1) Généralités

La pharmacocinétique : C'est l'étude du « devenir » du médicament dans l'organisme, autrement dit l'étude de l'évolution dans le temps des concentrations des médicaments (PA et métabolites) dans les liquides biologiques ⁽¹⁷⁾. Cette étude regroupe l'ensemble des étapes chronologiques suivantes : l'Absorption, la Distribution, la Métabolisation ainsi que l'Élimination.

La pharmacodynamie : C'est l'étude de l'action exercée par le médicament sur l'organisme. Autrement dit, elle décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme en fonction de sa concentration. Lors de cette étape, la substance active quitte le système sanguin pour diffuser jusqu'au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque pour provoquer la réponse.

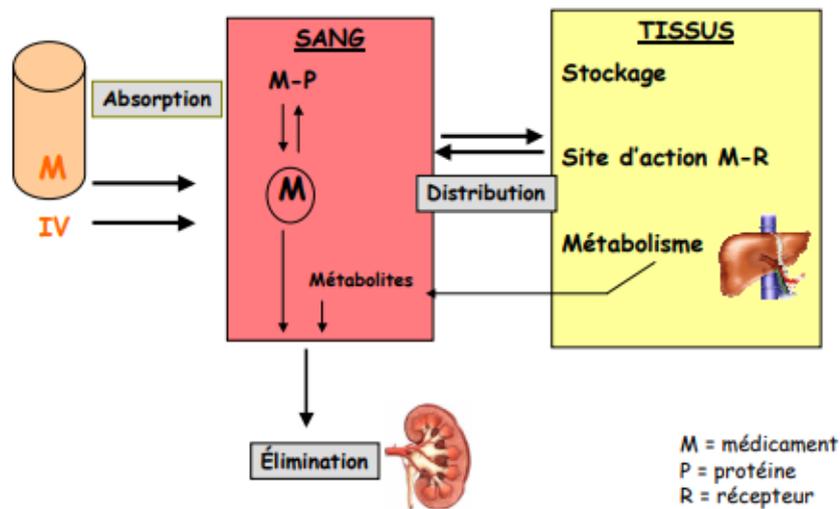


Figure 13 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme (ADME) ⁽¹⁷⁾

• L'Absorption

L'absorption, c'est le passage d'un médicament dans la circulation à partir de son lieu d'administration.

Lors de la prise orale d'un médicament, suivie d'une absorption gastro-intestinale, la substance active est d'abord transportée par la veine porte vers le foie avant d'atteindre la circulation générale et les sites d'actions au niveau des organes. Ensuite, la substance active subit une métabolisation hépatique pré-systémique avant d'atteindre la circulation générale : c'est l'effet de premier passage hépatique.

La voie inhalée et la voie transdermique évitent en partie l'effet de premier passage hépatique. La voie intraveineuse permet un passage direct dans la circulation sans effet de premier passage hépatique.

Notion de biodisponibilité :

L'absorption se caractérise par un paramètre pharmacocinétique appelé la *biodisponibilité* du principe actif. Il s'agit du pourcentage de molécule administrée atteignant la circulation générale.

Ainsi, la biodisponibilité d'une voie IV est de 100 %, la biodisponibilité des formes orales peut varier de 5 % à 100 % en fonction des paramètres de résorption digestive du premier passage hépatique ou digestif.

- **La Distribution**

La substance active parvenue à la circulation systémique peut se lier plus ou moins fortement et de façon réversible aux protéines plasmatiques (albumine, alpha-1 glycoprotéine, lipoprotéines). La molécule se retrouve dans le flux sanguin sous forme libre ou sous forme liée. Seule la forme libre pourra passer les membranes biologiques, se fixer sur son site d'action (liaison Médicament – Récepteur) et exercer son effet.

Notion de volume de distribution :

La phase de distribution se caractérise par un paramètre pharmacocinétique appelé *Volume de distribution* en Litre par Kilogramme. Celui – ci caractérise la quantité de médicament administrée dans l'organisme, par rapport à sa concentration plasmatique à l'état d'équilibre.

- **Le Métabolisme**

C'est la transformation du principe actif par la mise en jeu de systèmes enzymatiques de l'organisme (ex : CYP450) qui le dénature (ex : hydroxylation, oxydation, hydrolyse, conjugaison...).

Ce métabolisme a lieu majoritairement au niveau du foie mais peut-être rénal, pulmonaire ou intestinal. Généralement, les métabolites obtenus sont soit actifs, soit inactifs et plus hydrophiles. Le gain en hydrophilie permet à l'organisme d'éliminer plus facilement par voie urinaire le médicament, sous forme de métabolites qui seront filtrés au niveau glomérulaire.

- **L'Élimination**

C'est l'élimination du principe actif de l'organisme par voies physiques. Cette évacuation utilise essentiellement la voie rénale, biliaire mais aussi pulmonaire, salivaire, ainsi que les larmes ou la sueur...

Notion de Clairance, de demi – vie d'élimination :

Un paramètre pharmacocinétique caractéristique de l'élimination est la *clairance*. On définit la clairance sanguine ou plasmatique d'un médicament par un organe, comme le volume sanguin ou plasmatique épuré par unité de temps. Ce débit est exprimé en ml/min.

La demi-vie d'élimination correspond au temps au bout duquel la concentration sanguine de la substance a diminué de moitié ($t_{1/2}$).

2) Processus ADME des amphétamines

ABSORPTION

Les voies d'absorption possibles sont les voies orales, injectables, nasales et transcutanées.

Les amphétamines sont rapidement absorbées puis distribuées dans tous les tissus de l'organisme (poumons, reins, cerveau, liquide céphalo – rachidien...) et passent facilement la barrière hémato – encéphalique.

Leur biodisponibilité dépendra de la voie d'absorption choisie.

Le pic plasmatique (T_{max}) sera atteint en moyenne au bout de 2 heures. ⁽¹⁸⁾

DISTRIBUTION

Son volume de distribution est de 3,2 à 5,6 L/Kg et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (moins de 20 %). ⁽¹⁹⁾

MÉTABOLISME

Le métabolisme des amphétamines se fait par transformation hépatique et élimination rénale principalement sous forme inchangée (30 %).

La principale voie de métabolisation de l'amphétamine est l'oxydation et la désamination par le cytochrome P450.

- L'amphétamine est transformée en phénylacétone. Celui-ci forme de l'acide benzoïque qui donne de l'acide hippurique excrété par la suite.
- La formation de 4-hydroxy-amphétamine et de Noréphédrine intervient de façon accessoire.

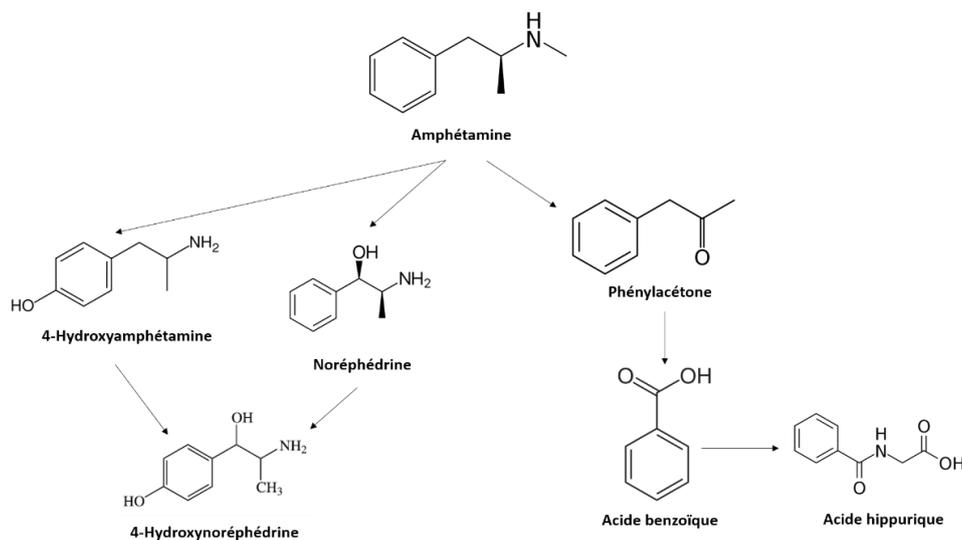


Figure 14 : Métabolisme de l'amphétamine ⁽¹⁸⁾

EXCRÉTION

L'élimination urinaire commence environ 20 minutes après l'administration. La plus grande partie de la dose ingérée est éliminée en 24 heures (environ 30 % sous forme inchangée).

Toutefois, ce pourcentage varie selon le pH urinaire. Comme les amphétamines sont des bases assez fortes ayant une constante de dissociation acide (pKa) allant de 9 à 10, un pH urinaire alcalin donne lieu à une ionisation moindre donc à une diminution de l'élimination par voie rénale alors qu'un pH acide entraîne une élimination rénale accrue. ⁽²⁰⁾

Sa demi – vie d'élimination ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 et 13 heures (de 12 à 34 heures pour la méthamphétamine) selon le pH urinaire et varie entre les deux isomères. Le $t_{1/2}$ de la L – amphétamine est plus important que celui de la D – amphétamine et peut être compris entre 7 et 34 heures. ⁽¹⁷⁾

L'amphétamine peut traverser la barrière placentaire. Elle passe dans le lait maternel, dans la salive, la sueur et même dans les cheveux, les ongles et l'humeur vitrée.

II- HISTORIQUE ET USAGES MÉDICAUX DES AMPHÉTAMINES

A. Histoire des amphétamines

1) Découverte de l'amphétamine (XIXe siècle)

1.1) En Allemagne

L'histoire des **amphétamines** débute en 1887 à l'université de Berlin, où la première synthèse d'amphétamines fut réalisée par le chimiste roumain Lazar Edeleanu. Il réalisa ce travail, dans le cadre d'une thèse conduite par A. W. Hoffmann et lui donna le nom de « *phénisopropamine* » un diminutif de **phényl – iso – propyl – amine**.⁽²¹⁾ (Annexe 1)

L'article dans lequel cette synthèse est décrite, s'en tient strictement à l'aspect chimique de la molécule et non à sa pharmacologie. Loin de savoir qu'il s'agissait d'amphétamine, Edeleanu ne reconnaîtra pas les effets physiologiques du produit qu'il a obtenu et négligera de réaliser les expériences qui auraient pu lui permettre de repérer les propriétés de la molécule.⁽³⁾

1.2) Au Japon

Parallèlement la même année au Japon, le pharmacien japonais Nagai Nagayoshi extrait **l'éphédrine**, une substance aux vertus stimulantes, d'une plante appelée Ma – Huang (*Ephedra Sinica*) (Annexe 9).

Ce petit arbre à fleurs jaunes et aux baies rouges comestibles est utilisé dans la médecine chinoise traditionnelle depuis plus de 5000 ans pour le traitement de l'asthme, des rhinites allergiques et des rhumes. À l'opposé d'Edeleanu qui synthétisait une molécule sans s'intéresser à sa physiologie, Nagai élucide les propriétés de l'éphédrine, sans rien connaître de sa structure.⁽²²⁾



Photo 1 : Extrait d'éphédrine



Photo 2 : Plante Ma Huang⁽²³⁾

L'amphétamine ne fera l'objet d'aucune utilisation pharmacologique jusqu'en 1927.

1.3) Plus tard, en Angleterre

En 1910, à Londres, un chimiste George Barger et un physiologiste Henry Dale caractérisent les effets physiologiques des amines synthétiques. ⁽²⁴⁾

Dans leur étude, ils incluent la phénisopropamine d'Edeleanu et l'éphédrine de Nagai et vont examiner l'effet de ces substances sur la respiration des chats. Ces deux substances produisent des effets de stimulation du système sympathique comparables à ceux de l'adrénaline.

C'est ainsi qu'ils vont distinguer une classe de composés chimiques à laquelle ils donnent le nom d'**amines sympathomimétiques**.

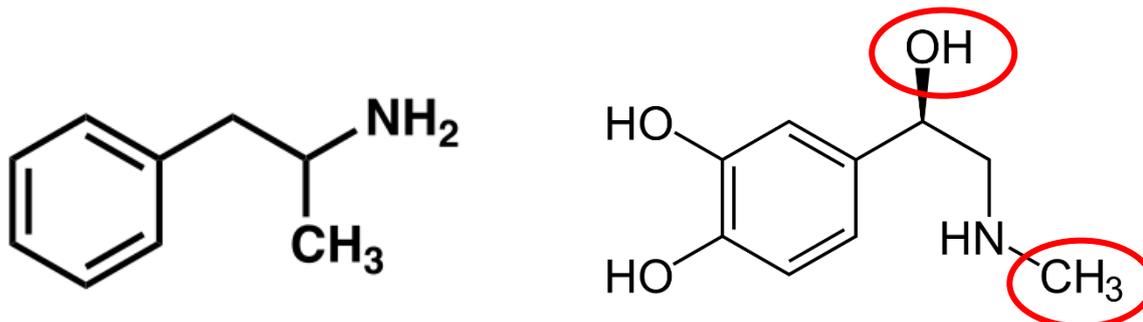


Figure 15 : Molécule de Phénisopropamine (Gauche) et Molécule d'Adrénaline (Droite)

1.4) Méthamphétamine et phénisopropamine

La *méthamphétamine* diffère de la phénisopropamine (appelée plus tard amphétamine) par l'ajout d'un groupement méthyle sur l'atome d'azote. Elle fut synthétisée à deux reprises ⁽²⁵⁾ :

- En 1893, à partir de l'éphédrine par le chimiste japonais Nagai Nagayoshi qui l'avait isolée du Ma-Huang six ans plus tôt.
- En 1918, via la réduction de l'éphédrine à l'aide de phosphore rouge et d'iode par le chimiste Akira Ogata (ce procédé est toujours utilisé aujourd'hui notamment dans la synthèse clandestine).

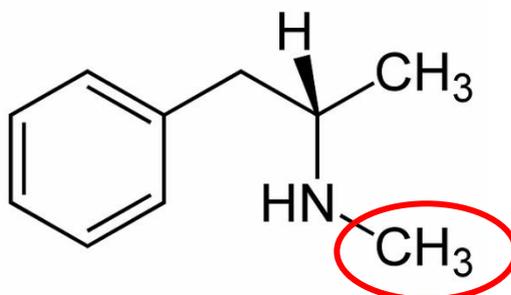


Figure 16 : α -diméthylphényléthylamine ou Méthyl-amphétamine ou Méthamphétamine

La phénisopropamine et la méthamphétamine ont tout d'abord existé sans aucun but particulier. Mais on verra au cours de cette thèse que ces deux stimulants ont été utilisés dans diverses pathologies à la recherche d'un réel intérêt médical.

2) Synthèse de l'amphétamine en Amérique (XXe siècle : 1920 – 1930)

Il faut remonter dans les années 1920, à Los Angeles, lorsqu'un chimiste du nom de Georges Piness qui travaillait sur l'allergie, accueille dans son laboratoire, un jeune biochimiste américain, Gordon Alles âgé de 26 ans.

Grâce à son effet sympathomimétique, l'éphédrine d'origine naturelle, était à l'époque très populaire car un des seuls traitements disponibles et efficaces pour traiter l'asthme, le rhume et les allergies (médicaments du laboratoire Eli Lilly).⁽²⁶⁾



Photo 3 : Gordon Alles

En raison de la forte demande, la production d'éphédrine obtenue par extraction de la plante nommée *Ma – Huang* poussant exclusivement en Chine, ne suffisait pas à répondre au besoin. C'est pourquoi, Piness a eu l'idée de chercher à substituer voire améliorer l'éphédrine d'origine naturelle sous forme synthétique ayant les mêmes propriétés, pour répondre aux besoins.⁽³⁾

C'est alors que Piness confie à Alles la tâche d'élaborer une voie de synthèse pour la molécule d'éphédrine. Il lui recommande aussi de réaliser des études pharmacologiques sur les intermédiaires de synthèse qu'il pourrait être amené à produire.

Mais Gordon Alles remarque que la phénisopropamine que Lazar Edeleanu avait synthétisée en 1887, a une structure proche de l'éphédrine. En effet, il montre que les deux molécules ne diffèrent que par un groupement méthyl et un groupement hydroxyle.⁽²⁷⁾

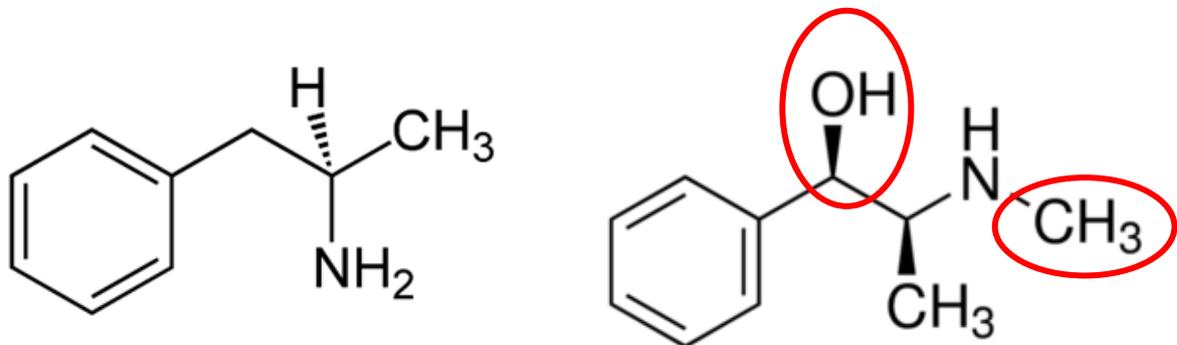
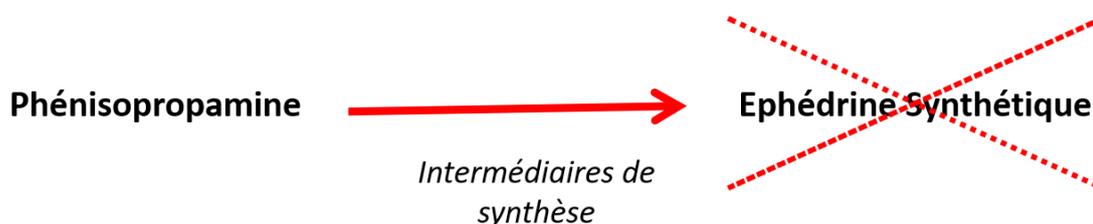


Figure 17 : Phénisopropamine (Gauche) et Ephédrine (Droite)

En s'inspirant du protocole de synthèse de la phénisopropamine élaboré par Lazar Edeleanu, Gordon Alles raisonne et s'est dit : on va d'abord synthétiser la phénisopropamine d'Edeleanu puis en réalisant des modifications de cette molécule, on pourra aboutir à l'éphédrine synthétique.

En 1928, Gordon Alles parvient à synthétiser la phénisopropamine qu'il appela *beta – phényl – isopropylamine*. En revanche, il ne parvient pas à réaliser les dernières opérations qui auraient dû lui permettre de transformer cette molécule en éphédrine synthétique. ⁽²⁸⁾



Au début de la découverte scientifique de médicaments, les chercheurs expérimentaient systématiquement sur eux-mêmes. Il était courant pour les scientifiques d'agir comme s'ils étaient leurs propres cobayes.

Quarante années après que la phénisopropamine de Edeleanu ait été synthétisée, c'est Gordon Alles, en juin 1929, qui sera le découvreur de son activité physiologique et de ses effets psychotropes grâce à ses essais. Il se fait injecter une dose de 50 mg de phénisopropamine. Il est immédiatement exalté par les effets de cette substance. Au bout de quelques minutes, sa tension artérielle avait considérablement augmenté, des palpitations cardiaques se faisaient apparentes et son nez était devenu sec. De plus, il note que le produit crée un « sentiment de bien – être, de confiance euphorique, d'éveil et de vigilance ».

Fort de son succès apparent, il testa ensuite la molécule sur des patients réels. Il administra 20 milligrammes par voie orale à un asthmatique. Deux heures plus tard, il avait toujours la respiration sifflante malgré des sentiments d'euphorie. Puis la semaine suivante, une injection de 50 milligrammes a soulagé sa crise d'asthme, mais lui a laissé la nausée et le mal à la tête. ⁽²⁶⁾

En tant que traitement contre l'asthme, le produit chimique semblait n'avoir aucun avenir et d'efficacité pour cette indication. Par contre, les individus traités avec la phénisopropamine rapportaient un sentiment d'euphorie en même temps qu'une vivacité accrue.

Alles voyait alors un potentiel qu'il fallait saisir dans cette molécule euphorisante et stimulante qu'il venait de synthétiser. Restait à trouver une indication pour laquelle cette découverte traiterait efficacement et serait rentable financièrement...

3) Commercialisation de l'amphétamine (1930 - 1940)

En 1930, l'American Medical Association ou AMA donnera le nom d'**Amphétamine** à la molécule que venait de synthétiser Alles (*Phénisopropamine* ou *beta-phenyl-isopropylamine*).

C'est Gordon Alles qui avait signalé pour la première fois, les propriétés physiologiques de l'amphétamine. Il avait noté que la molécule possédait une activité **décongestionnante et bronchodilatatrice**, propriétés qui pouvaient être utiles dans le traitement des rhinites et des allergies, ainsi que des propriétés **stimulantes et euphorisantes**.⁽³⁾

3.1) L'Alliance entre la société SKF et Gordon Alles

Seulement le développement d'un médicament nécessitait des ressources plus importantes que celles d'Alles. N'ayant pas les moyens d'effectuer à lui seul la mise sur le marché de l'amphétamine, il s'allia à la société pharmaceutique Smith, Kline and French (SKF) qui accepta de verser des redevances et de lui fournir un espace de travail.

La firme pharmaceutique SKF y trouva son intérêt en ayant un premier aperçu de tout ce que produisait Alles et lui permettra de développer la commercialisation de l'amphétamine en un médicament « miracle ».⁽²⁶⁾

3.2) Un nouveau système d'inhalation développé par la société SKF

À cette époque-là, la compagnie vient de développer un nouveau système d'inhalation. Il s'agit d'un tube en aluminium percé à ses deux extrémités, de la taille d'un briquet. À l'intérieur, sont disposées des feuilles d'un papier poreux imbibées du principe actif. Lorsqu'il est mis au contact d'une narine sous l'air aspiré par l'utilisateur, il permet de diffuser le principe actif directement vers la muqueuse nasale puis pulmonaire.

C'est donc un nouveau procédé d'administration prometteur car il présente l'avantage d'être peu encombrant, facilement transportable et nécessite aucune préparation contrairement aux fumigations. Cependant, la firme Smith, Kline & French, ne dispose à l'époque d'aucune spécialité à laquelle ce brevet pouvait être appliqué.⁽³⁾

3.3) Première spécialité amphétaminique commercialisée : la Benzédrine[®]

Alles qui avait déposé un brevet sur la molécule d'amphétamine pour la découverte de ses propriétés médicales (en 1932), vend les droits de son invention au laboratoire SKF.

En 1933, celui – ci l'introduit dans son nouvel inhalateur et le commercialise sous le nom de **BENZÉDRINE[®]** : forme racémique du sulfate d'amphétamine (50% de lévoamphétamine et 50 % de dextroamphétamine).⁽²⁹⁾

Il s'agira de la première spécialité amphétaminique vendue sous forme d'inhalateur.



Forme : Inhalateur

Composition :

- Amphétamine racémique 250 mg
- Huile de lavande 75 mg
- Menthol 12,5 mg.

Indication :

- Rhumes
- Rhinites
- Allergies

Photo 4 : Inhalateurs de Benzédrine[®]

Destinée à être utilisée par voie nasale sous forme d'inhalateur, la Benzédrine Inhaler était prescrite comme bronchodilatateur et décongestionnant nasal pour traiter les rhumes, les rhinites et les allergies.

À l'occasion d'une campagne promotionnelle, le nouveau produit est distribué gracieusement aux médecins : « *Pour rendre la vie plus facile à vos patients atteints de rhume* », précise le prospectus. Le succès est immédiat et dépasse de beaucoup les espérances de la firme.⁽³⁾



Photo 5 : Inhalateur de benzédrine

« *le plus simple et le plus efficace pour rhume et congestion nasale* »

3.4) L'American Journal of Medical Science

C'était encore l'époque où les journaux faisaient des annonces de remèdes douteux fabriqués à partir d'ingrédients non spécifiés.

Ces activités étaient toutes parfaitement légales. Mais faire passer un message aux médecins signifiait faire de la publicité dans des revues médicales, et cela nécessitait l'autorisation de l'American Medical Association (AMA).



Figure 18 : Logo de l'American Medical Association

Et pour bénéficier de l'autorisation de publication par l'AMA, il fallait prouver que le médicament soit à la fois sûr et efficace. Des tests et des expériences menées sur les animaux ont aidé à établir une plage posologique sans danger et ont révélé des effets nocifs évidents aux doses élevées (excitation et insomnie).⁽²⁶⁾

Avec cette information, les chercheurs pourraient passer à des tests sur l'homme, affiner davantage l'application du médicament et rechercher des effets secondaires.

Pour prouver l'innocuité de l'amphétamine, une étude menée par SKF à l'Université de Pennsylvanie s'est concentrée sur ses effets sur la pression artérielle. Le médicament n'a démontré aucun effet nocif apparent, et par la suite, la recherche a été publiée dans le très réputé journal médical : *American Journal of Medical Science*.



Figure 19 : The American Journal of the Medical Science

C'était une preuve suffisante pour l'AMA puisque la sécurité de l'amphétamine était confirmée.

Vendue pour la première fois comme décongestionnant nasal sous forme d'inhalateur dans les années 1930, la BENZÉDRINE[®] sous forme de comprimés ou de gélules à 5mg et 10 mg par voie orale, est introduite sur le marché en 1937. Souvent ces cachets seront surnommés « *les bennies* » ou « *les pilules pep* ». ⁽³⁾



Photo 6 : Flacon de gélules de sulfate d'amphétamine (BENZÉDRINE[®] 10 mg)

4) Indications médicales de la Benzédrine[®] (milieu du XXe siècle)

Cependant, les médicaments contre l'asthme et le rhume du laboratoire Eli Lilly étaient déjà efficaces et l'inhalateur Benzédrine[®] de la société SKF visait le même marché. Son intérêt pour traiter les rhinites et les allergies restait modeste et pas plus efficace que l'éphédrine d'origine naturelle. ⁽²⁶⁾

Malgré cela, le nouveau médicament fait succès. Les commentaires rapportés seront souvent élogieux et on commencera à faire des études chez l'animal pour en préciser la nature physiologique ⁽³⁰⁾. En 1937, l'AMA reconnaît l'efficacité de l'amphétamine dans le traitement de la narcolepsie et de certaines dépressions. Grâce à ses propriétés stimulantes, elle pouvait aider les personnes souffrant de narcolepsie (hypersomnie) ou bien améliorer l'humeur des personnes dépressives ou bien apaiser les tremblements des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. ⁽³¹⁾

C'est ainsi, que la société SKF en fait la promotion comme traitement de 33 affections différentes allant de l'alcoolisme à la dysfonction érectile. ⁽²⁹⁾

Tableau 2 : Affections pour lesquelles l'amphétamine est indiquée (milieu du XXe siècle) ⁽³²⁾

- Addiction à l'héroïne	- Hyperactivité chez les enfants
- Alcoolisme	- Hypotension artérielle
- Allergie	- Mal de mer
- Asthme	- Narcolepsie
- Baisse de la libido	- Obésité
- Dépression légère	- Parkinson post - encéphalique
- Dysménorrhée	- Rhinites, rhumes
- Énurésie nocturne	- Schizophrénie
- Dépression	- Sevrage tabagique
- Hoquet chronique	- TDAH
	-

Mais l'AMA rappelle que seules des personnes sous stricte surveillance médicale devraient être autorisées à utiliser ce médicament. Si le but est de « produire le sentiment d'énergie accrue et d'exaltation », une surveillance médicale est indispensable. On reconnaît déjà à l'époque, son usage à des fins d'accroissement des performances. Ce rapport conduira, en 1939, à retirer la Benzédrine de la vente libre. Elle ne sera disponible que sur ordonnance.



Photo 7 : BENZEDREX[®]
(Décongestionnant Nasal)

Quelques années plus tard, un nouvel inhalateur est mis sur le marché en libre vente sous le nom de BENZEDREX[®] (Propylhexédrine) utilisé en médecine comme décongestionnant nasal pour soulager les rhumes et autres rhinites allergiques. De nos jours, le BENZEDREX[®] est toujours fabriqué aux États – Unis. D'ailleurs, il est aussi utilisé à des fins récréatives pour ses effets euphorisants. Le propylhexédrine a également été utilisée en Europe comme coupe-faim sous le nom commercial D'OBESIN[®]. ⁽³³⁾

Après des décennies d'abus, la Food and Drug Administration (FDA) interdit les inhalateurs de Benzédrine et les retire du marché dans les années 1960 ⁽³⁴⁾. Cette réglementation ne s'appliquera pas hors du territoire américain. Ainsi, on trouvera encore en vente libre, dans les années 1950, sur les vols internationaux de la compagnie américaine Pan Am, des « Benzédrine inhalers », censés rendre les changements d'altitude moins inconfortables. ⁽³⁾



Figure 20 : Annonce au American Medical Association ⁽³⁵⁾

L'inhalateur de Benzédrine est disponible pour le Personnel Volant en Haute Altitude !

L'inhalateur de Benzédrine est maintenant un élément officiel de l'émission dans les forces aériennes de l'armée.

Il est à la disposition des médecins de l'air pour être distribué au personnel navigant en altitude, afin de soulager la congestion nasale.

Inhalateur Benzédrine : Un vasoconstricteur volatil ... exceptionnellement pratique, mais avant tout un agent thérapeutique extrêmement efficace.

Smith Kline & French Laboratories Philadelphia

Aux médecins des forces armées

Tout l'hiver dernier, les médecins des forces armées ont continué à nous écrire pour leurs "habituels" BENZEDRINE INHALERS.

* Nous espérons donc que tout médecin de l'armée ou de la marine souhaitant utiliser un inhalateur de Benzédrine pour son usage personnel renverra le coupon ci-dessous ou nous enverra une carte postale. (Nous n'avons pas d'autre moyen d'obtenir votre adresse.)

Et même aux enfants...

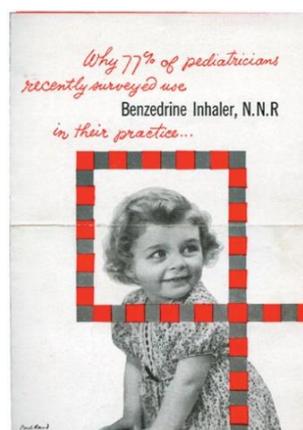


Figure 21 : Publicité de la benzédrine pour les enfants

B. Usages médicaux et spécialités amphétaminiques commercialisées (1940 – 1970)

Comme on l'a vu précédemment, les amphétamines vont trouver des indications médicales diverses. Nous décrivons trois de ces pathologies pour lesquelles elles ont été indiquées : **La narcolepsie, la dépression et le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH).**

1) Les amphétamines dans le traitement de la narcolepsie

1.1) La narcolepsie

La narcolepsie, aussi appelée maladie de Gélineau a été décrite pour la première fois par un neurologue français Jean-Baptiste Gélineau en 1880. Considérée comme une maladie rare, la narcolepsie touche environ 30 000 personnes en France.

Cette maladie est caractérisée par des accès de sommeil irrésistibles et une somnolence excessive. C'est un trouble du sommeil sévère, que les médecins qualifient d'« attaques » du sommeil. Cette maladie persiste tout au long de la vie et va avoir un impact sur plusieurs aspects de la vie personnelle, professionnelle, sociale et familiale du patient selon le degré de sévérité. ⁽³⁶⁾

On distingue aujourd'hui trois formes de narcolepsie :

- La narcolepsie avec cataplexie, la plus fréquente.
- La narcolepsie sans cataplexie, de 5 à 10 fois moins fréquente.
- La narcolepsie due à une maladie, ou narcolepsie symptomatique.

L'incidence la plus élevée est retrouvée de la fin de l'adolescence au début de la vingtaine avec une prédominance féminine.

❖ Symptômes

Deux symptômes principaux suffisent à eux seuls à diagnostiquer la maladie : La Somnolence diurne excessive (SDE ou hypersomnie) et/ou la cataplexie (accès d'atonie musculaire). ⁽³⁷⁾

L'hypersomnolence diurne, signe majeur retrouvé dans les deux types de narcolepsies (avec ou sans cataplexie) est due à des accès irrésistibles de sommeil survenant plusieurs fois par jour, brutalement, ou au cours d'activités et durant de quelques secondes à 30 minutes. La journée des patients atteints de



**Photo 8 : Personne atteinte de
Somnolence diurne excessive**

narcolepsie est ponctuée ainsi d'alternances d'états de veille et d'accès de sommeil. Ces fluctuations continues et importantes de la vigilance s'accompagnent de difficultés d'attention et parfois de troubles momentanés de la mémoire.

A ces premiers symptômes, peuvent s'ajouter des cataplexies. Ce sont de brusques pertes du tonus musculaire. Il peut s'agir d'une chute de la tête, d'une impossibilité d'articuler la mâchoire et donc de s'exprimer verbalement, d'un effondrement des épaules ou bien même de la chute de tout le corps. Le malade ne perd pas connaissance. Il est parfaitement éveillé mais il reste cependant incapable de réagir à toute stimulation. Ces cataplexies peuvent être déclenchées par des émotions fortes ou inattendues et surviennent généralement dans les 4 ans suivant le début du symptôme de somnolence. Ce signe est présent dans environ 70 à 80 % des formes de narcolepsie. ⁽³⁸⁾

D'autres symptômes tels que les hallucinations hypnagogiques (à l'endormissement) ou hypnopompiques (au réveil), les paralysies du sommeil, ne sont pas systématiquement retrouvées chez les patients narcoleptiques.

❖ Diagnostic

Selon l'Institut National du sommeil et de la vigilance, le diagnostic clinique de la narcolepsie repose sur "l'association d'épisodes de sommeil diurne récurrents et/ou d'endormissements survenant presque tous les jours sur une période d'au moins 6 mois et sur la confirmation clinique des cataplexies".

Pour cela des examens dans un centre du sommeil sont indispensables :

- **L'enregistrement polysomnographique (PSG)** qui permet de mettre en évidence les perturbations du sommeil et d'évaluer le degré de sévérité de la maladie à l'aide d'électrodes placées au niveau du crâne et de différentes parties du corps. Il étudie : l'activité cérébrale (par électro-encéphalogramme), l'activité musculaire (électromyogramme) et les mouvements oculaires (électro-oculogramme). ⁽³⁸⁾
- **Le Test Itératif de Latence d'Endormissement (TILE)** qui a pour but de mesurer la tendance à s'endormir au cours de la journée.

Le diagnostic repose également sur les symptômes rapportés par le patient et son entourage, le recours à des échelles subjectives, introspectives et comportementales, des tests objectifs, un interrogatoire approfondi ainsi qu'un examen physique et psychologique.

Mais le délai du diagnostic de la narcolepsie est très long, en moyenne 10 ans après l'apparition des premiers symptômes.

❖ Causes

L'étiologie de la narcolepsie est encore mal connue. De nombreuses recherches ont porté sur les aspects neurochimique et génétique de la maladie et sur les événements entourant l'apparition des premiers symptômes. ⁽³⁸⁾

- **Origine génétique**

La narcolepsie est parfois familiale et suppose des désordres génétiques héréditaires. Elle peut survenir à l'occasion de contextes environnementaux particulièrement stressants (forte émotion, traumatisme, dépression, deuil, naissance d'un enfant) qui deviennent des éléments déclencheurs.

- **Origine neurologique**

Le système d'hypocrétine semble jouer un rôle essentiel dans la narcolepsie. De nombreux patients atteints de narcolepsie n'ont pas ou peu d'hypocrétine dans le Liquide Céphalo – Rachidien (LCR). Cette carence en hypocrétine a pour conséquence un fonctionnement anormal des mécanismes de régulation du cycle veille-sommeil et pourrait expliquer en partie la narcolepsie. De nombreux autres neurotransmetteurs jouent un rôle dans le cycle veille-sommeil mais il est difficile d'établir une corrélation avec l'un d'entre eux.

❖ Physiopathologie (Hypothèses)

Chez certains patients dits "léthargiques", des lésions dans l'hypothalamus postérieur ont été repérées, dans la zone où sont situés les neurones producteurs d'hypocrétine ⁽³⁹⁾ (appelée aussi orexine).

Des 1984, une équipe japonaise a mis en évidence chez certains patients, une mutation du gène codant une structure impliquée dans la mobilisation des défenses immunitaires : le système HLA. La découverte de cette anomalie met les médecins sur la piste d'une pathologie "auto-immune", c'est-à-dire liée à une activation inadéquate du système immunitaire qui conduit celui-ci à s'attaquer à des cellules saines de l'organisme lui-même. ⁽⁴⁰⁾

La maladie intervient chez les porteurs de l'allèle *HLA-DBQ1*06:02*. Cet allèle code une protéine présentatrice d'antigène aux lymphocytes T26. ⁽⁴¹⁾

La conséquence serait la destruction des neurones producteurs d'hypocrétine.

*L'haplotype HLA DBQ1*06 :02 est présent chez 95% des patients narcolepsie de type 1, mais il est également présent dans environ 20% de la population générale sans narcolepsie.*

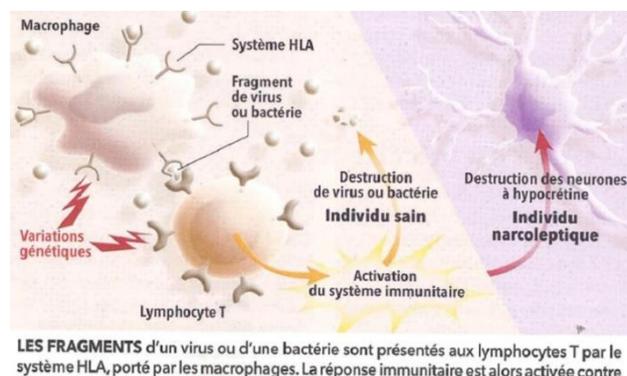


Figure 22 : Dérèglement de l'immunité de la Narcolepsie

Conséquences du Processus Auto – Immun

Normalement, les neurones de l'hypothalamus utilisent l'hypocrétine pour stimuler des neurones du locus coeruleus, (Figure 23. flèche bleue), lesquels produisent l'adrénaline qui maintient éveillé et entretient le tonus musculaire (flèche jaune).

L'adrénaline bloque aussi l'activité de la formation réticulée pontine, responsable des « ondes du rêve » qui se propagent entre le corps genouillé latéral et le cortex occipital.

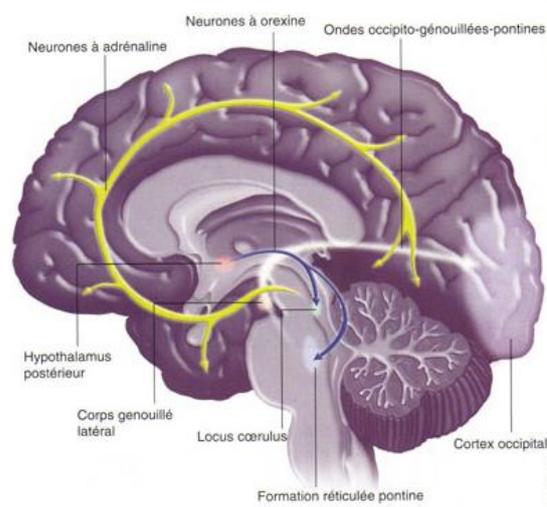


Figure 23 : Cerveau humain et structures cérébrales impliquées dans la narcolepsie

Ainsi, chez le patient narcoleptique, le locus coeruleus n'est plus assez stimulé du fait de la destruction des neurones à hypocrétine (taux d'hypocrétine faible voire indétectable).

L'ensemble des neurotransmetteurs (noradrénaline, sérotonine, dopamine et adrénaline) qui favorise l'éveil ne sont donc pas synthétisés, ce qui entraîne l'endormissement et la baisse du tonus musculaire.

D'autre part la formation réticulée pontine n'étant plus inhibée, elle entraîne la survenue de rêves en pleine journée.

Une étude expérimentale a montré que l'hypersomnolence pouvait être associée à une diminution sélective de la dopamine libre et de son principal métabolite, l'acide homovanillique, dans le LCR. D'autre part, des antagonistes de la recapture de la sérotonine ont diminué de façon importante la cataplexie sans affecter l'hypersomnolence. ⁽⁴²⁾

1.2) Place des Amphétamines dans la prise en charge des patients narcoleptiques

Historiquement, les deux molécules utilisées pour stimuler la vigilance ont été l'éphédrine et la caféine. Puis des traitements médicamenteux ont été prescrits pour stimuler la vigilance et lutter contre l'endormissement.

Afin d'accroître les transmissions des différents neurotransmetteurs pour maintenir l'éveil, les amphétamines ont été utilisées dès les années 1930 avec la BENZÉDRINE[®] ou encore la DEXÉDRINE[®] (dextroamphétamine) jusqu'à la découverte d'une nouvelle molécule non amphétaminique en 1980 : Le modafinil (MODIODAL[®]).

Actuellement, à l'échelle internationale, le traitement pharmacologique de la **somnolence diurne excessive et des accès de sommeil irrésistibles** présents dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie reposent sur deux familles de psychostimulants (Figure 24).

- **Les psychostimulants amphétaminiques**
- **Les psychostimulants non – amphétaminiques**

**Narcolepsie avec ou sans cataplexie :
Traitement de la Somnolence Diurne Excessive (SDE)**



Figure 24 : Recommandations Internationales du traitement de la somnolence diurne excessive et des accès de sommeil irrésistibles dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie

Contre le symptôme de la **cataplexie** présent uniquement dans la narcolepsie avec cataplexie, ce sont essentiellement des molécules ayant un rôle inhibiteur de la recapture de la noradréline et/ou de la sérotonine qui seront utilisées, donc des médicaments connus par ailleurs pour leur rôle antidépresseur (clomipramine, imipramine, venlafaxine).

**Complément du traitement de la Narcolepsie avec cataplexie :
Traitement de la cataplexie**

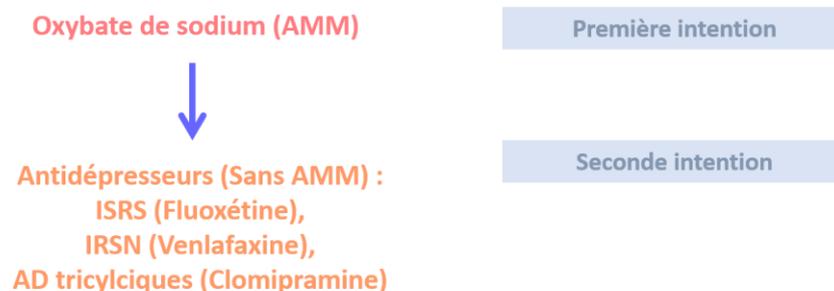


Figure 25 : Recommandations Internationales du traitement de la cataplexie et des paralysies du sommeil dans la narcolepsie avec cataplexie

L'efficacité des **psychostimulants amphétaminiques** devra être réévaluée de façon régulière (balance bénéfice-risque). En effet, ces produits peuvent avoir des effets secondaires cutanés, cardiovasculaires ou psychiatriques (troubles du comportement, pensées anormales, idées suicidaires).

En plus des traitements médicamenteux, des mesures hygiéno – diététiques s'imposent : la réalisation régulière de sieste diurne, avoir des horaires de sommeil réguliers, pratiquer des techniques de relaxation, éviter les stimulants).

Nous ne nous intéresserons qu'aux spécialités amphétaminiques.

1.3) Spécialités amphétaminiques commercialisées dans le traitement de la narcolepsie

La narcolepsie sera la première pathologie pour laquelle les amphétamines seront utilisées médicalement pour résister à la fatigue. Parmi elles, on décrira :

- Le Sulfate de benzédrine (BENZÉDRINE[®])
- La Dextroamphétamine (DEXÉDRINE[®])
- Le Méthylphénidate (RITALINE[®])

Aujourd'hui en France, il ne reste que le modafinil (MODIODIAL[®]), un psychostimulant non amphétaminique, indiqué en première intention dans le traitement de la narcolepsie. En l'absence d'amélioration, c'est le méthylphénidate (RITALINE[®]), un psychostimulant amphétaminique qui sera introduit.

❖ Le Sulfate de benzédrine (BENZÉDRINE[®])

Tableau 3 : Indications et caractéristiques de la BENZÉDRINE[®]

BENZÉDRINE 5 mg ou 10 mg Cp (50/50 D et L)	
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement d'appoint de la narcolepsie • Traitement de la dépression • Traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)
STRUCTURE	<p>Molécule de Sulfate de benzédrine racémique</p>
CARACTÉRISTIQUES PHYSICO – CHIMIQUES	<p>Nom propre : Sulfate de benzédrine Nom chimique : Sel sulfate de (±) -α-méthylphénéthylamine Formule moléculaire : C₁₈H₂₈N₂O₄S</p>

L'introduction sur le marché, de la nouvelle forme de Benzédrine racémique en comprimés (5mg ou 10 mg) sera reconnue dans le traitement de la narcolepsie. Très tôt en 1935, les effets potentiellement thérapeutiques de la Benzédrine sur cette pathologie, sont remarqués. De fait, cette molécule qui paraît fournir un moyen de dépassement des normes vitales chez l'individu normal, est à l'inverse, un agent de normalisation pour des individus atteints de narcolepsie. ⁽⁴³⁾

La Benzédrine, en stimulant les cellules du système nerveux, permet une augmentation de la concentration de dopamine et de noradréline dans la fente synaptique. Ce qui va permettre de maintenir en éveil les cellules cérébrales et donc de contrer l'hypersomnie.

Aujourd'hui, la Benzédrine a été retirée du marché.



Photo 8 : BENZEDRINE® en comprimé (5mg)

❖ La Dexamphétamine (DEXEDRINE®)

Tableau 4 : Indications et caractéristiques de la DEXEDRINE® ⁽⁴⁴⁾

DEXEDRINE 5 mg Cp (100 % D) DEXEDRINE 10 mg, 15 mg Capsule à libération prolongée	
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement d'appoint de la narcolepsie • Traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant à partir de 6 ans
STRUCTURE	<p><i>Sulfate de Dextroamphétamine</i></p>
CARACTÉRISTIQUES PHYSICO – CHIMIQUES	<p>Nom propre : Sulfate de dexamphétamine Nom chimique : (+) - sel d'hémisulfate d'α-méthylphénéthylamine Formule moléculaire : C₁₈H₂₈N₂O₄S</p>

La séparation des deux isomères de la forme racémique de la Benzédrine a permis d'obtenir une nouvelle forme contenant uniquement l'isomère dextrogyre appelé *Dextro* – amphétamine (100% D) plus puissante et active que la *Lévo*-amphétamine. En 1944, La société SKF commercialise cette nouvelle forme sous le nom de DEXEDRINE®.

Cette spécialité sera longtemps utilisée en première intention chez les patients atteints de narcolepsie ou d'hypersomnie, puis en dernière intention après le développement de nouveaux traitements comme le MODIODAL® ou la RITALINE®.

PRÉSENTATION ET MODE D'ADMINISTRATION

Le sulfate de Dexamphétamine se présente sous deux formes ⁽⁴⁴⁾ :

- **Comprimés DEXEDRINE (sulfate de dexamphétamine) de 5 mg**

Les comprimés à libération immédiate contiennent la dose de 5 mg de sulfate de dextro amphétamine.

Chaque comprimé de Dexédrine à libération immédiate est de forme triangulaire aux coins arrondis et de couleur orange. Il porte l'empreinte du logo «bouclier» de Paladin sur un côté et « D » sur « 5 » de part et d'autre d'un trait sécable, de l'autre.

- **Spansule ou capsule DEXEDRINE (sulfate de dexamphétamine) de 10 mg et de 15 mg**

Les capsules à libération prolongée sont dosées à 10 mg ou 15 mg en principe actif.

La capsule conique renferme des granules de deux tons orangés. Elles doivent être administrées le matin et évitées le soir en raison des risques d'insomnie. Elles libèrent une dose thérapeutique rapidement et maintiennent l'effet pendant 10 à 12 heures en libérant le reste du principe actif graduellement.



Figure 26 : Comprimés de Dexedrine (5 mg) (Gauche) et Capsules de Dexedrine (15 mg) (Droite)

POSOLOGIE

Le traitement est instauré de façon progressive en commençant toujours par la dose la plus faible possible, puis en augmentant progressivement jusqu'à obtenir la plus faible dose efficace. ⁽⁴⁴⁾

La posologie peut varier de 5 à 60 mg par jour, selon la réponse du patient.

- **Posologie initiale recommandée pour les enfants de 6 à 12 ans** : commencer avec la dose de 5 mg par jour puis, s'il y a lieu, augmenter la dose quotidienne par paliers de 5 mg à intervalles hebdomadaires, jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.
- **Chez les patients de 12 ans ou plus** : commencer avec une dose de 10 mg par jour puis, s'il y a lieu, augmenter la dose quotidienne par paliers de 10 mg à intervalles hebdomadaires, jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Si des réactions indésirables gênantes se manifestent (ex : insomnie ou anorexie), on doit réduire la dose.

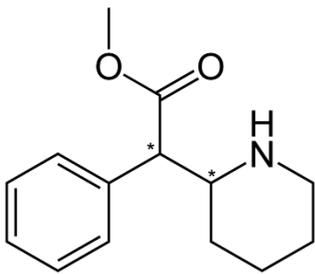
Les capsules Spansule peuvent être utilisées en une seule prise quotidienne le matin. Avec les comprimés, la première prise a lieu au réveil, puis les autres prises (1 ou 2) à intervalles de 4 à 6 heures.

❖ Le Méthylphénidate (RITALINE[®])

Le méthylphénidate (RITALINE[®]) est indiqué dans deux pathologies :

- En première intention dans le traitement du TDAH (RITALINE[®] : à libération immédiate et à libération prolongée)
- En seconde intention dans le traitement de la somnolence diurne excessive en cas d'échec du Modafinil (MODIODAL[®]) (→ RITALINE[®] à libération immédiate 10 mg seulement)

Tableau 5 : Indications et caractéristiques de la RITALINE[®] (45)

RITALINE LI 10 mg cp (AMM en 1995)	
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'enfant à partir de 6 ans (TDAH) lorsque des mesures correctives psychologiques, éducatives et sociales seules s'avèrent insuffisantes. • Traitement d'appoint de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du Modafinil chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans • Traitement de la dépression (Hors AMM)
STRUCTURE	<p><i>Molécule de Méthylphénidate</i></p> 
CARACTÉRISTIQUES PHYSICO – CHIMIQUES	<p>Nom propre : chlorhydrate de méthylphénidate Nom chimique : Acide 2-pipéridineacétique, α-phényl-, méthylester Formule moléculaire : C₁₄H₁₉NO₂</p>

POSOLOGIE

- **Chez l'enfant :**

La posologie recommandée chez l'enfant de plus de 6 ans dans l'indication de la narcolepsie, est la même que celle dans les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité. (Cf *Posologie TDAH*)

- **Chez l'adulte :**

Commencer le traitement avec 10 à 15 mg par jour, puis augmenter graduellement toutes les semaines jusqu'à atteindre une posologie optimale. ⁽⁴⁶⁾

Les posologies moyennes sont en général de 20 à 30 mg par jour. Certains patients nécessitent une posologie de 40 à 60 mg par jour.

Une dose journalière supérieure à 60 mg n'est pas recommandée.

Le fractionnement du traitement doit être adapté individuellement, toutefois la plupart des patients sont contrôlés par 2 ou 3 prises par jour. Il conviendra d'éviter l'administration le soir en raison du risque d'insomnie. La dernière prise devra avoir lieu à distance du coucher.



Photo 10 : Boîte de RITALINE ® à libération immédiate en comprimés (10 mg)

PRESENTATION, DÉLIVRANCE ET LÉGISLATION (Cf Partie II.3.TDAH)

Il existe aussi d'autres spécialités amphétaminiques utilisées pour le traitement de la narcolepsie :

- Sels mixtes d'Amphétamines (ADDERALL ®) (AMM)
- Chlorhydrate de méthamphétamine (DESOXYN ®) : Hors AMM pour la narcolepsie

2) Les amphétamines : premiers « antidépresseurs »

Il existe :

- D'une part, la fatigue physique qui peut être consécutive à un effort intense ou prolongé, la fatigue de l'organisme, la fatigue du narcoleptique ou du convalescent.
- Et, d'autre part, une fatigue psychologique, plus insidieuse, plus sournoise, qui ne provient pas de l'épuisement physique mais plutôt de l'absence de motivation, l'absence de désir, le manque d'appétit pour la vie. Et c'est cet état qu'on désigne par le nom de « dépression ».

2.1) La dépression

Définition de l'OMS :

La dépression constitue un trouble mental courant, caractérisé par une tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, une sensation de fatigue et un manque de concentration. ⁽⁴⁷⁾

❖ Symptômes

La dépression se caractérise par une association de symptômes, différente d'une personne à l'autre. Ces symptômes, plus ou moins sévères, sont présents presque chaque jour, durent au moins deux semaines, sont source de détresse et ont un retentissement professionnel, social et familial. On parle alors d'épisode dépressif caractérisé. ⁽⁴⁸⁾

Lors d'un état dépressif, la personne se plaint d'au moins deux symptômes :

- Une tristesse constante, une humeur dépressive qui dure presque toute la journée et qui se répète pratiquement tous les jours depuis au moins deux semaines. Elle peut s'accompagner de pleurs (isolement).
- Un abattement et une perte d'intérêt et de plaisir pour des activités du quotidien et aussi pour les activités habituellement agréables (anhédonie).
- Une réduction de l'énergie ou une fatigabilité anormale (fatigue intense).

D'autres troubles sont présents dans la dépression :

- Une dévalorisation de soi, une perte de confiance en soi et d'estime de soi.
- Un sentiment d'inutilité et une culpabilité excessive et injustifiée.
- Une vision du futur et de la vie très négative avec des perspectives pessimistes.
- Des pensées autour de la mort en général, et parfois autour du suicide.
- Une diminution de la capacité de concentration, d'attention et de mémorisation.
- Une dégradation du sommeil avec souvent une insomnie.
- Une perte d'appétit qui peut entraîner un amaigrissement.

❖ Diagnostic

La personne dépressive n'a pas toujours conscience de sa maladie et c'est l'entourage ou le médecin au cours d'une consultation qui évoqueront l'épisode dépressif.

Le médecin peut utiliser des outils d'évaluation, un questionnaire par exemple pour poser le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé. Il existe des auto – questionnaires que la personne dépressive peut utiliser pour mieux formuler ses plaintes. Le médecin recherche l'existence d'une maladie associée et interroge la personne sur son passé et celui de sa famille. Si elle l'accepte, le médecin peut aussi s'entretenir avec certains de ses proches.⁽⁴⁸⁾

Il évalue la sévérité de l'épisode dépressif :

- Est-il léger, modéré ou sévère ?
- Quel est le retentissement sur la vie quotidienne, familiale et professionnelle ?
- Existe-t-il un risque suicidaire ?
- Y a-t-il d'autres manifestations psychologiques associées : hallucinations, idées délirantes ?

Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé est posé :

- Quand les signes durent plus de quinze jours.
- Quand, durant cette période, chaque jour ou presque, la personne se sent triste, sans espoir ou a perdu ses centres d'intérêt.
- Quand cet état de souffrance est associé à plusieurs autres symptômes de la dépression.

❖ Causes

La dépression est le résultat de plusieurs mécanismes encore mal connus. On distingue divers facteurs favorisant sa survenue. Cela peut provenir de situations ou d'événements de la vie remontant parfois à l'enfance (relation perturbée, traumatisme, décès, séparation, perte d'emploi), ou bien d'origine génétique (l'un des parents dépressif, vécu difficile comme l'abandon, les violences, abus sexuels associés à des facteurs environnementaux défavorables...).

❖ Physiopathologie

Les chercheurs ont découvert des relations entre la dépression et le fonctionnement de trois neurotransmetteurs : la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine.

L'hypothèse monoaminergique stipule que la dépression correspondrait à un déficit des transmissions noradrénergiques (NA) et sérotoninergiques (5HT) vers le neurone post – synaptique, entraînant une diminution de la concentration des monoamines (Figure 27). Cette diminution entraînerait une augmentation du nombre des récepteurs monoaminergiques ainsi qu'une hypersensibilité anormale de ces récepteurs conduisant à une mauvaise propagation du signal de transduction⁽⁴⁹⁾. De plus, l'hypothèse d'une anomalie de l'expression génique d'un gène pourrait expliquer les changements biologiques qui surviennent au cours d'une dépression. Ce qui aurait pour conséquence l'apparition de symptômes liés à la dégradation des transmissions monoaminergiques.

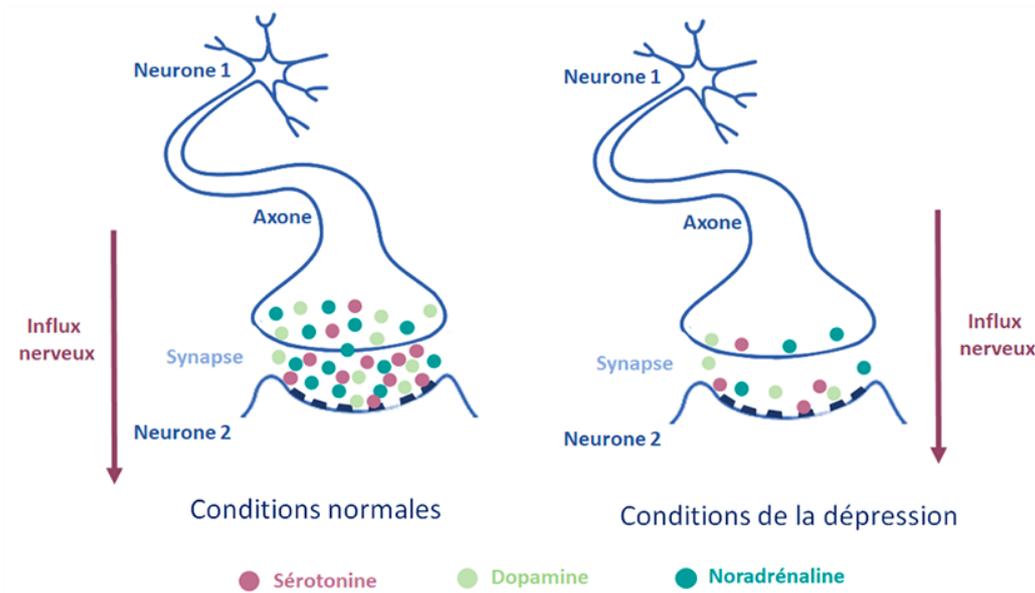


Figure 27 : Mécanisme biologique de la dépression ⁽⁵⁰⁾

Maintenant, nous allons nous intéresser particulièrement aux spécialités amphétaminiques qui ont été commercialisées dans les années 1930/1940 pour traiter les patients dépressifs.

2.2) Spécialités amphétaminiques dans le traitement de la dépression (années 1930 – 1940)

La thérapie par amphétamine pour la dépression mineure a rapidement été acceptée par les psychiatres et les neurologues à la fin des années 1930.

Dès 1936, Abraham Meyerson, psychiatre et chercheur américain, recommandera l'usage des amphétamines pour le traitement de la dépression. Il va jouer un rôle particulièrement important. Il va théoriser que l'amphétamine ajusterait l'équilibre hormonal dans le système nerveux central en créant ou en amplifiant la stimulation adrénergique. Il reprendra la notion d'un philosophe français (Théodule Ribot) pour expliquer la dépression telle une anhédonie. L'anhédonie est causée par l'incapacité d'éprouver du plaisir (pulsions, désirs) et l'incapacité à réaliser des projets intellectuels. Les patients dépressifs ont des projets et des intentions mais ils n'éprouvent ni plaisir, ni désir, ni volonté pour les réaliser. ⁽⁵¹⁾

Ainsi, c'est en restaurant la capacité à éprouver du plaisir, que l'amphétamine va faire renaître la volonté et sera la thérapie idéale contre la dépression. En 1937, les résultats d'une étude montrent des effets positifs de l'amphétamine sur les états dépressifs. C'est ainsi que les amphétamines furent les premiers antidépresseurs. ⁽⁵²⁾

❖ Sulfate de benzédrine (BENZÉDRINE ®)

Tableau 6 : Indications de la BENZÉDRINE ® (Rappel du Tableau 3)

BENZÉDRINE Cp	
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement d'appoint de la narcolepsie • Le traitement de la dépression • Le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Le sulfate de benzédrine sous forme de comprimé, devient le premier antidépresseur sur ordonnance et commercialisé par la société SKF entre 1930 et 1940. Les premières publicités parurent dans le Journal de l'*American Medical Association* (AMA). Une liste de symptômes et un tableau clinique y étaient décrits de façon générale et assez vague. ⁽²⁶⁾

Figure 28 : Reconstitution d'une publicité du Journal *American Medical Association*

<p style="text-align: center;"><u>American Medical Association n°...</u></p> <p>Les symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Apathie, découragement et pessimisme excessif</i> - <i>Difficulté subjective à penser, à se concentrer, à initier et à accomplir les tâches habituelles</i> - <i>Sentiments subjectifs de faiblesse et d'épuisement</i> - <i>Hypochondrie</i> 	<p style="text-align: center;"><u>Comprimé de Sulfure de benzédrine</u></p> <p style="text-align: center;"><i>Recommandés pour leur effet saisissant de l'humeur tels qu'un sentiment d'énergie accru, d'une augmentation de vigilance mentale et de la capacité de travail.</i></p> <div style="text-align: center;">  <p>Physician's Sample 8 Tablets 10 mg. each</p> <p>BENZEDRINE SULFATE TABLETS</p> <p>(Benzyl methyl carbinamine sulfate, S.K.F.)</p> <p>SMITH, KLINE & FRENCH LABORATORIES Philadelphia, Penna. ESTABLISHED 1841</p> </div>
---	--

De nombreuses publicités en font la promotion (**Annexe 2**) et visaient à encourager les médecins à prescrire ce médicament pour traiter la dépression. Les ventes annuelles de comprimés de Benzédrine (10 mg) ont augmenté rapidement pour atteindre environ 500 000 \$ en 1941. ⁽⁵³⁾

Un nombre important d'observations cliniques, venues de spécialistes et de médecins généralistes, attestera de l'efficacité d'un produit qui « restaure le sentiment d'énergie, régénère l'optimisme, la confiance en soi, accroît la capacité d'initiative et le goût du travail » ⁽⁵⁴⁾. Parallèlement, le laboratoire SKF déclare que « le principal domaine d'application du sulfate de benzédrine sera son utilisation pour améliorer l'humeur ».

Le sulfate de benzédrine, premier médicament sur ordonnance pour traiter le « découragement, l'irritabilité, le pessimisme » était sur le point de devenir une célébrité médicale réputée comme l'un des médicaments fondamentaux de la médecine ⁽⁵⁵⁾. Les résultats dépassèrent les prévisions les plus optimistes. Le public américain adopta avec enthousiasme cette nouvelle « potion magique » qui redonnait la joie de vivre et effaçait la fatigue.

❖ **Méthylphénidate (RITALINE[®]) : Hors AMM pour la dépression**

Le méthylphénidate a aussi été utilisé, pour ses vertus antidépressives, dans le traitement de la dépression comme adjuvant aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Il a montré son efficacité rapide avec des doses de 10 à 40 mg/j.

2.3) Prise en charge des patients dépressifs à l'heure actuelle

Aujourd'hui, en France et à l'échelle internationale, plus aucune spécialité amphotaminique n'est indiquée et commercialisée pour traiter la dépression.

La psychothérapie est recommandée dans un premier temps quelque soit la dépression. Celle-ci peut être individuelle, familiale ou de groupe. Seule, elle peut être la prise en charge des épisodes dépressifs légers ou être associée à un médicament antidépresseur dans les formes plus graves. ⁽⁴⁸⁾

Les médicaments antidépresseurs sont prescrits en cas d'épisode dépressif modéré à sévère. Le choix du médicament est adapté à chaque individu selon les caractéristiques de sa maladie et selon les recommandations d'utilisation.

Le but du traitement antidépresseur sera d'accroître les transmissions des différents neurotransmetteurs qui sont déficients en agissant à deux niveaux : soit sur leur recapture, soit sur leur dégradation.

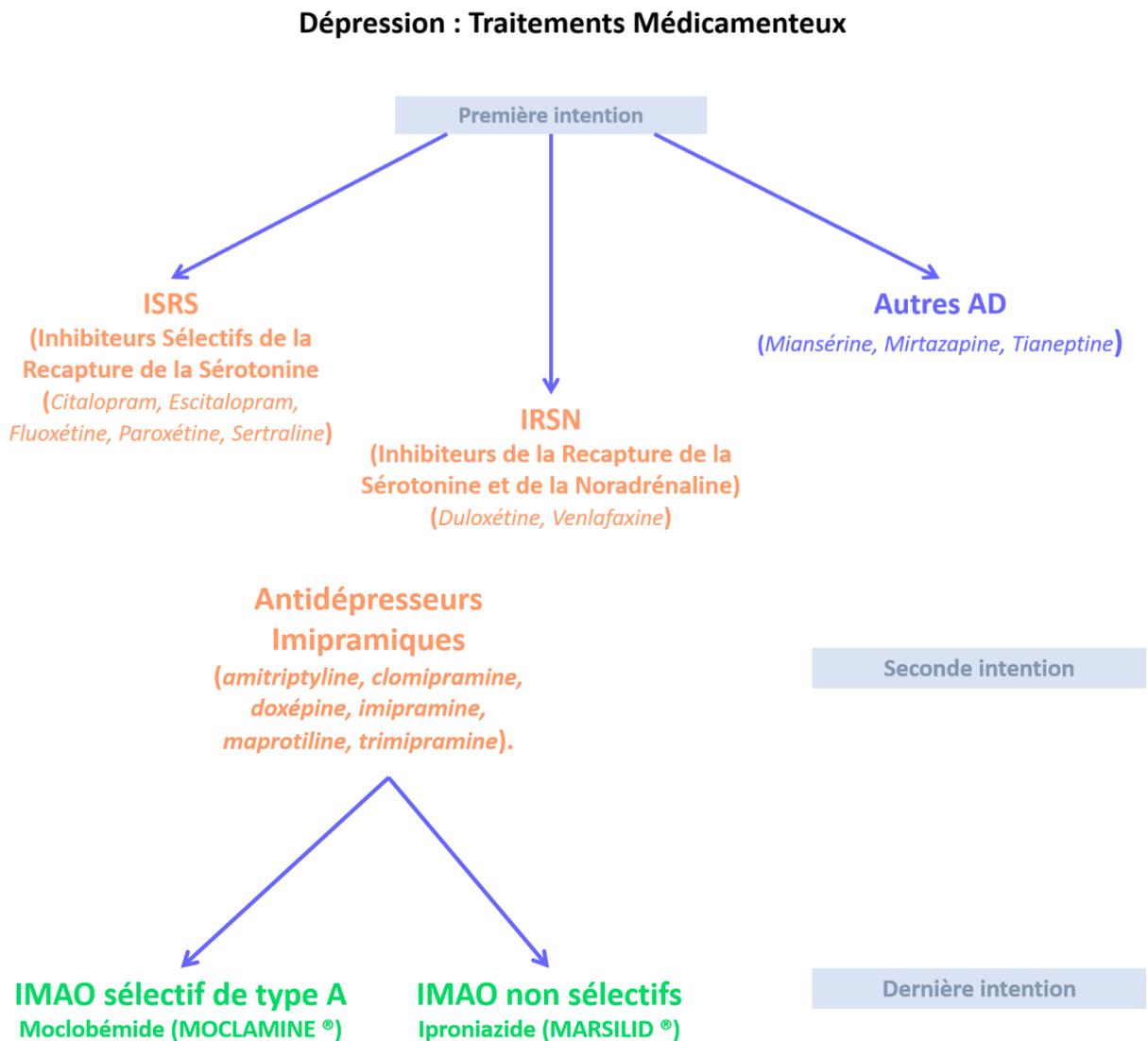
Le traitement pharmacologique actuel de la dépression propose plusieurs classes (Figure 29) :

- **Inhibiteurs de la recapture**
 - **Les ISRS** (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine)
 - **Les IRSN** (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline)
 - **Les Antidépresseurs imipraminiques tricycliques et apparentés**

- **Inhibiteurs des enzymes de catabolisme**
 - **Les IMAO sélectif de type A** (Inhibiteur de la MonoAmine – Oxydase de type A)
 - **Les IMAO non sélectifs de type A et B** (Inhibiteur de la MonoAmine – Oxydase de type A et de type B)

- **Les autres antidépresseurs**

Figure 29 : Recommandations médicamenteuses actuelles du traitement de la dépression



Les antidépresseurs n'agissent pas immédiatement. Il faut deux à quatre semaines pour qu'une régression des symptômes soit observée.

Lors d'un épisode dépressif, le traitement est poursuivi pendant quatre à six mois minimum après l'amélioration des symptômes pour consolider les résultats positifs. La prise régulière du traitement est indispensable.

L'arrêt du traitement antidépresseur, s'il est justifié, doit se faire progressivement sur plusieurs semaines, après 6 à 12 mois de rémission de la dépression afin de prévenir la rechute. Un arrêt précoce du traitement est à l'origine de récurrences de la dépression.

Dans les formes graves de dépression, le traitement est prolongé parfois plusieurs années pour éviter les récurrences.

3) Les amphétamines dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)

- Fin du XIXe siècle

En 1844, la première description de l'hyperactivité est attribuée à Heinrich Hoffmann, un psychiatre et écrivain allemand qui réalise des contes pour enfant.

Dans ses contes, il met en scène des enfants des plus normaux mais incapables de s'imposer des limites, souvent perturbés et agités. L'un de ses contes intitulé « *Philipe qui gigote* » tiré du livre « *Der Struwwelpeter* » raconte l'histoire d'un enfant perpétuellement agité qui, sur fond de réprimandes de ses parents, finit par tomber à la renverse, emporte avec lui la nappe et tout le dîner. ⁽⁵⁶⁾



Figure 30 : « L'histoire de Philipe le balanceur », *Der Struwwelpeter* de Heinrich Hoffmann

Ces contes d'avertissement, très drôles, permettent de parler de la violence faite aux enfants et de celle qu'ils exercent, tout en leur rappelant qu'il y a toujours des limites en face des désirs.

L'ouvrage a même donné lieu à plusieurs spectacles de théâtre.

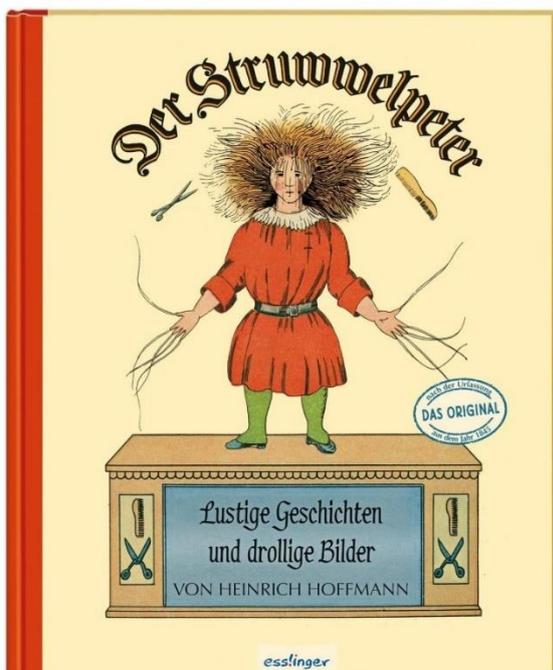


Figure 31 : Livre « *Der Struwwelpeter* », Dr Heinrich Hoffmann, 1845

• Début du XXe siècle

Des descriptions de plus en plus précises en termes médicaux sont faites par des psychiatres et neurologues à la fin du XIXe siècle et au début du XXe siècle.

En 1902, le pédiatre anglais George Frederik Still fait la description clinique de ces enfants « perturbés dans leur comportement ». Ils sont agités, très inattentifs, incapables de se concentrer. Et surtout, note-t-il, les punitions semblent ne pas avoir d'effets sur leur attitude.

Still remarque que ce tableau clinique se rencontre plus fréquemment chez les garçons que chez les filles et plus fréquemment aussi dans les classes les plus pauvres de la population. Il n'hésite pas à défendre l'idée que les enfants concernés par ce déficit moral appartiennent aux classes inférieures de la société. Mais pourtant, il ne s'agirait pas que d'une question d'éducation mais aussi d'une question biologique. Pour Still, ce trouble se définirait comme un déficit de contrôle moral et un manque de contrôle de soi à l'origine d'une altération organique. ⁽³⁾

Quelques années plus tard, Alfred Tredgold, neurologue psychiatre britannique, reprendra les thèses de Still et supposera que les enfants « moralement déficients » ne souffrent ni d'une faiblesse de caractère, ni d'un manque de discipline mais de certaines altérations cérébrales. D'ailleurs Tredgold qualifiera ces enfants d'« *esprits faibles* » ⁽⁵⁷⁾. Il insiste sur le fait que le trouble porte en premier lieu sur l'attention et surtout sur leur capacité de contrôle d'eux – même faiblement développée (impulsivité, hyperactivité, irritabilité). Mais selon lui, il n'y a pas plus d'enfants atteints de cette pathologie dans les classes inférieures de la société. Bien au contraire, ce trouble est présent aussi bien dans les classes élevées que dans les classes modestes de la société.

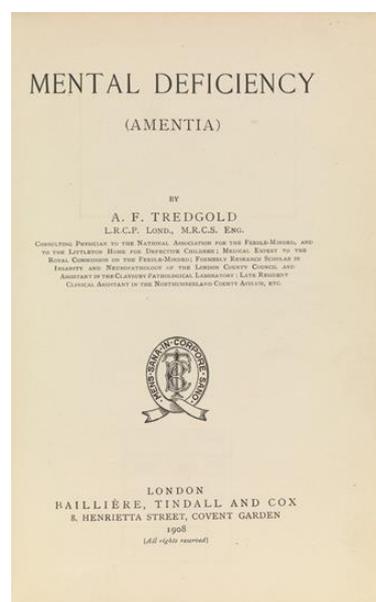


Figure 32 : *Mental Deficiency (Amentia)* publié en 1908 par A.Tredgold

• Milieu du XXe siècle

À partir des années 1960, ce syndrome hyperkinétique apparaît dans les classifications.

D'après l'American Psychiatric Association, la dernière version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V*, 2013), décrit le TDAH ou *ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder* en anglais) selon trois formes cliniques ⁽⁵⁸⁾ :

- Le TDA sans hyperactivité où prévaut l'inattention.
- Le TDAH où priment l'hyperactivité et l'impulsivité.
- Ou le TDAH mixte incluant les trois critères (inattention et impulsivité/hyperactivité)

**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5^e édition (DSM-V) : Classification des maladies mentales réalisée par l'American psychiatric association.*

3.1) Le TDAH

Si les troubles du comportement chez les enfants sont souvent attribués spontanément à une hyperactivité, tous les enfants agités ou turbulents ne sont pas atteints d'un TDAH.

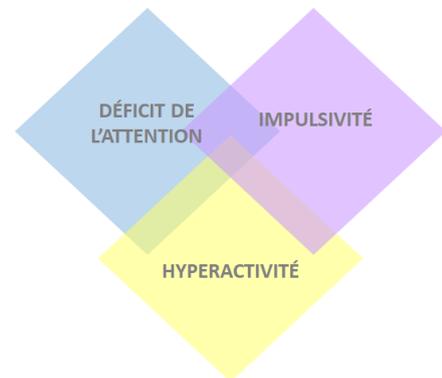
Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) se caractérise par la combinaison de troubles de l'attention et de difficultés de contrôle sur le plan cognitif, émotionnel et comportemental.

Il est caractérisé par l'association de trois symptômes dont l'intensité et la manifestation varient selon chaque personne ⁽⁵⁹⁾ (Figure 33) :

- **Un déficit de l'attention** (incapacité à maintenir son attention, difficulté dans l'anticipation et l'organisation et la finition de tâches, oublis fréquents...).
- **Une hyperactivité motrice** (agitation incessante, incapacité à rester en place).
- **Une impulsivité** (difficulté à attendre, tendance à interrompre les activités des autres).

On ne peut parler de TDAH que si les symptômes :

- Surviennent au cours de l'enfance, avant l'âge de 12 ans.
- Présentent un caractère persistant (plus de 6 mois).
- Ont un retentissement scolaire (apprentissages), social (relations), familial et sur la qualité de vie qui constituent un véritable handicap pour l'enfant.



Seul, un médecin spécialiste du TDAH peut poser le diagnostic.

Figure 33 : Les trois symptômes du TDAH (HAS)

❖ Diagnostic

Les causes spécifiques du TDAH sont inconnues et il n'existe aucun examen permettant à lui seul de diagnostiquer ce trouble. Un diagnostic approprié nécessite non seulement l'utilisation de ressources médicales mais aussi de ressources psychologiques, pédagogiques et sociales spécifiques.⁽⁶⁰⁾

Pour confirmer le diagnostic, plusieurs consultations sont donc nécessaires auprès du médecin traitant qui orientera s'il le suspecte, la famille vers un spécialiste du TDAH : pédiatre, neurologue, pédopsychiatre, neuropsychologue.⁽⁵⁹⁾

L'objectif est de bien distinguer le TDAH des autres problèmes pouvant entraîner des symptômes similaires (hyperactivité, inattention ou simple comportement turbulent). Pour cela, l'équipe médicale s'appuie sur :

- Une analyse très précise et dans la durée des comportements de l'enfant, de ses cahiers et bulletins scolaires, de l'environnement familial.
- Un examen clinique complet.
- L'utilisation de questionnaires destinés aux parents, aux enseignants et à tout observateur de l'enfant (ex. : infirmière scolaire) ainsi qu'à l'enfant lui-même (à partir de 10 ans).

- Si nécessaire, des tests et une évaluation psychologique plus poussés, effectués par un neuropsychologue.

Le bilan permet aussi d'évaluer la sévérité du TDAH et ses conséquences, afin de proposer un traitement adapté. Quant à la recherche de troubles associés, elle repose sur d'autres évaluations (tests orthophoniques, examen psychomoteur, etc...).

Plus de la moitié des enfants atteints d'un TDAH, présentent des troubles associés qui perturbent les apprentissages scolaires et la vie collective :

- Une conduite d'opposition (contestation, agressivité, colère, non-respect des règles sociales).
- Des troubles du sommeil (insomnies, réveils nocturnes).
- Des troubles du langage écrit (dyslexie, dysgraphie, dyspraxie).
- Des troubles du langage oral.
- Une anxiété ou une dépression.
- Des tics.
- Une énurésie.
- Un syndrome des jambes sans repos.

❖ Causes

Les causes du TDAH ne sont pas encore connues avec certitude. De nombreux facteurs environnementaux seraient favorables à l'apparition de TDAH :

- **Facteurs génétiques** : antécédents familiaux de l'enfant hyperactif avec un des parents ayant présenté les mêmes symptômes.
- **Facteurs comportementaux périnataux** : prématurité, souffrance néonatale avec manque d'oxygène, exposition au tabac, à l'alcool et à d'autres substances psychoactives pendant la grossesse.
- **Facteurs psychosociaux** : attitudes parentales hostiles, dépression maternelle, conflits familiaux, relations médiocres.
- **Un dysfonctionnement cérébral** au niveau de certains circuits cérébraux transmettant des informations responsables du contrôle de certains comportements.
- **Une déficience dans leur capacité de stockage du fer** : Plus leur carence en fer est importante, plus les symptômes du TDAH sont marqués.

❖ Physiopathologie

Depuis plusieurs décennies, plusieurs hypothèses neurobiologiques concernant l'étiologie du TDAH ont été émises ⁽⁶¹⁾ :

- L'hypothèse dopaminergique.
- L'hypothèse noradrénergique.
- La génétique du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.
- L'hypothèse développementale.
- L'héritabilité est – elle une origine biologique ?

- Facteurs environnementaux (alimentation, exposition à des toxiques tels le plomb, le tabac, l'alcool, des drogues,...).

Il a été admis qu'il existe une dérégulation des systèmes catécholaminergiques cérébraux dans le cortex pré frontal (PFC) et des connexions avec les régions sous-corticales, y compris le striatum ⁽⁶²⁾. Des études de neuroimagerie chez des sujets atteints de TDAH ont révélé des altérations anatomiques et une fonction dopaminergique réduite dans diverses régions du cerveau, normalement riches en dopamine notamment, le cortex frontal, le striatum et le globus pallidus. ⁽⁶³⁾

Le TDAH a également un aspect génétique. Des études ont montré que certains gènes affectés étaient associés au TDAH. La plupart de ces gènes sont impliqués dans les systèmes de neurotransmission dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique. ⁽⁵⁸⁾

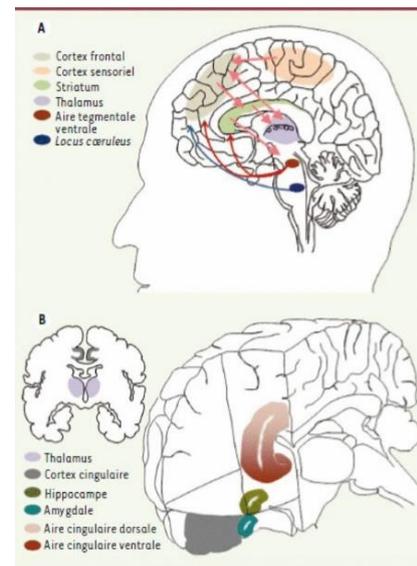


Figure 34 : Représentation schématique des régions cérébrales impliquées dans le TDAH

3.2) Place des amphétamines dans la prise en charge des patients atteints de TDAH

L'objectif de la prise en charge est de stabiliser les enfants présentant ce trouble :

- L'amélioration de l'attention et de la concentration ;
- La diminution de l'impatience et de l'impulsivité ;
- La diminution de l'hyperagitation ;
- L'amélioration du comportement.

La prise en charge du TDAH est pluridisciplinaire. Elle sera la plus précoce possible dès que le diagnostic de TDAH sera posé par un médecin spécialiste.

Le traitement du TDAH commence toujours par des mesures non médicamenteuses, apportant une aide à l'enfant comme aux parents. La psychothérapie utilise généralement différentes techniques et en particulier la thérapie comportementale et cognitive, agissant sur le comportement, les pensées, les émotions.

En cas d'insuffisance et d'échec de la psychothérapie et des mesures éducatives et sociales, un traitement médicamenteux pourra être envisagé en complément et recommandé pour une prise en charge globale des enfants présentant ces troubles.

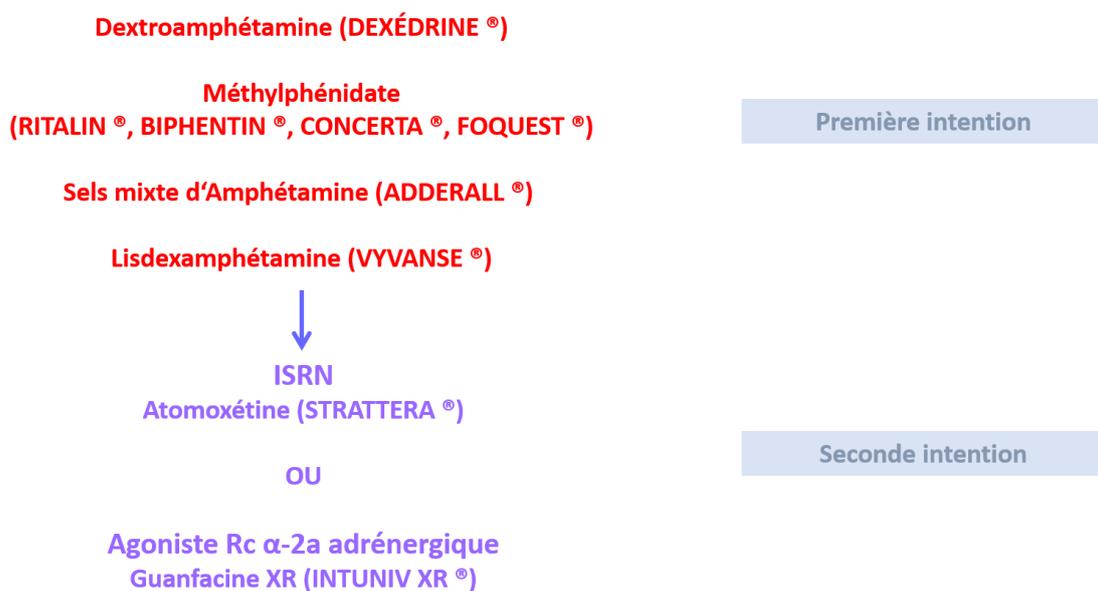
Le but du traitement sera ici, d'accroître les transmissions dopaminergiques et noradrénergiques dans le cortex pré frontal (PFC) et la dopamine dans le striatum afin de rétablir cette dérégulation responsable du dysfonctionnement et des troubles du comportement.

Actuellement, les traitements pharmacologiques disponibles pour traiter le TDAH sont essentiellement des **psychostimulants à base d'amphétamine**. Mais on retrouve aussi des médicaments **non psychostimulants**. On distingue donc :

- **Les psychostimulants amphétaminiques**
- **Les ISRN (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Noradrénaline)**
- **Les agonistes sélectifs des récepteurs alpha – 2a adrénergiques**

Figure 35 : Recommandations médicamenteuses du traitement du TDAH au Canada (mars 2019) ⁽⁶⁴⁾

TDAH : Traitements Médicamenteux au Canada (2019)



Les amphétamines seraient donc un moyen de rétablir un ordre dans les pensées, les rendant plus cohérentes, et également un ordre dans le comportement social des individus. Ce qui était paradoxal, c'est que contrairement à ce qu'on pouvait penser, malgré leurs effets pharmacologiques et leur effet stimulant déjà connu sur des sujets normaux, ces amphétamines allaient calmer l'enfant hyperactif et l'améliorer sur le plan cognitif (inattention et impulsivité) comme sur le plan non cognitif (hyperactivité).

Le traitement doit être intégré à une stratégie globale de prise en charge psychothérapeutique et éducative du patient. La décision d'utiliser ces médicaments devra se fonder sur une évaluation approfondie et complète incluant : les antécédents médicaux, l'âge de l'enfant, ainsi que l'évaluation par le clinicien de la sévérité et de la chronicité des symptômes.

Nous ne nous intéresserons qu'aux spécialités amphétaminiques.

3.2) Spécialités amphétaminiques commercialisées dans le traitement du TDAH

Les spécialités amphétaminiques que l'on va décrire sont les suivantes :

- Le sulfate de benzédrine (BENZÉDRINE[®])
- La Dextroamphétamine (DEXÉDRINE[®])
- Le Méthylphénidate (RITALINE[®])
- Les sels mixtes d'amphétamine (ADDERALL[®])

Aujourd'hui, la dextroamphétamine et le méthylphénidate sont les psychostimulants les plus couramment utilisés et approuvés par les autorités de santé européenne et américaine pour le traitement du TDAH.

En France, le méthylphénidate (RITALINE[®]) reste le seul traitement psychostimulant commercialisé à ce jour, pour traiter le TDAH.

❖ Le Sulfate de benzédrine (BENZÉDRINE[®])

Tableau 7 : Indications de la BENZÉDRINE[®] (Rappel du Tableau 3)

BENZÉDRINE Cp (50/50 d et l)	
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none">• Le traitement d'appoint de la narcolepsie• Le traitement de la dépression• Le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

C'est Charles Bradley, en 1937, qui va signaler pour la première fois les effets bénéfiques de la BENZÉDRINE[®] sur le traitement des enfants diagnostiqués TDAH.⁽⁶⁵⁾

Pédiatre, il dirige à cette époque la *Emma Pendelton Bradley Home*, le premier institut de neuropsychiatrie infantile fondé au États – Unis. Cet institut créé en 1931, recevait notamment des enfants qui avaient été atteints d'encéphalite.

Comme on considérait que des anomalies de la structure du système nerveux central étaient vraisemblablement responsables des troubles constatés dans le comportement des enfants, on avait envisagé de les soigner par le moyen d'une intervention neurochirurgicale. Pour cette raison, on pratiquait chez certains enfants un examen appelé pneumo-encéphalogramme. Seulement, les jeunes se plaignaient souvent de céphalées suite à l'examen.⁽³⁾



Charles Bradley eut l'idée de leur administrer de la Benzédrine pour calmer leurs maux de tête. Et Bradley constata que le comportement et les performances scolaires d'un grand nombre d'enfants, qui avaient reçu le traitement, changèrent sensiblement. Les enfants éprouvaient davantage d'intérêt pour leur travail, davantage de concentration et d'attention dans les discussions et prenaient le temps de réfléchir. Devant ces premières observations, Bradley prescrivit de la Benzédrine à des enfants habituellement, peu concentrés ou agressifs et qui avaient la réputation de perturber la classe. Sous Benzédrine, il constata un changement dans leur attitude. Ils devenaient attentifs, studieux et participatifs. Leurs résultats scolaires s'amélioraient. C'est la raison pour laquelle, les enfants commencèrent à nommer ce médicament, la « *pilule des mathématiques* ». ⁽⁶⁵⁾

Cela paraissait paradoxal, qu'une substance connue pour son effet stimulant et excitant chez l'adulte, pouvait améliorer le comportement des enfants en les rendant plus attentifs. Pour expliquer ce phénomène, Bradley émit l'hypothèse que l'activité volontaire était liée à l'inhibition de certaines parties du système nerveux central et qu'en stimulant la capacité d'inhibition, on obtenait un accroissement du contrôle de soi et de l'activité volontaire. ⁽⁶⁶⁾

L'hypothèse de Bradley sera confirmée par Matthew Molitch et John P. Sullivan qui testeront sur 96 garçons âgés de 10 à 18 ans, l'effet de la Benzédrine contre un placebo. Dans le groupe ayant reçu le placebo, les notes sont inchangées avant et après le traitement. Tandis que dans le groupe ayant reçu le produit actif, les résultats étaient nettement améliorés. ⁽⁶⁷⁾

L'utilisation de la Benzédrine pour traiter le TDAH va considérablement diminuer après que Gross en 1976 ait signalé que le racémate était significativement moins efficace cliniquement que la dexamphétamine (DEXÉDRINE®). ⁽⁶⁸⁾

❖ La Dexamphétamine (DEXEDRINE®)

Tableau 8 : Indications de la DEXEDRINE® (Rappel du tableau 4)

DEXEDRINE 5 mg cp (100 % D)	
DEXEDRINE Spansule 10 mg, 15 mg Capsule à libération prolongé	
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement d'appoint de la narcolepsie • Le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant à partir de 6 ans

POSOLOGIE

La posologie peut varier de 2,5 mg à 40 mg par jour, bien que certains enfants plus âgés puissent nécessiter plus de 40 mg par jour pour obtenir un effet optimal. ⁽⁴⁴⁾

- Le produit n'est pas recommandé pour cette indication thérapeutique chez les enfants de moins de 6 ans.
- Chez les enfants de 6 ans ou plus, commencer par administrer 5 mg une ou deux fois par jour puis, s'il y a lieu, augmenter la dose quotidienne par paliers de 5 mg à intervalles

hebdomadaires jusqu'à l'obtention d'un effet optimal. Seuls des cas exceptionnels nécessitent plus de 40 mg par jour.

Si des réactions indésirables gênantes se manifestent (telles que l'insomnie ou l'anorexie), la dose doit être réduite. Comme pour la narcolepsie, les capsules Spansule à libération prolongée peuvent être utilisées en une seule prise quotidienne. Avec les comprimés, la première prise a lieu au réveil, puis les autres prises (1 ou 2) à intervalles de 4 à 6 heures.

Une fois les symptômes bien contrôlés, il est possible de diminuer la posologie ou cesser l'administration du médicament. Pendant ces périodes d'interruption, il faudra évaluer les troubles comportementaux pour déterminer si leur réapparition justifie la reprise du traitement.

❖ Le Méthylphénidate (RITALINE[®], CONCERTA[®], QUASYM[®], ...)

En 1944 à Bâle, un scientifique suisse, Leandro Panizzon, synthétisa la molécule de méthylphénidate (ou MPH) pour la première fois. Il décida même de tester les effets potentiels de cette nouvelle molécule sur son épouse Marguerite qui cherchait à améliorer sa concentration et son revers au tennis. D'ailleurs, le nom donné RITALINE[®] provient du prénom de son épouse Marguerite qu'il surnommait « Rita ».

Le méthylphénidate est breveté en 1954 et classé comme psychostimulant léger par la compagnie pharmaceutique Ciba en Suisse (un précurseur de Novartis). Il présente l'avantage d'être un proche dérivé de l'amphétamine mais présente moins d'effets secondaires (accoutumance, dépendance, ...) que cette dernière. ⁽⁶⁹⁾

En 1961, il est approuvé par la Food and Drug Administration pour son usage chez les enfants présentant des troubles du comportement. La production et la prescription du méthylphénidate vont augmenter de manière significative de 1960 à 1990, particulièrement aux États-Unis, ce qui va être accompagné d'une augmentation du nombre d'études cliniques sur ce produit. ⁽⁷⁰⁾

En France, le méthylphénidate n'est disponible que depuis juillet 1995 avec l'obtention d'AMM pour la Ritaline 10 mg à libération immédiate. Depuis, plusieurs autres dosages à libération prolongée tels que la RITALINE LP[®], le CONCERTA LP[®], le QUASYM LP[®] ont été développés par le laboratoire Novartis.



Photo 11 : Flacon de RITALINE[®] (cp 10 mg)

Aujourd'hui le méthylphénidate a pour principale indication les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité et secondairement, la narcolepsie. Il agit principalement en diminuant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline ce qui augmente leur concentration dans la fente synaptique. Il n'augmente toutefois pas la libération de ces neurotransmetteurs ce qui le différencie des amphétamines (qui libèrent les neurotransmetteurs nouvellement synthétisés). Le fait qu'il mime une partie du mode d'action de ces dernières lui vaut d'être qualifié d'*amphetamine-like* dans certaines études anglo-saxonnes. Cependant, un certain revirement débute à la fin des années 1990 avec l'apparition d'une fronde anti-Ritaline, à laquelle on reproche différents effets indésirables : ralentissement de la croissance, symptômes cardiaques, dépendance, idées suicidaires...

Tableau 9 : Spécialités à base de Méthylphénidate et indications

SPÉCIALITÉS	RITALINE LI 10 mg Cp (AMM en 1995)	RITALINE LP® (AMM en 2003)	CONCERTA LP®	QUASYM LP®	MEDIKINET®	MEDIKINET®
LI/LP	100 %	50 % LI 50 % LP	22% LI 78% LP	30% LI 70% LP	100% LI	50% LI 50% LP
DURÉE D'ACTION	3 – 4 h	8 h	12h	8h	3 – 4 h	8h
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'enfant à partir de 6 ans (TDAH) lorsque les seules mesures correctives psychologiques, éducatives et sociales s'avèrent insuffisantes. • Le traitement d'appoint de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans • Traitement de la dépression (HORS AMM) 		<p>Le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'enfant à partir de 6 ans (TDAH) lorsque les seules mesures correctives psychologiques, éducatives et sociales s'avèrent insuffisantes.</p>			

PRÉSENTATION ET MODE D'ADMINISTRATION

- **Comprimés de Méthylphénidate (RITALINE[®]) 10 mg : Libération immédiate** ⁽⁶⁴⁾

Durée d'action : 3 à 4 heures

Nombres de prises : généralement 2 ou 3 prises par jour, espacées de 4 heures environ.

Mode d'administration : Les comprimés sécables de RITALINE à 10 mg peuvent être pris avec ou sans aliments.

- **Comprimés ou gélules de Méthylphénidate (RITALINE LP[®], CONCERTA LP[®], QUASYM LP[®], MEDIKINET LP[®]) : Libération Prolongée**

Durée d'action : 6 à 8 heures

Nombre de prises : 1 prise par jour (le matin)

Spécificités : 50% du dosage totale est libéré immédiatement après la prise et 50% au bout d'environ 4 heures. La Ritaline LP correspond alors à deux prises de la version LI (moitié du dosage initiale) espacées de 4 heures.

Mode d'administration : Les gélules à LP doivent être avalées entières, avec un liquide, et ne doivent pas être croquées. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable conçue pour le libérer à une vitesse contrôlée.



Photo 12 : Comprimés de RITALINE[®] (10 mg) et gélules de RITALINE LP[®] (30 mg)

POSOLOGIE

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des besoins et de la réponse clinique du patient. Il est recommandé de débuter avec la dose la plus faible possible et d'ajuster progressivement la posologie jusqu'à l'obtention de la dose efficace la plus faible en l'adaptant à chaque enfant :

L'efficacité du méthylphénidate dans les TDAH a été démontrée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/j.

En règle générale la posologie ne dépasse pas 1 mg/kg/j en 2 ou 3 prises jusqu' à une dose maximale de 60 mg/j.

Le traitement sera initié avec la forme Ritaline 10 mg en comprimé à libération immédiate ⁽⁷¹⁾ :

- Commencer le traitement par de faibles doses. Débuter le traitement avec ½ comprimé sécable à 10 mg, 1 à 2 fois par jour (par exemple : au petit déjeuner et au repas de midi).
- La posologie journalière sera augmentée graduellement de 5 à 10 mg par semaine jusqu'à obtenir une posologie optimale. Une 3^{ème} prise dans la soirée peut être nécessaire chez certains patients. Cependant l'administration du méthylphénidate l'après-midi ou le soir peut entraîner un risque de nervosité et d'insomnie.

En cas d'absence d'amélioration après 1 mois, le traitement doit être interrompu. De même, si à la première prise, les symptômes s'aggravent ou des effets indésirables graves font leur apparition, il faudra arrêter le traitement.

Une fois la posologie optimale de méthylphénidate atteinte (ex. 20 mg/j), un passage à la forme Ritaline en gélule à libération prolongée (LP) est approprié ⁽⁷²⁾ :

- Ritaline L.P est administrée en une dose unique.

Le choix de la dose de **Ritaline L.P gélule**, se base sur le tableau d'équivalence suivant :

Ancienne posologie de Ritaline, Comprimé	Posologie recommandée de Ritaline L.P, gélule
10 mg, 2 fois par jour	20 mg en une prise par jour, le matin
15 mg, 2 fois par jour	30 mg en une prise par jour, le matin
20 mg, 2 fois par jour	40 mg en une prise par jour, le matin

Tableau 10 : Conversion posologique recommandée de la Ritaline

Le traitement devra être intégré dans une stratégie globale de prise en charge psychothérapeutique et éducative du patient a posologie sera progressive et adaptée à chaque enfant. Selon le profil de l'enfant, des adaptations plus fines seront nécessaires et feront intervenir diverses formes (immédiate et/ou prolongée). Dans tous les cas, le traitement choisi devra être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent et la posologie adaptée à l'examen clinique.

Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent ⁽⁷³⁾ :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées.

Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté.

En cas de traitement prolongé du méthylphénidate (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il est recommandé d'interrompre régulièrement le traitement (week – ends ou période de vacances) pour réévaluer son utilité. Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Cependant, l'utilisation du méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte et les sujets de plus de 65 ans atteints de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate, on le retrouve surtout aux États – Unis chez les étudiants pour leur effet stimulant, ou encore anorexigène (*Cf Partie III*).

LÉGISLATION ET RÈGLES DE DISPENSATION

Le méthylphénidate est le seul médicament disponible aujourd'hui en France pour traiter le TDAH. Du fait qu'il s'agisse d'un psychostimulant, ses conditions de prescription sont très strictes et sa prise nécessite une surveillance médicale étroite.

Le méthylphénidate a le statut de stupéfiant ⁽⁷⁴⁾. Il est donc soumis aux règles de délivrance fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 :

- La délivrance de ce médicament est soumise à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée à un spécialiste (psychiatrie, neurologie, pédiatrie ou spécialiste du centre du sommeil).
- Le renouvellement annuel est réservé aux spécialistes (pédopsychiatre, neurologue, pédiatre...) des services hospitaliers spécialisés.
- Les autres renouvellements (mensuels) peuvent être faits par le médecin habituel de l'enfant.
- La prescription est faite pour une durée maximale de 28 jours sur une ordonnance sécurisée : elle détaille précisément les quantités prescrites pour une période définie par des dates. Pendant la durée couverte par cette ordonnance, aucune prescription similaire émanant d'un autre médecin n'est autorisée.
- Le médicament est délivré dans une pharmacie choisie par les parents mentionnée sur l'ordonnance. L'ordonnance initiale, valable un an, doit être présentée au pharmacien avec chacune des ordonnances de renouvellement (tous les 28 jours) rédigée par un médecin de ville.
- L'ordonnance est exécutée dans sa totalité uniquement si elle est présentée dans les trois jours suivant sa date d'établissement. Au – delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée restant à courir. Par conséquent, le pharmacien est tenu de déconditionner la spécialité pour ne délivrer que le nombre exact d'unités thérapeutiques prescrites.

SURVEILLANCE CONTINUE

Il est fortement recommandé de faire suivre les patients en consultation hospitalière par le prescripteur initial pendant les deux premiers mois afin de contrôler l'efficacité du traitement et l'adéquation de la posologie.

La croissance des patients ainsi que leurs états psychiatriques et cardiovasculaires devront être surveillés en continu au moins tous les 6 mois ⁽⁷³⁾ (**Annexe 5 et 6**) :

- Surveillance de la pression artérielle à chaque adaptation posologique.
- Surveillance de la taille, du poids et de l'appétit mesurés et notés sur la courbe de croissance.
- Surveillance de l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants à chaque adaptation posologique.

❖ Sels mixtes d'amphétamine (ADDERALL®)

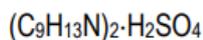
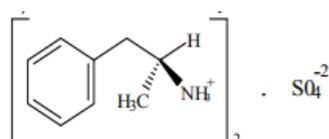
L'Obétrol, un médicament à base de sels mixtes d'amphétamine et de méthamphétamine avait été commercialisé dans les années 1950 en Amérique pour le traitement de l'obésité exogène. Parfois, l'Obétrol était prescrit pour traiter le Trouble Déficitaire de l'Attention (TDA) ou ADD en anglais (*Attention Deficit Disorder*).

Le laboratoire Rexar Pharmacal avait décidé de reformuler l'Obétrol pour exclure la méthamphétamine. Cette nouvelle formulation a été renommée et vendue sous le nom d'Adderall (qui vient de ADD + ALL) puis en 1996, elle a obtenu l'approbation par la FDA pour le traitement des Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité et pour la narcolepsie. ⁽⁷⁵⁾

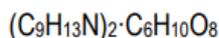
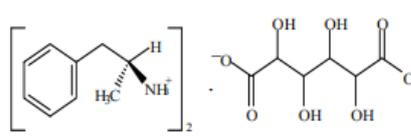
PRÉSENTATION ET MODE D'ADMINISTRATION

L'Adderall est composé de quatre sels d'amphétamine. Le mélange est composé à parts égales d'amphétamine racémique et de dextroamphétamine, ce qui produit un rapport (3:1) entre la Dextroamphétamine et la lévoamphétamine.

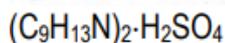
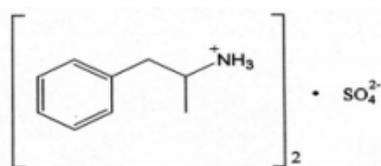
Sulfate de dextroamphétamine



Dextroamphétamine . Acide aldarique



Sulfate d'amphétamine (racémique)



Aspartate d'amphétamine (racémique)

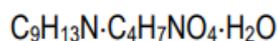
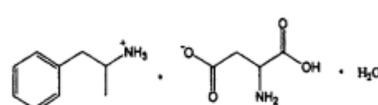


Figure 36 : Les quatre sels d'amphétamine contenus dans L'ADDERALL®

L'Adderall existe sous deux formulations :

- En comprimé à libération immédiate (ADDERALL IR[®]) agissant de 4 à 6 heures. Ces doses peuvent être réparties tout au long de la journée à intervalle régulier (4 à 6 h), sans dépasser 40 mg en 24 heures. Il y a plus de flexibilité avec les dosages à libération immédiate car ils permettent de commencer avec une dose minimale et de l'augmenter progressivement.
- En gélule à libération prolongée (ADDERALL XR[®] ou LP[®]) agissant de 10 à 12 heures. L'ADDERALL XR est une gélule à posologie uni – quotidienne prise par voie orale le matin. Cette formulation contient 2 types de granules (50 % à libération immédiate et 50 % à libération retardée) qui libèrent les principes actifs en deux temps, ce qui lui confère sa longue durée d'action.

Dosage de l'ADDERALL XR [®] (Libération prolongée)	Dosage de l'ADDERALL IR [®] (Libération immédiate)
5 mg ; 10 mg ; 15 mg ; 20 mg ; 25 mg ; 30 mg	5 mg ; 7,5 mg ; 10 mg ; 15 mg ; 20 mg ; 30 mg
	

Tableau 11 : Tableau des dosages de l'Adderall XR et IR ⁽⁷⁶⁾

POSOLOGIE

La dose d'ADDERALL XR doit être déterminée en fonction des besoins et de la réponse du patient. Le traitement doit être initié à la plus faible dose possible. La posologie doit ensuite être adaptée individuellement et progressivement jusqu'à l'atteinte de la dose efficace la plus faible, étant donné que la réponse varie grandement d'un patient à un autre. ⁽⁷⁷⁾

- **Enfants âgés de 6 à 12 ans**

La dose de départ habituelle est 10 mg par jour. La dose quotidienne peut être majorée par paliers de 5 à 10 mg, à intervalles hebdomadaires, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à la dose maximale recommandée de 30 mg/jour.

Il est possible de prendre les gélules telles quelles le matin ou de les ouvrir et de saupoudrer tout leur contenu dans de la compote de pommes.

- **Adolescents âgés de 13 à 17 ans et adultes âgés de plus de 18 ans**

Chez les adolescents et les adultes atteints de TDAH qui entreprennent un traitement pour la première fois ou qui substituent un autre stimulant par l'ADDERALL, on doit administrer initialement 10 mg, une fois par jour le matin.

La dose quotidienne peut être majorée par tranche de 5 à 10 mg, à intervalles hebdomadaires, jusqu'à la dose maximale de 20 mg/jour. Dans certains cas, des doses plus élevées (30 mg par jour) peuvent être nécessaires, selon la réponse clinique et la tolérance.

❖ Autres spécialités

D'autres **psychostimulants à base d'amphétamines** mais aussi des **non psychostimulants** sont disponibles et indiqués dans le TDAH chez les enfants dans la plupart des pays excepté en France tels que :

- Lisdexamphétamine (**VYVANSE**®) : Développement récent d'une prodrogue de la dextroamphétamine approuvé aux États – unis et au Canada. Après absorption dans la circulation sanguine, elle est hydrolysée en l-lysine, un acide aminé essentiel naturel, et en d-amphétamine active, libérée progressivement qui est responsable de l'activité du médicament. ⁽⁷⁸⁾
- Méthamphétamine (**DESOXYN**®)
- Atomoxétine (**STRATTERA**®) ⁽⁷⁹⁾
- Guanfacine (**INTUNIV XR**®)



Photo 13 : Gélules de VYVANSE®

Tableau 12 : Résumé des spécialités amphétaminiques commercialisées à l'international et dates de leurs mises sur le marché en fonction des indications médicales

PRINCIPE ACTIF	NOM COMMERCIAL	INDICATIONS		
		TDAH	Narcolepsie	Dépression
Racémique d'amphétamines	BENZÉDRINE ® *	1937	1935	1930-1940
Dexamphétamine	DEXÉDRINE ®	Années 1970	1944	
Méthylphénidate	RITALINE ®	1961 (États – Unis) 1995 (Fr) (LI) 2003 et 2011 (Fr) (LP)	1995 (LI)	Hors AMM
Enantiomères mixtes d'amphétamines (sels)	ADERRALL ®	1996	1996	
Méthamphétamine	DESOXYN ®	Années 1940	Hors AMM	
Lisdexamphétamine	VYVANSE ®	Aujourd'hui		

*De nos jours, seule la Benzédrine n'est plus commercialisée à l'échelle internationale. Les autres spécialités restent disponibles.

En France, le méthylphénidate reste le seul produit disponible et prescrit en cas de TDAH et de narcolepsie (seconde intention).

III- DÉRIVES ET USAGES DÉTOURNÉS

Dans les années 1940, les amphétamines sont des substances dont la puissance intrigue mais on ne se soucie pas encore de leurs effets néfastes. D'un côté, il y a l'adoption des amphétamines et son autorisation de mise sur le marché dans diverses indications médicales et de l'autre, son extension dans plusieurs domaines ne relevant pas de la santé. Dans cette partie, nous allons développer les différents mésusages qu'ils soient militaires, sociétaux ou encore récréatifs pour lesquels l'amphétamine a joué un rôle de très grande ampleur.

A. Usage militaire

1) Drogues de combat pendant la Seconde Guerre Mondiale (1939-1945)

1.1) Scho – ka – Kola : un chocolat énergisant

À la fin des années 20, des produits stimulants comme le chocolat, le cola ou la caféine connaissent un grand succès.

Scho-Ka-Kola est une célèbre marque de chocolat allemand créée en 1935 et brevetée par le fabricant *Hildebrand, Kakao - und Schokoladenfabrik* (lui-même fondé par le chocolatier Theodor Hildebrand) à Berlin. Ce chocolat contient un mélange de caféine et de noix de kola. Sa teneur en caféine est extraite du cacao (*Schokolade*), du café torréfié (*Kaffee*) et de noix de kola (*Kolanuss*), ce qui en fait des chocolats énergisants contenant principalement de la caféine. ⁽⁸⁰⁾



Figure 37 : Composition du Schokolade–Kaffee–Kolanuss

a) Conditionnement

Les Scho-Ka-Kolas sont conditionnés dans une boîte métallique ronde contenant 100 g de chocolats. Ils se présentent sous forme de deux disques de chocolat divisés en quartiers sécables. 8 coins de SCHO-KA-KOLA contiennent environ autant de caféine qu'une tasse de café.

b) Scho-ka-kola dans la Wehrmacht (armée allemande) pendant la Seconde Guerre mondiale

Durant la Seconde guerre mondiale, le Scho-Ka-Kola appelé « chocolat de l'aviateur » (en allemand *Fliegerschokolade*), est généralement fourni dans les rations destinées aux pilotes et aux équipages de la Luftwaffe (armée aérienne allemande) sous le régime nazi. Faisant partie des stimulants légers contenant de la caféine, il est utilisé pour induire et prolonger leur état d'éveil et pour améliorer leur vigilance, en particulier lors des missions de nuit. ⁽⁸¹⁾



Figure 38 : Emblème de la Luftwaffe et Scho-ka-kola de l'aviateur

Le Scho-Ka-Kola sera également introduit dans les équipages de chars blindés allemands (*tanks* en anglais) et deviendra connu sous le nom de « *chocolat des tanks* » ou « *Panzerschokolade* » en allemand.

Puis un chocolatier allemand crée un nouveau chocolat dénommé le "*Fliegermarzipan*" ou « *massepain pour aviateurs* ». À la différence du "*Fliegerschokolade*" qui contenait de la caféine, celui – ci contiendra de la Pervitine. Il fut distribué aux soldats allemands et sera utilisé comme dopant durant toute la seconde guerre mondiale. ⁽⁸¹⁾



Figure 39 : Panzerschokolade - Avec laurier et pervitine

C'est également le cas d'un chocolatier berlinois qui propose des pralinés à la Pervitine qu'il recommande particulièrement contre la dépression de la femme au foyer. Pour revigorer l'humeur, il préconise de consommer entre 3 et 9 pralinés. Aussi, ces chocolats vont être rapidement consommés par l'ouvrier ou bien même l'artiste. ⁽⁸⁰⁾



Figure 40 : Publicité de Scho-ka-kola destinée aux femmes au foyer

1.2) L'Armée allemande dopée à la Pervitine

a) La Pervitine ou pilule de Göring



Des historiens ont estimé que « sans la Pervitine, les nazis n'auraient peut-être pas gagné la guerre éclairée "Blitzkrieg" ».

La Seconde Guerre mondiale fut la première guerre pharmaco-chimique. Outre l'utilisation de gaz de combat, la chimie y fut utilisée pour stimuler les combattants sous les ordres de Göring, Himmler et Hitler.

Étant donné que la Benzédrine était fabriquée aux États-Unis, les allemands ne pouvaient pas s'en procurer auprès des Américains. Il fallait donc trouver une alternative de taille.

C'est pourquoi, dès 1930, les laboratoires pharmaceutiques Temmler situés à Berlin vont intensifier leurs recherches. Cela aboutira, en 1937, aux travaux de Fritz Hauschild, un chimiste de la société Temmler qui, s'inspirant des travaux d'Akira Ogata (qui avait déjà synthétisé la méthamphétamine), développera une méthode plus simple pour convertir l'éphédrine en méthamphétamine.⁽⁸²⁾

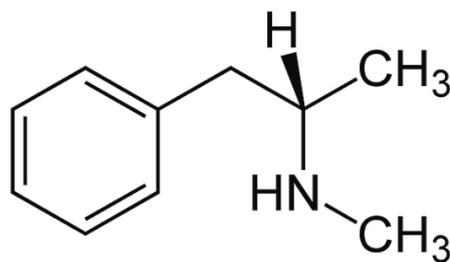


Figure 41 : La Méthamphétamine

La même année, le laboratoire Temmler dépose à Berlin le brevet de leur propre version de ce psychotrope, première méthylamphétamine allemande commercialisée qui surclasse largement la Benzédrine américaine. Cette substance est commercialisée sous le nom de **PERVITINE**® en comprimé de 3 mg et appelée « pilule de Göring ». ⁽⁸²⁾

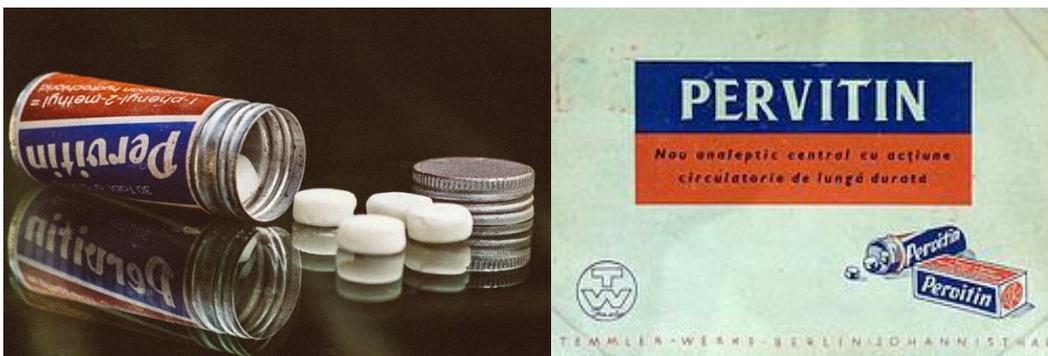


Figure 42 : Tube de PERVITINE®

Une campagne d'affichage est lancée dès l'année suivante et des doses sont envoyées gratuitement aux médecins. La Pervitine est présentée comme un produit qui donne confiance en soi et tonifie. Elle est recommandée pour susciter « le retour de la joie de vivre », soigner la frigidity féminine, mincir, mais aussi utile pour soutenir le rendement imposé aux travailleurs dans une société productiviste moderne. La Pervitine se répand rapidement dans toutes les couches sociales et devient « un symptôme de la société productiviste ». ⁽⁸³⁾

Disponible sans ordonnance jusqu'à la fin de l'année 1939, elle va rapidement trouver un autre usage, une application militaire.

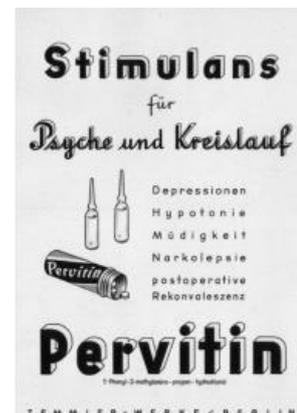


Figure 43 : « Pervitine, Stimulant pour le psychisme, dépression, fatigue,... »

b) La drogue des nazis

« L'idée était de transformer de simples soldats, marins et aviateurs, en pantins capables de performances surhumaines. » (Otto Rank, médecin militaire, 1940). ⁽⁸⁴⁾

L'académie de médecine militaire de Berlin, haute instance du Service de Santé des Armées (SSA), étudie depuis longtemps les produits stimulants. Les médecins militaires recherchent un stimulant pour combattre la fatigue, accroître la vigilance permettant de maintenir les soldats éveillés.

Une série de tests sont réalisés sur des étudiants qui doivent ingérer soit de la Pervitine, soit de la Benzédrine dosé à 5 mg, soit de la caféine, soit du glucose. Parmi ces quatre produits, c'est la Pervitine qui semble la plus efficace pour un usage militaire. ⁽⁸³⁾

Très vite, ils découvrent plusieurs avantages de la Pervitine tels que :

- **L'augmentation de la concentration**
- **L'amélioration de l'endurance**
- **La disparition de la fatigue, et le maintien de l'éveil**
- **L'amélioration de la confiance en soi et sentiment d'invincibilité**

Le dernier jour du test, les étudiants en médecine et les officiers sanitaires qui servaient de cobaye sont en route pour la Pologne.

Aussi appelé *pilule de Göring* ou *pilule magique*, des milliers d'échantillons de comprimés de Pervitine seront distribués et administrés massivement aux soldats de la Wehrmacht chargés d'envahir la Pologne sans aucun contrôle médical. La production militaire de Pervitine représentait environ le double de la production civile. La Pervitine est si connue que beaucoup de soldats s'en procurent à titre privé. Conducteurs de moto, de camion, de blindés, pilotes, soldats, commandants de sous-marins, tous en consomment pour améliorer leurs performances au-delà même des limites humaines. ⁽⁸¹⁾

Le 1^{er} septembre 1939, la Wehrmacht écrase la Pologne en moins de 4 semaines. En une semaine, la société Temmler produisait 5,8 millions de comprimés pour leur Reich soit, une quantité importante mais insuffisante pour les besoins de la Wehrmacht. Entre avril et juillet 1940, plus de 35 millions de comprimés de Pervitine sont commandés par la Wehrmacht et la Luftwaffe en prévision de la bataille de France. ⁽⁸⁵⁾

Après la capitulation de la France, le Reich n'a plus qu'un seul ennemi, la Grande – Bretagne. Les Allemands savent qu'une victoire sur l'Angleterre suppose la maîtrise de l'air. Ainsi, de la Pervitine sera également distribuée à la Luftwaffe pour maintenir les aviateurs éveillés pendant les nombreux vols de longues durées.

Les soldats ne seront pas les seuls à consommer des amphétamines. En effet, Adolf Hitler suivi par son médecin personnel Dr Morell, recevait des injections quotidiennes de préparations à bases de vitamines, de psychotropes dont des amphétamines, des opiacés et des hormones. ⁽⁸⁶⁾

Cependant, les effets secondaires dangereux voire graves associés à la prise de Pervitine, commencent à se faire connaître (hallucinations, vertiges, psychose, dépression, problèmes cardiaques voire mort). En effet, le potentiel addictif de la Pervitine est si élevé que Leonardo Conti, chef de la santé du Reich, décide d'intervenir.



Photo 14 : Leonardo Conti

Le 1^{er} juillet 1941, Leonardo Conti affirme vouloir éviter que tout un peuple ne se retrouve sous l'emprise de cette substance et décide de placer la santé du peuple allemand au cœur de ses préoccupations. Il condamne l'usage privé et personnel de la Pervitine (femmes au foyer, adolescents, ouvriers), mais ne remet pas en cause son utilisation à des fins militaires ⁽⁸¹⁾. D'autant plus que dans les usines chargées de fournir les biens nécessaires à l'effort de guerre, le rythme de travail ne peut être maintenu que grâce à la Pervitine.

Malgré les risques sanitaires liés à son usage, les objectifs militaires constituaient une priorité absolue devant la santé des soldats. La loi sur les opiacés de 1941 ne s'appliquera pas à la Wehrmacht. Dans les rangs de l'armée, la Pervitine sera toujours distribuée sans ordonnance alors qu'elle sera soumise à une obligation de prescription à titre privé. ⁽⁸¹⁾

c) Vaincre l'ennemi au-delà des limites humaines

Des rations supplémentaires d'alcool seront distribuées en plus de la Pervitine, afin de maintenir la motivation, l'efficacité des équipes et leur remonter le moral. Mais avec l'alcool, la Pervitine a eu des effets très négatifs sur la santé des pilotes. On parlait à l'époque du « syndrome de l'aviateur » qui se manifestait par des insomnies, des vomissements et une perte d'appétit. Les pilotes qui présentaient ce syndrome étaient considérés comme « grillés » et étaient envoyés en maison de repos. Pour la plupart, le séjour sera une cure de désintoxication. ⁽⁸¹⁾

En 1944, la drogue des soldats prend encore une autre ampleur. Il faut quelque chose de plus puissant que la Pervitine. Une préparation (la D-IX) à base de cocaïne, de Pervitine et de morphine est administrée à des jeunes prisonniers détenus du camp de concentration de Sachsenhausen. Ils doivent alors porter des sacs de 20 kilos sur 90 km sans s'arrêter pour tester leurs capacités physique et

mentale. Au bout du compte, la Pervitine s'avère plus efficace que tous les autres produits stimulants pendant la guerre. Le *Blitzkrieg* fut littéralement une guerre du « speed ». ⁽⁸²⁾

Afin de faire face aux attaques, la Wehrmacht recrute des soldats parmi les jeunes filles hitlériennes. Dès l'âge de 12 ans, les jeunes garçons sont envoyés au front et prennent de la Pervitine sur ordre de leur supérieur.

« On nous en donnait tous les soirs avec le ravitaillement. Après le diner, le sous-officier de service passait dans les rangs et distribuait du chocolat à la Pervitine ou des comprimés. Et il fallait qu'on avale ça tout de suite devant lui. On ne pouvait pas refuser. Deux semaines après notre prise de service, huit d'entre nous étaient morts. C'était le pire baptême de feu qu'on puisse imaginer. Mais quand on est dopé à la Pervitine, on voit les choses plus légèrement. Et on acceptait peut-être mieux la mort d'un camarade. » (Siegfried Tonn – enfant soldat des jeunes filles hitlériennes.)

1.3) L'Armée japonaise dopée à la Méthamphétamine

De leur côté, les pilotes japonais qui se livrent à des opérations kamikazes, ne partent pas sans leur dose de méthamphétamine. L'accomplissement de leurs terrifiantes missions n'est possible que grâce à cette drogue leur procurant un sentiment d'euphorie dévastatrice. ⁽³⁾

Au Japon, la méthamphétamine était vendue sous la marque déposée **Philopon** par Dainippon Pharmaceuticals à des fins civiles et militaires. On a estimé qu'un milliard de pilules Philopon ont été produites entre 1939 et 1945. Comme pour le reste du monde à l'époque, les effets secondaires de la méthamphétamine ne sont pas encore étudiés et aucune réglementation n'est mise en place.

C'est aussi le cas des personnels d'usine, des infirmières qui recevront, plus ou moins contraints, de la méthamphétamine par les usines d'armement japonaises pendant toute cette période de guerre afin d'augmenter leur productivité. Cela se poursuivra même après la guerre. ⁽⁸⁷⁾

1.4) L'Armée américaine dopée à la Benzédrine

Initialement commercialisée aux États – Unis en 1933 pour traiter les troubles respiratoires, la Benzédrine va faire l'objet de stimulant et de dopant pendant la seconde guerre mondiale pour les Américains. La Benzédrine leur permettra de combattre la fatigue, la faim et de retrouver le moral. Pour effectuer de longs raids de bombardement, un paquet de comprimés de Benzédrine avait donc sa place dans le kit d'urgence de chaque bombardier américain. ⁽²⁶⁾

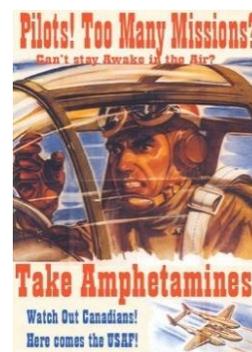


Figure 44 : Propagande de guerre

1.5) L'Armée britannique dopée à la Méthédrine

D'autre part, puisque les unités de combat britanniques sont prises au dépourvu par la vitesse de progression des troupes allemandes, la presse britannique s'interroge et écrit « *Les allemands utilisent une pilule miracle ! Si la victoire est à ce prix, il est incompréhensible que Churchill refuse d'en faire autant* ». ⁽⁸¹⁾

La Méthédrine à base de méthamphétamine va permettre aux aviateurs de la Royal Air Force (RAF) (Force Aérienne Britannique) de tenir pendant des heures de missions en état de vigilance maximale. Pour pallier leur infériorité numérique, la RAF fut obligée d'optimiser et de maximiser chaque mission, rallongeant encore les heures de vol des pilotes britanniques. Avant de s'enfermer dans le cockpit de leur Spitfire, ils absorberont systématiquement quelques pastilles de Méthédrine. En plus de 3 ans, les Anglais avaient consommé 72 millions comprimés ⁽⁸⁸⁾.

2) Drogue de combat pendant la guerre du Golfe et d'Afghanistan

Pendant la guerre du golfe (1990 – 1991), l'amphétamine est devenue la drogue de choix pour les pilotes de bombardiers américains.

L'incident de Tarnak Farms* en 2002 près de Kandahar en Afghanistan, montre que c'est le cas encore aujourd'hui. Un avion de combat américain F-16, piloté par le major Harry Schmidt de la Garde nationale aérienne a largué une bombe guidée sur les Canadiens, qui effectuaient un exercice de tir de nuit à Tarnak Farms. Le pilote a été blâmé pour cet incident du fait de son utilisation d'amphétamine. ⁽⁸⁹⁾

* *Tarnak Farms fait référence à un ancien camp d'entraînement afghan près de Kandahar, qui a servi de base à Oussama Ben Laden et à ses partisans de 1998 à 2001.*

3) Le Captagon ou pilule blanche : la drogue des djihadistes

Apparue dans les années 1960, la *fénétylline* aussi appelée *amphétaminothéophylline* est issue d'une combinaison chimique d'amphétamine et de théophylline. Cette dernière est un alcaloïde naturel, bronchodilatateur et stimulant léger de la même famille que la caféine. La théophylline n'est pas placée sous contrôle international et l'on peut donc s'en procurer sans difficulté.



Figure 45 : Molécules constituant le Captagon ®

Elle fut commercialisée sous le nom de **CAPTAGON** ® par la firme allemande Degussa Pharma Gruppe. Grâce à ses propriétés psychostimulantes provenant de l'amphétamine, il fut prescrit principalement dans le cadre du traitement du TDAH, de la narcolepsie et la dépression. De même que les amphétamines, le captagon augmente la vigilance, la concentration, accélère le rythme cardiaque et réduit la sensation de fatigue par libération de dopamine et de noradrénaline présentes dans les vésicules synaptiques. ⁽⁹⁰⁾

Responsable d'un effet addictif et de complications cardiaques graves (palpitation, arrêt cardiaque), cette substance a été interdite dès 1981 aux États-Unis et inscrite en 1986 comme substance dangereuse sur la liste des substances stupéfiantes sous contrôle international. Puis, elle a été retirée du marché français en 1993. La fabrication et la vente en France de toute préparation à base de fénétylline a été interdite et celle – ci fut classée comme "produit stupéfiant" par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). ⁽⁹¹⁾

D'autre part, le Captagon ® fait l'objet de trafics importants au Moyen-Orient à partir des années 2000. Jusqu'en 2011, le principal pays producteur était la Libye. Cette petite pilule blanche est même devenue un vrai moteur de l'économie de guerre. D'ailleurs, depuis les années 2010, les djihadistes de Daesch sont suspectés d'utiliser le Captagon ® lors d'attentats en Europe. Les attentats du 13 novembre 2015 en Île-de-France ont engendré un intérêt pour ce stupéfiant désigné de « drogue des Djihadistes » par de nombreux médias. Mais on dispose de peu d'informations pour l'affirmer ⁽⁹²⁾. Un autre exemple, celui du conflit en Irak et en Syrie contre l'état islamique où les occidentaux pensaient que les djihadistes avaient un recours massif au Captagon mais il s'est avéré qu'il s'agissait de substances similaires à celui – ci ne contenant finalement pas de fénétylline. ⁽⁹³⁾

B. Usages sociétaux et de civilisation

L'Allemagne capitule le 8 mai 1945. Des milliers de soldats qui rentrent de la guerre reviennent avec leurs traumatismes mais aussi avec leurs addictions. L'usage civil des amphétamines déjà présent avant la guerre, subit une explosion après cette dernière comparable à une véritable épidémie.

1) L'Après – guerre : un contexte favorable à l'usage des amphétamines

1.1) Les débuts de la consommation civile (1945 – 1950)

a) En Allemagne

La guerre avait mis un frein à tous plaisirs. Les soldats qui avaient dû se rendre au front n'avaient pas eu de jeunesse. Après la guerre, les désirs s'expriment de façon décuplée. La Pervitine devient une drogue festive et la nouvelle « pilule du bonheur ». En raison des immenses stocks accumulés par l'industrie de l'armée allemande, la Pervitine se vend au marché noir. De par son format, sa valeur marchande et sa forte demande, la Pervitine sera facile à écouler et vendue sous le manteau jusque dans les années 1950. Puis les marchés noirs disparaissent peu à peu laissant la Pervitine à nouveau disponible en pharmacie. ⁽⁸¹⁾

A cette époque, sa consommation entre dans les mœurs de société comme le montrait un slogan : « Plus d'amour grâce aux comprimés de Pervitine ».



Figure 46 : De nouvelles mœurs après la guerre

b) Au Japon

D'autre part, au Japon, le stock de méthamphétamines accumulé pendant toute la durée du conflit sera écoulé dans les pharmacies, sans ordonnance, comme simple anti-asthénique. Cela va marquer le début d'une véritable épidémie ⁽⁹⁴⁾. Entre 1947 et 1948, une campagne publicitaire gouvernementale vantera même les mérites de cette nouvelle drogue. L'usage se répandra très vite

dans l'ensemble de la population civile (ouvriers, cadres, ...). Elle sera vue comme la molécule de la reconstruction pour un pays ravagé par la guerre et par les deux bombes atomiques.

Mais cette consommation intensive ne tardera pas à déclencher l'apparition de troubles nommés « *psychoses amphétaminiques* » que l'on verra dans la quatrième partie.

1.2) Croissance de l'épidémie et découverte de nouveaux intérêts à l'amphétamine (à partir de 1950)

A partir des années 1950, les amphétamines sont des substances dont la puissance fascine et n'inquiète pas encore. Si la cocaïne à l'époque est déjà une substance contrôlée et considérée comme une drogue, en ce qui concerne l'amphétamine, on lui reconnaît une valeur thérapeutique mais la notion de drogue est encore insoupçonnée.

Outre son utilisation à des fins médicales, l'aspect euphorisant que procure les amphétamines va très vite être découvert par les utilisateurs. En effet à cette époque, on voit de plus en plus de personnes consulter alors qu'elles ne présentent ni asthme, ni congestion nasale. Ces personnes déjà en excellente santé, cherchent à se procurer des amphétamines pour atteindre un état supérieur qu'on pourrait appeler la « grande santé ». Elles souhaitent travailler pendant de longues heures sans faiblir, sans se déconcentrer, rester éveillées, et s'intéresser à leurs tâches avec vigueur et détermination. On parle de pilule énergisante. ⁽³⁾

Par exemple, ceux qui cherchent à accroître leur vigilance ou leur capacité de travail vont vite en faire un usage intensif. Ceux qui recherchent une augmentation d'énergie comme les sportifs, vont aussi devenir des utilisateurs réguliers d'amphétamines ⁽⁹⁵⁾. Puis on verra qu'une autre de leurs propriétés est qu'elles diminueront l'appétit ce qui pourra intéresser les personnes souhaitant perdre du poids. ⁽⁹⁶⁾

C'est alors que les médecins, diététiciens, psychiatres se mettent à prescrire ces substances amphétaminiques sans s'inquiéter des potentiels effets toxiques qu'elles pourraient engendrer. Il devient courant de sortir de chez son médecin avec une ordonnance d'amphétamines.

Le manque d'énergie par exemple, la fatigue et l'asthénie seront à l'origine d'un grand nombre de plaintes pour lesquelles le médecin ne trouve pas d'explication organique. Pour le médecin généraliste, il ne s'agit pas de pathologies à part entière mais plutôt de soins primaires. Mais, pour le patient, la fatigue est une souffrance qu'il faut traiter telle une maladie ⁽⁵³⁾. C'est pourquoi, l'introduction des amphétamines, va faire changer la réponse des médecins face à ce genre de plaintes. Désormais, le médecin pourra solutionner « cette fatigue » en proposant des amphétamines. C'est pourquoi après la guerre, on voit apparaître de la médecine psychosomatique avec de plus en plus de prescriptions médicales d'amphétamines ou de combinaisons amphétamine/barbiturique pour traiter les dépressions légères. Soutenues par la médecine générale et le marketing pharmaceutique, les amphétamines deviennent, dans les années 1950, des traitements de première ligne et la prescription médicale la plus courante pour la détresse émotionnelle et les troubles psychosomatiques. ⁽⁹⁷⁾

Les ventes annuelles de comprimés d'amphétamines (sulfate de Benzédrine et Dexedrine) par la firme SKF doublent, passant de 2,9 millions de dollars en 1946 à 5,7 millions de dollars en 1947. En 1953, la consommation annuelle moyenne d'amphétamines aux États-Unis est de 20 doses (de 10 mg) par habitant. Dix ans plus tard, la consommation est de 50 doses par habitant et par an ⁽⁵³⁾. Jusque dans les années 60, la préférence des médecins de famille pour les amphétamines provoque une certaine consternation chez les psychiatres. En effet les amphétamines restaient supérieures en termes de résultats, d'efficacité et d'observance que les nouveaux antidépresseurs disponibles (tricyclique, ...). Suite à quelques expériences, de nombreux médecins généralistes reviendront aux anciennes combinaisons « secours » d'amphétamines/barbituriques.

L'expiration du brevet de Smith, Kline & French sur la molécule de benzédrine ne fera qu'élargir l'exploitation commerciale de la molécule. Les firmes Squibb, Eli Lilly, Merrell développeront chacune des spécialités à base d'amphétamines en innovant celle – ci afin d'en faire d'autres usages et intérêts médicaux. L'existence d'une concurrence entre les entreprises pharmaceutiques ne fera que contribuer à l'augmentation de la consommation d'amphétamines. ⁽⁹⁸⁾

1.3) Nouvelles spécialités amphétaminiques psychostimulantes mises sur le marché (1945 – 1960)

❖ La DEXEDRINE® (Sulfate de dextroamphétamine)

Peu après la guerre, une préparation encore plus puissante que la Benzédrine fait succès : la **DEXEDRINE**®. À la différence de l'amphétamine lévogyre, elle possède une forte activité psychostimulante. Elle sera destinée à :

- À améliorer l'humeur, comme anxiolytique et antidépresseur.
- À supprimer l'appétit comme anorexigène contre l'obésité.

En 1953, la Dexedrine, sous forme de capsule à libération prolongée, est mise sur le marché sous le nom de **SPANSULE**®. Celle – ci sera utilisée après la guerre, pour aider à lutter contre la prise de poids, ou comme anti – déprimeur.

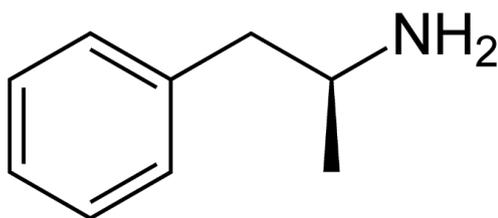


Figure 47 : Sulfate de Dextroamphétamine (DEXEDRINE SPANSULE® 15 mg)

❖ DEXAMYL® ou DRINAMYL® (Amphétamine + Barbiturique)

Au cours des années 1950, le laboratoire Smith Kline et French de Philadelphie commercialise une nouvelle spécialité pharmaceutique appelée **DEXAMYL** OU **DRINAMYL** (au Royaume – Uni). Elle se compose d'un mélange de *Dextroamphétamine* (DEXEDRINE) vue précédemment et d'*Amobarbital sodique* ou *Amylbarbitone* (AMYTAL), un barbiturique sédatif. ⁽⁵³⁾

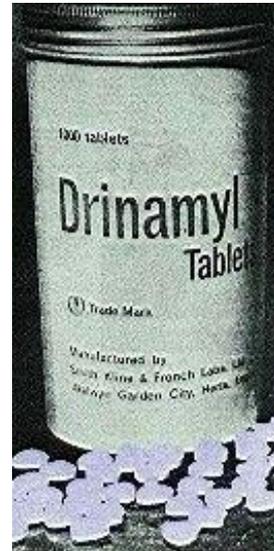
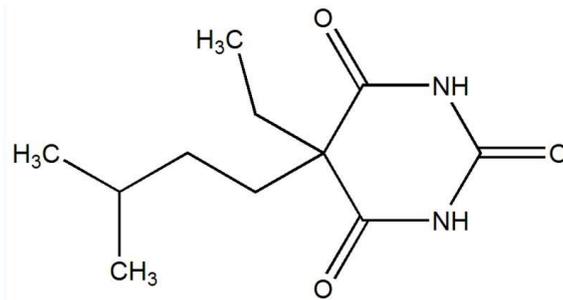


Figure 48 : Molécule d'Amobarbital sodique (AMYTAL®) et spécialité DRINAMYL® en comprimé

Destiné à surmonter l'agitation désagréable que de nombreux utilisateurs ont connue avec les amphétamines et à apaiser l'anxiété sans somnolence, **DEXAMYL®** a été commercialisé avec grand succès pour une élévation de l'humeur dans les états dépressifs légers en médecine générale et également comme remède de perte de poids. ⁽⁹⁹⁾

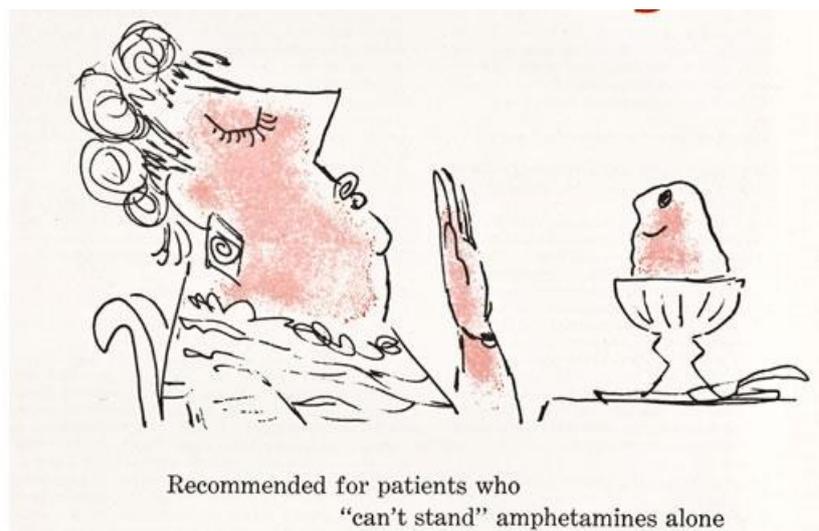


Figure 49 : « *Recommandé pour les patients qui* » ne peuvent pas supporter « *les amphétamine seules.* »
L'annonce ci-dessus date de 1963. Collège des médecins de Philadelphie

Le barbiturique (*Amobarbital sodique*) avait été ajouté pour neutraliser les effets secondaires potentiels de la dextroamphétamine. Des entreprises concurrentes, comme Abbot's Desbutal et Robins's Ambar, ont eux aussi répondu avec leurs propres combinaisons amphétamines/barbituriques (méthamphétamine /pentobarbital ou phénobarbital).⁽⁵³⁾

Une étude dans la région de Newcastle (en Grande – Bretagne) en 1960 révèle que le Drinamyl® est le produit amphétaminique le plus couramment prescrit. Environ un tiers des prescriptions concernaient une perte de poids, un tiers, des troubles psychiatriques (dépression, anxiété) et un tiers, des plaintes de fatigue ou des douleurs non spécifiques. Ceci concernait principalement le groupe des 35 - 45 ans avec 85 % des femmes⁽¹⁰⁰⁾. Les comprimés bleus triangulaires de Dexamyl consommés par des ménagères fatiguées et abusés par des jeunes, étaient surnommés « *cœurs violets* ».

Au début des années 1970, le Dexamyl sous forme de capsules contenant des perles blanches et vertes, est commercialisé sous le nom de SPANSULE®. Elles deviennent populaires comme une drogue de rue sous le nom « *d'arbres de Noël* » en référence à leur apparence.

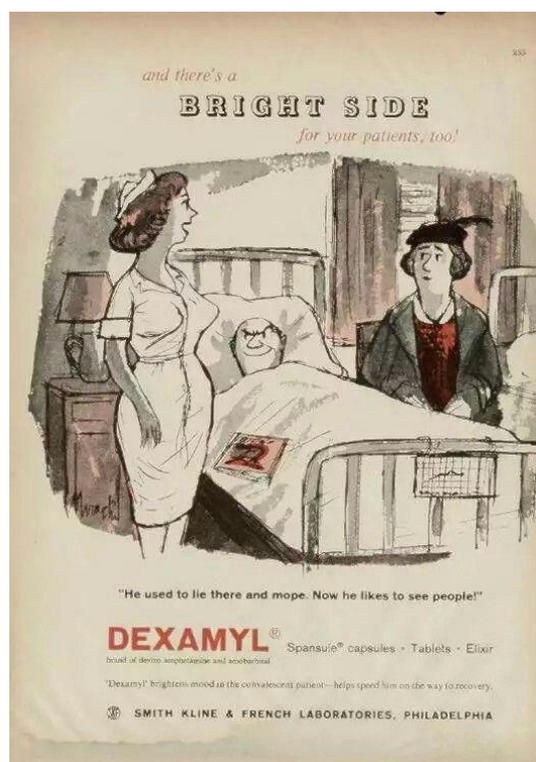


Figure 50 : Publicités pour les vertus « amélioratrices de l’humeur dans les états dépressifs légers » du DEXAMYL®

Dexamyl a été arrêté en 1982 par SKF au profit des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et des antidépresseurs tricycliques qui ont été récemment développés. Ceux – ci ont permis de supprimer le potentiel de dépendance élevé et l’abus que possédait le Dexamyl.

1.4) Articles faisant l'éloge de l'usage des amphétamines

Dans les années 1930, les amphétamines sont des substances dont les effets addictifs n'inquiètent pas encore. Psychologues, médecins et philosophes, intrigués par les effets que semble procurer la substance, lui consacrent des travaux, des articles, des commentaires, des analyses. Les amphétamines, peut-on lire dans ces articles, procurent une sensation de bien-être (*feeling of well-being*). « Les performances physiques sont améliorées. L'utilisateur se sent plus éveillé et tonique. L'humeur est également stimulée, les initiatives sont rendues plus joyeuses. La personne s'engage dans l'action avec détermination et énergie et ses hésitations, scrupules, ou faiblesses sont suspendus». ⁽³⁾

Des récits seront également écrits par des utilisateurs pour décrire l'effet des amphétamines. On retrouve souvent l'idée de stimulation, mais aussi d'euphorie. Euphorie vient du mot latin *euphoria* qui signifie « bien » (*eu*), « se porter » (*phoria*). Être bien, être fort, être efficace, toutes ces notions sont contenues dans l'idée d'euphorie et de stimulation ⁽¹⁰¹⁾. Certains utilisateurs affirment qu'elle augmente la confiance en soi et donne un sentiment de puissance qui parvient même à faire oublier à l'Homme son sens de la réalité et de la mesure. Rapidité, intensité et supériorité sont trois mots qui déclinent la notion d'euphorie. Souvent, sous amphétamines, ils décriront que leur désir de travailler est augmenté, ce qui leur donne le sentiment qu'il est plus facile de commencer une nouvelle tâche. Bonne humeur, loquacité, excitation, euphorie, confiance en soi seront ressentis. ⁽³⁾

Témoignage d'un utilisateur de la substance : « *Un sentiment général de bien-être s'est emparé de moi, je me sentais capable de réaliser n'importe quelle tâche. Et je me sentais confiant en mes capacités. J'ai commencé à ressentir un profond sentiment de force, de contrôle de moi-même, de confiance, et même de pouvoir. Je ressentais les mêmes émotions que lorsque je joue du piano dans mes meilleurs moments. Un sentiment d'euphorie et de satisfaction, qui n'est pas sans rappeler les sentiments qui accompagnent la satisfaction sexuelle. Tous les sentiments d'inadéquation et de dépression que j'éprouve généralement, paraissaient supprimés et même assez ridicules.* » ⁽³⁾

1.5) Crise épidémique, consommation et chiffres (1960 – 1970)

Dans années 1960, de grandes quantités d'amphétamines sont distribuées directement aux patients par des médecins traitants ou médecins diététiciens. Par exemple, un médecin traitant a payé 71 \$ pour 100 000 comprimés contenant des amphétamines et les a vendus 12 000 \$ ⁽¹⁰²⁾. Selon une estimation, le nombre de comprimés d'amphétamine consommés annuellement par ce biais était de 2 milliards.

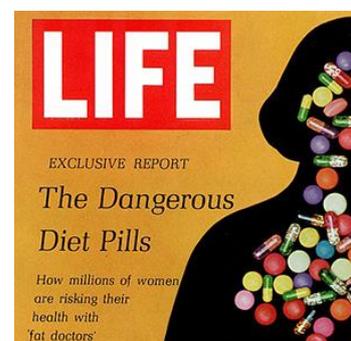


Figure 51 : Life Magazine January 26, 1968 : *The Dangerous Diet Pills*

PRODUCTION

En 1962, la FDA estimait que huit milliards de pilules d'amphétamine étaient produites chaque année en Amérique. Les pilules étaient impossibles à retracer, mais une épidémie de prescription excessive semblait évidente. Jusqu'à la moitié ont été «détournées» des usages médicaux. Comme l'a révélé la télévision CBS en 1964, n'importe qui pouvait acheter des millions de comprimés directement auprès des fabricants par la poste ⁽⁵³⁾. Cela a suscité de nouvelles inquiétudes concernant l'abus de drogues. On verra plus loin que l'un des quartiers de San Francisco deviendra la capitale mondiale des amphétamines, responsable de crimes et de délits parallèlement à cette consommation qui ne fait que croître.

CONSOMMATION

En 1960, la FDA estime qu'entre 80 000 et 100 000 kg de sels d'amphétamine produits, ont été consommés sur une population totale d'environ 200 millions, soit jusqu'à 50 doses de 10 mg par personne et par an ⁽⁵³⁾ (contre 20 doses de 10 mg / personne en 1950).

À la fin des années 1970, une enquête nationale a exploré à la fois l'usage médical et non médical des amphétamines. Elle a révélé que 6,5% des 13,8 millions d'habitants âgés de plus de 14 ans, avaient consommé des amphétamines au cours des 6 derniers mois. ⁽¹⁰³⁾

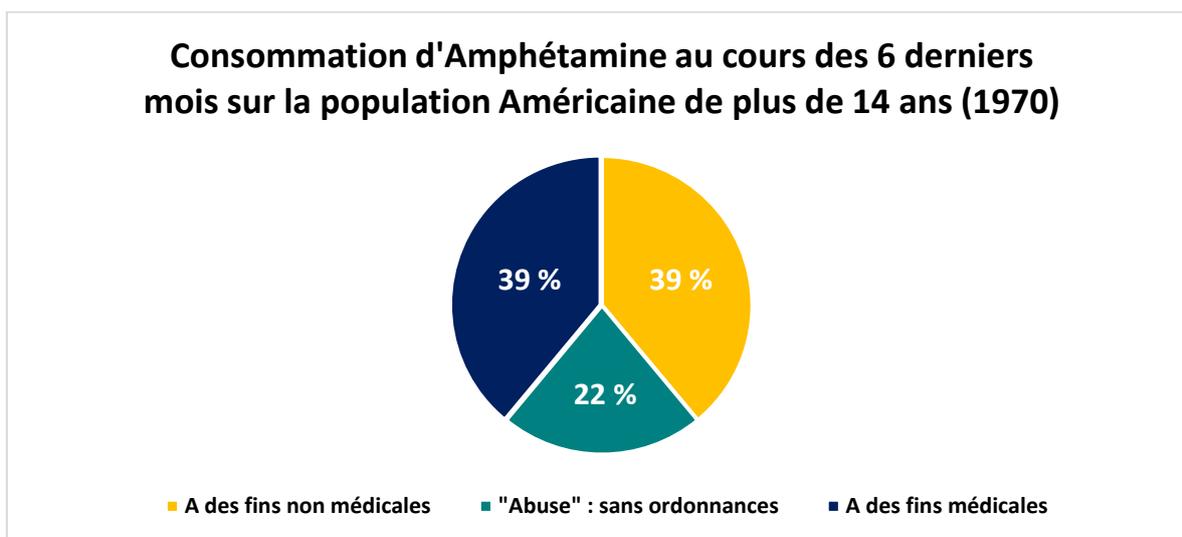


Figure 52 : Consommation d'amphétamines au cours des 6 derniers mois sur la population américaine de plus de 14 ans (1970)

Si l'on ne compte que ceux qui ont consommé des amphétamines orales fabriquées par des firmes pharmaceutiques au cours des 6 derniers mois, 39% les ont parfois utilisées à des fins non médicales et 22% en ont « abusé » et les ont obtenues sans ordonnance par des réseaux. ⁽⁵³⁾

Ainsi, on remarque que sur la population américaine de 1970, il y a autant de personnes qui consomment des amphétamines dans un but thérapeutique que de personnes qui en consomment à des fins non médicales (recherche d'effets euphorisant, stimulant ou encore anorexigène).

La production ne cessera d'augmenter jusqu'en 1970 et ce n'est qu'en 1971 que de nouvelles lois imposées par le gouvernement entraîneront une diminution des consommations (*Cf Partie IV*).

2) Amphétamines anorexigènes : « pilule coupe – faim »

2.1) L'obésité

Le surpoids et l'obésité de l'adulte sont dus à un excès de masse grasse corporelle correspondant à l'ensemble de la graisse du corps (tissu adipeux). On l'oppose à la masse maigre qui correspond au poids des muscles, des organes et des viscères.

Le surpoids et l'obésité sont définis à partir de l'Indice de Masse Corporelle (ou IMC). L'IMC se calcule en divisant le poids par la taille au carré d'une personne. C'est un outil de mesure simple, utilisé couramment pour estimer la corpulence d'une personne. ⁽¹⁰⁴⁾

- **Le surpoids** est défini par un IMC compris entre 25,0 et 29,9 kg/m²
- **L'obésité** est définie par un IMC égal ou supérieur à 30,0 kg/m²
- **L'obésité morbide** est définie par un IMC supérieur à 35 kg/m²

❖ Causes

Les principales causes de l'obésité sont dues à l'évolution profonde des rythmes de vie, à l'alimentation et à la réduction importante de l'activité physique.

Les facteurs qui contribuent au surpoids et à l'obésité sont complexes et multiples :

- La prise de poids résulte d'un déséquilibre entre apports caloriques (alimentation déséquilibrée grasse, sucrée, pauvre en fibre) et dépenses énergétiques (inactivité physique, sédentarité).
- L'arrêt de tabac.
- La consommation excessive d'alcool.
- La période de ménopause ou la grossesse.
- Des facteurs psychologiques : trouble du comportement alimentaire (boulimie, grignotage, consommation compulsive), troubles anxieux ou dépressifs.
- Un contexte génétique, maladies favorisant la prise de poids (hypothyroïdie) ou prise de certains médicaments (antidépresseurs, antiépileptique).

❖ Risques et conséquences sur la santé

L'obésité seule est un facteur aggravant des maladies cardiovasculaires telles que : l'hypertension artérielle (HTA), la maladie coronarienne ou angine de poitrine, l'infarctus du myocarde (IDM), l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'artérite des membres inférieurs.

Les personnes en surpoids présentent également le risque de développer certaines maladies telles qu'un diabète de type 2, l'apnée du sommeil, l'arthrose et même certains cancers (seins, colorectaux, pancréas...)

❖ Régulation physiologique de la prise alimentaire

L'appétit et la prise alimentaire sont régulés à deux niveaux principaux : à la fois périphérique (au niveau de l'intestin) mais également central (au niveau de l'hypothalamus).⁽¹⁰⁵⁾

- Au niveau périphérique : les mécanismes de la faim et de la satiété sont régulés par de nombreux peptides orexigènes (ex ghréline) et anorexigènes (ex la leptine).
- Au niveau central : les mécanismes de la faim et de la satiété font intervenir des populations de neurones orexigènes (NPY, ARGP) et anorexigènes (α – MSH et CART).

Tableau 13 : Principaux signaux, centraux et périphériques, impliqués dans la régulation de la prise alimentaire ⁽¹⁰⁶⁾

	Molécules orexigènes	Molécules anorexigènes
Signaux PÉRIPHÉRIQUE	Ghréline Progesterone	Leptine Insuline Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) Peptide YY3-36 (PYY3-36) Oxyntomoduline Cholécystokinine (CCK) Entérostatine N-acyl phosphoéthanolamine (NAPE) Apeline
Signaux CENTRAUX	Neuropeptide Y (NPY) Agouti – gene Related Protein (AgRP) Hormone concentratrice de la mélanine (MCH) Galanine Noradrénaline Orexines A et B Opioides Endocannabinoïdes β -endorphine Nesfatine-1	Hormone stimulante de l'alpha-mélanocyte (α - MSH) Cocain and Amphetamine Related Transcript (CART) Urocortine Facteur libérateur de la corticotropine (CRF) Hormone libératrice de la thyrotropine (TRH) Neurotensine Sérotonine

Parmi les monoamines qui interviennent dans la régulation de l'apport alimentaire, l'un des neurotransmetteurs principaux est la **sérotonine (5- HT)**.

La sérotonine est présente dans l'hypothalamus médian et le noyau Paraventriculaire (PVN). La stimulation des récepteurs 5 – Hydroxytryptane (5 – HT1 et 5-HT2) par la sérotonine induit une anorexie. Ainsi :

- Dans le Noyau Paraventriculaire (PVN), la sérotonine stimule les **récepteurs 5-HT2a** et provoque un effet anorexigène.
- Dans le noyau arqué (ARC), la sérotonine stimule les **récepteurs 5-HT2c** associés aux neurones POMC/CART et induira une anorexie.

Ainsi les molécules agonistes et stimulantes des récepteurs sérotoninergiques seront anorexigènes. A l'inverse, celles qui diminuent et inhibent la libération de sérotonine, seront orexigènes.

2.2) Place des amphétamines anorexigènes dans la prise en charge des patients obèses

Le traitement du surpoids et de l'obésité de l'adulte repose sur plusieurs axes. Le premier consiste à changer ses comportements alimentaires, quitter ses habitudes sédentaires, à augmenter son activité physique quotidienne et avoir un suivi psychologique et nutritionnel. ⁽¹⁰⁴⁾

En plus des mesures hygiéno-diététiques, certains médicaments sont utilisés pour lutter contre l'obésité. Il existe plusieurs types de médicaments anti-obésité ayant des mécanismes d'actions différents.

Ces médicaments peuvent agir :

- Soit en augmentant le sentiment de satiété avec diminution des prises alimentaires appelés médicaments anorexigènes ou « coupe – faim » dont les **amphétamines anorexigènes** ayant une action sur les monoamines du système nerveux central. ⁽¹⁸⁾
- Soit en diminuant l'absorption des graisses par inhibition des lipases gastro – intestinales. (Orlistat XENICAL[®]) (Liste I)
- Soit en augmentant les dépenses énergétiques.

Parallèlement à la croissance de l'utilisation d'amphétamines dans les indications médicales abordées dans la deuxième partie (telles que la Dépression, le TDAH, la narcolepsie), leur consommation a explosé pendant les années de guerre pour la perte de poids bien que cet usage médical n'ait pas été approuvé par l'AMA (American Medical Association). ⁽⁵³⁾

En 1947, l'AMA approuve que l'amphétamine peut être indiquée pour la perte de poids. Pendant longtemps, les médecins français, belges et américains prescrivent ces amphétamines anorexigènes surtout chez les femmes qui désirent perdre du poids. C'est le cas notamment des ménagères au foyer qui par la prise d'amphétamines anorexigènes, ressentent à la fois moins la fatigue et perdent du poids sans faire de régime. Afin d'accroître leur efficacité, certains médecins les ajoutent même à des diurétiques et à des extraits thyroïdiens connus sous le nom de « Triade assassine ». Les ventes atteignent plus de 7,3 millions de dollars en 1949. ⁽¹⁰⁷⁾

À partir des années 1950, l'obésité devient un problème de santé publique notamment aux Etats-Unis. Les considérations esthétiques et culturelles sur la minceur parviennent sur le devant de la scène publique, naissent l'idée et l'ambition de mettre au point des substances qui conserveraient le pouvoir anorexigène de l'amphétamine (effet « coupe – faim ») tout en se débarrassant de ses graves effets secondaires. L'objectif des travaux est de parvenir à dissocier les propriétés anorexigènes des amphétamines de leurs effets stimulants potentiellement dangereux. ⁽¹⁰⁸⁾

2.3) Les amphétamines et dérivés anorexigènes commercialisés

Dès le début avec la Benzédrine ...

La Benzédrine, qui était vendue sous formes d'inhalateurs ou pilules pour les pathologies rhino-pharyngées dans les années 1930, devient connue par les ménagères au foyer qui souhaitent perdre du poids.

Et bien d'autres spécialités coupe – faim disponibles en pharmacie dès 1940 ...

Beaucoup de spécialités amphétaminiques de type anorexigène seront commercialisées pour diminuer l'obésité morbide aux États – Unis entre 1940 et 1970. Employées par voie orale sous forme de comprimés ou gélules appelées « coupe – faim », elles vont très vite, être abusées notamment par certaines femmes qui souhaitent perdre du poids et maigrir davantage.

Des affiches en feront même de la publicité...

« Reste en forme et Mincis !

Quelques grammes de sulfate d'amphétamine pris quotidiennement vous permet de maigrir pendant que vous faites le ménage à la maison. Cette poudre magique fait plus que disperser la graisse non désirée. Elle purifie et enrichit le sang. Elle tonifie tout le système et vous fait vous sentir mieux dans tous les sens en santé. Elle vous donne même l'énergie pour continuer à travailler toute la nuit. Alors commencez dès aujourd'hui à prendre des amphétamines et vous verrez, vous vous sentirez mieux en cette année 1940.

Prenez des Amphétamines ! »



Figure 53 : Publicité des années 1950



Figure 55 : Publicité pour les vertus anorexigènes de l'Obedrin – LA ®



Figure 54 : Publicité de l'Appetrol-S.R. ® « pour aider à réduire et contrôler son poids »

On distingue deux familles différentes **d'amphétamines anorexigènes** classées en fonction de leur mécanisme d'action sur les neurotransmetteurs :

- **Les Anorexigènes amphétaminiques** : agissant plus ou moins sur les voies dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique essentiellement par inhibition de leur recapture.
- **Les Anorexigènes sérotoninergiques** : agissant sur les voies sérotoninergiques exclusivement par action agoniste des récepteurs sérotoninergiques.

Tableau 14 : Anorexigènes Amphétaminiques et Sérotoninergiques

Anorexigènes Amphétaminiques	Anorexigènes Sérotoninergiques
<ul style="list-style-type: none"> • Sibutramine (SIBUTRAL[®]) • Chlorhydrate de méthamphétamine (METHEDRINE[®] NORODIN[®], DESOXYN[®]) • Sels mixtes d'amphétamine (L'OBETROL[®]) • Amfépramone (ANOREX[®], PREFAMONE[®]) • Clobenzorex (DININTEL[®]) • Fenproporex (FENPROPOREX[®]) • Méfénorex (INCITAL[®]) • Phentermine (LINYL[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenfluramine (PONDERAL[®]) • Dexfenfluramine (ISOMERIDE[®] REDUX[®]) • Benfluorex (MEDIATOR[®])

Ces amphétamines anorexigènes ont toutes disparu de l'arsenal thérapeutique français. De nos jours, il n'existe plus de médicament « coupe – faim » en France en dehors de l'Orlistat XENICAL[®]. Parmi celles – ci, toutes n'ont pas eu une longue carrière. On ne développera que quelques – unes d'entre elles.

a) Anorexigènes amphétaminiques

❖ La Sibutramine (SIBUTRAL[®])

La Sibutramine a été mise sur le marché sous le nom de MERIDIA[®] aux États-Unis en 1997, sous le nom de REDUCTIL[®] en Europe en 1999 et sous le nom de SIBUTRAL[®] en France en 2001. Elle sera prescrite comme traitement contre l'obésité nutritionnelle et parfois en cas de diabète de type 2 ou de dyslipidémie. ⁽¹⁰⁹⁾

Tableau 15 : Indications et caractéristiques du SIBUTRAL ®

SIBUTRAL ® 10 mg, 15 mg Gélule	
INDICATIONS	<p>Traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients présentant une obésité nutritionnelle avec un IMC ≥ 30 kg/m² - Chez les patients présentant un excès pondéral nutritionnel et un IMC ≥ 27 kg/m² et en présence d'autres facteurs de risques liés à l'obésité (diabète, dyslipidémie)
DATE AMM	2001 (France)
STRUCTURE	<p><i>Molécule de Sibutramine</i></p>
CARACTÉRISTIQUES PHYSICO – CHIMIQUES	<p>Nom propre : Sibutramine Non chimique : 1- [1- (4-Chlorophényl) cyclobutyl] -N, N, 3 - triméthyl-1-butana mine Formule moléculaire : C₁₇H₂₆ClN</p>

La sibutramine agit essentiellement par l'intermédiaire de ses métabolites actifs, qui inhibent de manière significative, la recapture de la noradrénaline (73%) et de la sérotonine (54%) mais il n'y a aucune inhibition significative sur la recapture de la dopamine (16%). La sibutramine et ses métabolites n'entraînent pas de libération de mono-amine, ni d'inhibition de la mono-amine-oxydase. ⁽¹¹⁰⁾

Depuis la commercialisation, une soixantaine de signalements d'effets indésirables impliquant ce médicament ont été rapportés à l'ANSM par les centres régionaux de pharmacovigilance. Ses effets indésirables étaient nombreux : insomnie, constipation, sécheresse buccale, sudation, céphalées, tachycardie, palpitations, hypertension artérielle avec risque d'accidents cardiaques chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires. ⁽¹¹¹⁾



Figure 56 : Flacon de Sibutramine 15 mg (gel)

En France, la prescription et la délivrance de préparations magistrales contenant de la sibutramine ont été interdites en juillet 2007 (par décision du directeur général de l'ANSM). Dans l'attente de la décision de la Commission Européenne, l'ANSM recommande aux prescripteurs de ne plus engager ou renouveler de traitement par sibutramine. Les patients traités par SIBUTRAL® sont invités à consulter sans urgence leur médecin afin de réévaluer la prise en charge de leur obésité ou de leur surpoids. En 2009, le nombre de patients traités par SIBUTRAL® est estimé à environ 5500. En 2010, en raison du « risque de complications cardiovasculaires et d'efficacité modeste », l'Agence Européenne du médicament recommande la suspension de l'AMM de cette molécule. ⁽¹¹²⁾

❖ L'OBETROL®

Le 19 janvier 1960, une formulation à base de sels mixtes d'amphétamine est approuvée aux États – Unis par la FDA. Ce nouveau médicament fabriqué par la société pharmaceutique *Obetrol Pharmaceuticals* est indiqué pour le traitement de l'obésité exogène et sera commercialisé sous le nom de OBETROL®. Cette nouvelle spécialité connue aussi sous le nom de « pilule amaigrissante » devient populaire en Amérique. ⁽¹¹³⁾

COMPOSITION DE L'OBETROL (par Cp de 10 mg) :

- 2,5 mg de saccharate de méthamphétamine
- 2,5 mg de chlorhydrate de méthamphétamine
- 2,5 mg de sulfate d' amphétamine racémique
- 2,5 mg de sulfate de dextroamphétamine

L'Obetrol existait également en 20 mg et contenait deux fois la quantité de ses ingrédients, dans les mêmes proportions. Les comprimés de 10 mg étaient bleus et ceux de 20 mg étaient oranges.



Figure 57 : Publicité de L'OBETROL® pour le contrôle du poids

ABUS, DÉRIVES ET RETRAITS

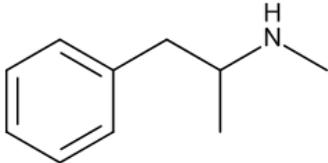
La disponibilité immédiate des médicaments à base de méthamphétamine dans les années 1960 a conduit à leur utilisation et à leur abus en tant qu'anorexigène mais aussi pour un usage récréatif (recherche de sensations fortes, euphorie, ...).

L'OBETROL® a été retiré du marché en 1973 dans le cadre de la Drug Efficacy Study Implementation (DESI) qui est un programme de mise en œuvre de l'étude d'efficacité des médicaments de la FDA. ⁽¹¹⁴⁾

L'Obetrol® sera reformulé plus tard pour exclure la méthamphétamine. Cette nouvelle formule continuera à être vendue sous le nom d'Adderall® et sera indiquée pour le traitement des troubles du déficit de l'attention/hyperactivité (Cf Partie II.B.3).

❖ Le Chlorhydrate de méthamphétamine (METHEDRINE®)

Tableau 16 : Indications et caractéristiques de la METHEDRINE®

METHEDRINE®, DESOXYN®, NORODIN® 5 mg Cp (50/50 L et D)	
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de l'obésité • Traitement du TDAH
STRUCTURE	<p>Chlorhydrate de Méthamphétamine</p>  <p>HCl</p>
CARACTÉRISTIQUES PHYSICO – CHIMIQUES	<p>Nom propre : Dextro amphétamine Non chimique : (2S) -N-Méthyl-1-phényl-2 propanamine, chlorhydrate (1: 1) Formule moléculaire : C₁₀H₁₆ClN</p>

Le chlorhydrate de méthamphétamine (*alpha-diméthyl-phénylétylamine*) avait été découvert en 1893 par Nagai Nagayoshi. De la même façon que l'amphétamine, la méthamphétamine est un mélange racémique à part égale de deux énantiomères : La Lévo – méthamphétamine et la Dextro – méthamphétamine.

Dans les années 1940, aux États-Unis, le chlorhydrate de méthamphétamine racémique est commercialisé sous le nom de **MÉTHÉDRINE®** utile « *pour ceux qui mangent trop et qui sont déprimés. La MÉTHÉDRINE® dissipe les envies anormales de nourriture et élève l'humeur.* »

Il sera également vendu sous le nom de **NORODIN®**, **DESOXYN®**, **SYNDROX®** utile « *pour réduire le désir de nourriture et pour contrer le manque d'humeur associé aux rigueurs d'un régime imposé.* »⁽¹¹⁵⁾

Le DESOXYN® est créé en 1942 par des pharmacologues américains non seulement comme traitement du TDAH mais aussi comme pilule amincissante pour les personnes très obèses, traitement contre la narcolepsie et la dépression réfractaire. Il s'agit de la forme pure et légale de la méthamphétamine.



Figure 58 : Publicité de la MÉTHÉDRINE® « pour aider à lutter contre l'obésité et la dépression »

ABUS, DÉRIVES ET RETRAIT

Mais, ayant le même mécanisme d'action que les amphétamines, la méthamphétamine possède un fort pouvoir addictif, responsable de conséquences graves sur la santé (dépendance physique, psychique, neurotoxicité et arrêt cardiorespiratoire).

Bien que le DESOXYN[®] soit la forme purifiée et réglementée de la méthamphétamine, ce médicament a été utilisé de manière abusive par les consommateurs de méthamphétamine cristalline (« *crystal meth* ») produite dans des laboratoires clandestins. Certains adolescents sont même parvenus à se procurer des prescriptions de DESOXYN[®] pour mieux se concentrer, mais beaucoup de médecins sont maintenant conscients de ces risques. Les débordements et abus issus de sa consommation aboutiront à classer la méthamphétamine parmi les substances contrôlées lors de la convention internationale sur les substances psychotropes aux États-Unis de 1971. ⁽¹¹⁶⁾ (Cf Partie IV)

b) Anorexigènes sérotoninergiques ou dérivés fenfluraminiques

Les anorexigènes sérotoninergiques font eux aussi partie de la famille des amphétamines pour leur structure phényléthylamine. Ils ont connu un développement à partir des années 1960 car ces anorexigènes spécifiquement orientés sur les récepteurs sérotoninergiques avaient suscité beaucoup d'espoir. En effet, en raison de leur inactivité sur la noradrénaline et la dopamine, ils étaient censés être dénués des effets indésirables connus des amphétamines.

Tableau 17 : Dérivés fenfluraminiques

SPÉCIALITÉS	DATE AMM (FRANCE)	INDICATIONS
Fenfluramine PONDERAL[®] 20 mg cp (L/D)	AMM : 1965 Retrait : 1997	Traitement de seconde intention adjuvant du régime alimentaire, après échec d'un traitement diététique adapté, chez les patients atteints d'obésité dont l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m ² .
Dexfenfluramine ISOMERIDE[®] 15 mg cp (Isomère D)	AMM : 1985 Retrait : 1997	
Benfluorex MEDIATOR[®] 150 mg cp	AMM : 1976 Retrait : 2009	Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques de type 2 associé à surcharge pondérale

❖ La Fenfluramine (PONDERAL[®])

Nom propre : Fenfluramine

Nom chimique : (RS)-3-trifluorométhyl-N-éthylamphétamine

Formule moléculaire : C₁₂H₁₆F₃N

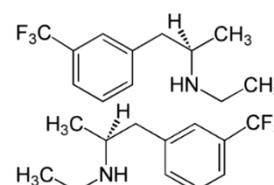


Figure 59 : Mélange racémique de la fenfluramine (L et D)

La Fenfluramine fait partie des substances médicamenteuses aux propriétés anorexigènes. Il s'agit en fait de la molécule d'amphétamine auquel on a ajouté un groupement trifluoré (CF₃). Elle agit comme agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂-C par l'intermédiaire de son métabolite, la norfenfluramine. Par le mécanisme de régulation de l'appétit décrit – ci – dessus et par l'augmentation de la concentration en sérotonine, cette liaison induira un effet anorexigène. ⁽¹¹⁷⁾

La fenfluramine est un mélange racémique de deux énantiomères, la dexfenfluramine et la lévofenfluramine. Elle sera commercialisée sous le nom de PONDERAL[®] et bénéficiera d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en 1965, et aux États-Unis en 1973.

Parfois la fenfluramine était associée à la phentermine, une autre substance anorexigène, connue sous le nom de « Fen – phen ».

❖ La Dexfenfluramine (ISOMERIDE[®])

Nom propre : Dexfenfluramine

Nom chimique : (S)-3-trifluorométhyl-N-éthylamphétamine

Formule moléculaire : C₁₂H₁₆F₃N

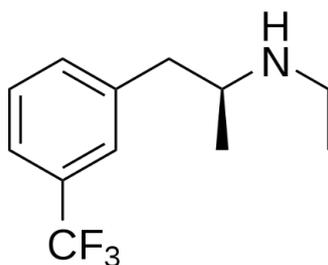


Figure 60 : Dexfenfluramine

La Dexfenfluramine est l'isomère dextrogyre (D-) ou énantiomère (S) de la fenfluramine. De même que la fenfluramine, elle agit directement sur les récepteurs sérotoninergiques du système nerveux central.

Créée par les laboratoires Ardix (devenus les laboratoires Servier), elle obtient son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 30 septembre 1985 sous le nom de marque ISOMÉRIDE[®] avant de l'être aux États-Unis en juin 1996 sous le nom de marque REDUX[®] (en 1989 au Royaume-Uni et en 1993 en Nouvelle-Zélande).

Ce coupe – faim, trois fois plus anorexigène que l'isomère lévogyre, connaît rapidement un grand succès, non seulement chez les vrais obèses, mais aussi chez de nombreuses personnes voulant perdre du poids aussi bien en Europe qu'aux États – Unis. En France, on a estimé que 7 à 10 millions de français ont pris de l'ISOMERIDE[®] entre 1985 et 1997. ⁽¹¹⁸⁾

Retrait de l'AMM des anorexigènes amphétaminiques et sérotoninergiques

Suite à l'apparition d'effets secondaires graves, telles que des valvulopathies cardiaques, de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une enquête nationale de pharmacovigilance est réalisée. Ces enquêtes menées par les autorités de santé démontrent que la toxicité serait due à la norfenfluramine, un métabolite de la dexfenfluramine et de la fenfluramine. Ce métabolite stimulerait les récepteurs sérotoninergiques (5-HT) présents naturellement dans les tissus valvulaires et induirait l'HTAP et le risque de valvulopathies. ⁽¹¹⁹⁾

Cela conduit l'Agence française du médicament en 1995, à restreindre les indications « aux traitements de seconde intention, après échec diététique adapté, des patients atteints d'obésité ayant un IMC supérieur à 30 en **limitant la durée d'utilisation à 3 mois** ».

Puis, la commercialisation de la fenfluramine (PONDERAL[®]) et de la dexfenfluramine (ISOMÉRIDE[®]) sera suspendue en septembre 1997 par l'Agence Française du Médicament sur le territoire Français.

En 1999, l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) suspend également l'AMM de l'amfépramone (ANOREX[®]), du Clobenzorex (DININTEL[®]), du Fenproporex (FENPROPOREX[®]) et du Méfénorex (INCITAL[®]).

Le 9 mars 2000, la Commission européenne décide du retrait de l'AMM de l'ensemble des médicaments anorexigènes. ⁽¹²⁰⁾

En France, les AMM sont abrogées et retirées le 4 juin 2004 pour les anorexigènes sérotoninergiques et le 3 février 2006 pour les anorexigènes amphétaminiques.

Cependant, aux États – Unis, en raison de l'importance de la forte prévalence de l'obésité, la Food and Drug Administration (FDA) estimait que le rapport bénéfice / risque était favorable et ne remettait pas en question sa toxicité. La fenfluramine n'ayant une AMM que pour le traitement à court terme de l'obésité, le REDUX[®] était le premier médicament autorisé pour le traitement à long terme de l'obésité. Dès son autorisation par la FDA en 1996, 1,5 millions de boîtes de REDUX[®] se seraient vendues en quelques mois avant d'être retiré définitivement du marché en 1999. ⁽¹⁰⁷⁾

❖ Affaire du Benfluorex (MEDIATOR[®]) et son détournement

Le benfluorex, principe actif du MÉDIATOR[®], est une molécule faisant partie de la famille des fenfluramines.

En 1976, le MÉDIATOR[®] est commercialisé en France par les laboratoires Servier. Ce médicament est indiqué chez les personnes en surcharge pondérale atteintes de diabète de type 2 ou les personnes souffrant d'hypercholestérolémie ⁽¹²¹⁾. Mais, le benfluorex, ayant des propriétés hypoglycémiantes et hypocholestérolémiantes, sera détourné



Photo 15 : MÉDIATOR[®] comprimés (150 mg)

de son usage et prescrit hors indications thérapeutiques remboursables, aux patients désirent perdre du poids en guise de coupe faim.

Or son métabolisme donne le même composé toxique que le fenfluramine : la norfenfluramine. En 1997 une enquête de pharmacovigilance sur le benfluorex est lancée en France. Il sera lui aussi, soupçonné de multiplier le risque de valvulopathies cardiaques, d'HTAP et également détourné comme anorexigène. ⁽¹²²⁾

En 2007, Irène Frachon, pneumologue au CHU de Brest lance l'alerte sur les dangers et les effets cardiaques du MEDIATOR[®] (valvulopathies). Le 12 novembre 2009, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du benfluorex et ses génériques est suspendue par l'Afssaps. Le 30 novembre 2009, la vérité éclate dans la presse et l'affaire tourne au scandale sanitaire. Xavier Bertrand, ministre de la Santé de l'époque, souhaite que tous les patients ayant été traités par le MÉDIATOR[®] consultent leur médecin. Le nombre de patients traités entre 1976 et 2009 est estimé à 5 millions, avec une durée moyenne de prise du produit d'environ dix-huit mois. L'Afssaps estime que 500 à 2000 décès sont imputables à la prise de cette spécialité. ⁽¹²¹⁾

Dix ans après la révélation de ce scandale sanitaire, le procès du MEDIATOR[®] s'ouvre le lundi 23 septembre 2019 au Tribunal de Grande Instance de Paris. Les prévenus, à savoir des cadres du laboratoire Servier et de l'Agence du médicament, seront jugés pour tromperie aggravée avec mise en danger de la santé, escroquerie, homicides, blessures involontaires et trafic d'influence. ⁽¹²³⁾

Les laboratoires Servier sont soupçonnés par les juges d'instruction d'avoir dissimulé la réalité pharmacologique du MEDIATOR[®], alors que deux de leurs produits avaient pourtant été retirés du marché en 1997 (PONDERAL[®] et ISOMERIDE[®]).

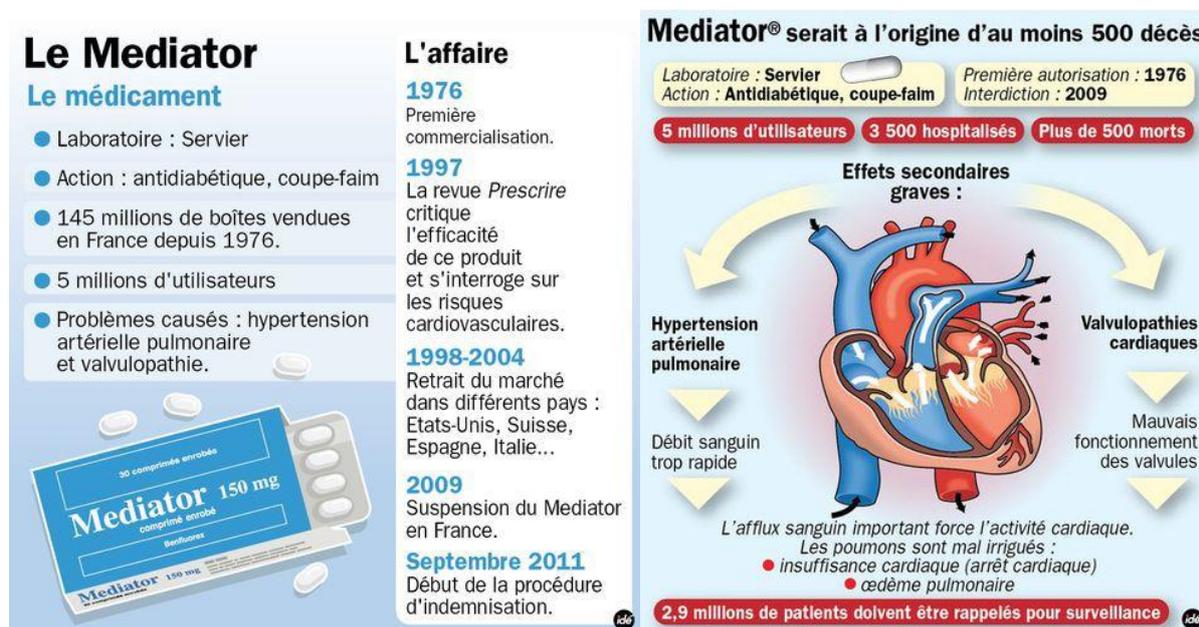


Figure 61 : L'Affaire du MÉDIATOR[®] et sa chronologie

L'ANSM a été créée en 2011 par la loi, en réponse au drame du MEDIATOR[®], dans le cadre d'une continuité juridique avec l'Afssaps. Cette nouvelle structure, qui a donc remplacé l'Afssaps, a pour principal objet de renforcer la sécurité sanitaire afin qu'une telle affaire ne puisse se reproduire.

C. Usages culturels, sportifs et récréatifs

Durant les années 1950 et jusqu'au milieu des années 1960, les amphétamines sont utilisées dans tous les corps de métiers à chaque fois qu'un travail physique ou intellectuel important doit être accompli.

Elles sont particulièrement appréciées pour leurs effets excitants. Certains étudiants, travailleurs de force, enseignants, médecins, militaires, conducteurs de poids lourds, ouvriers, sportifs, autant de catégories socio – professionnelles qui consomment des amphétamines de manière plus ou moins prolongée et régulière.



Figure 62 : TAKE YOUR PILLS : Intelligence sur ordonnance
(Documentaire Netflix de Alison Klayman 16/03/2018)

1) Amphétamines et culture

1.1) L'usage des peintres

C'est aussi l'époque où Andy Warhol, un artiste peintre américain connu pour son style pop – art est lui-même un grand consommateur d'amphétamines.⁽³⁾

Il meurt dans son sommeil d'une attaque cardiaque le 22 février 1987 à New York, probablement victime de ses excès, notamment de prises régulières d'amphétamines anorexigènes pour perdre du poids mais aussi pour réduire le sommeil (OBETROL®).⁽¹²⁴⁾



Photo 16 : Andy Warhol
(1975)

1.2) L'usage des musiciens

Le musicien de jazz, Charlie Parker, retirait de l'inhalateur, les feuilles imbibées de Benzédrine pour les tremper dans son café qu'il absorbait avant ses concerts. Dans une des chansons des Beatles, il est question d'un médecin new yorkais, un certain Docteur Robert, qui prescrit des amphétamines aux rock stars et aux célébrités. ⁽¹²⁵⁾

Il n'est pas rare, à l'époque, d'ajouter quelques feuilles extraites d'un inhalateur de Benzédrine dans son cocktail pour égayer ses soirées. ⁽¹¹⁷⁾

1.3) L'usage des écrivains : La « Beat Generation »

La *Beat Generation* est un mouvement littéraire et artistique né dans les années 1950 aux États-Unis. Jack Kerouac, écrivain et poète américain, est considéré comme l'un des auteurs les plus importants du XXe siècle. Éprouvant de profondes difficultés à trouver sa place dans la société, il donnera naissance au mouvement *beat*.

Jack Kerouac était un utilisateur particulièrement passionné d'amphétamine. Il apprendra à ouvrir l'inhalateur de Benzédrine en vente dans tous les drugstores et à prélever la matière imbibée de principe actif ⁽¹²⁶⁾. Pour lui, cela devenait essentiel à sa créativité. En 1951, il rédige en trois semaines, son roman *On the road*. Prendre des amphétamines, lui permettait d'augmenter son rythme de vie, d'accroître son sentiment d'exister, sa capacité à être, à penser et lui fournissait l'endurance nécessaire pour travailler sur ses romans pendant des heures.

En novembre 1945, Kerouac écrit même à son ami Allen Ginsberg : « *La Benzédrine m'a fait voir beaucoup de choses. Le processus d'intensification de l'attention conduit naturellement à submerger les vieilles notions, et voilà, de nouveaux matériaux surgissent comme de l'eau jaillissant aux confins de la conscience. De l'eau toute neuve !* » ⁽³⁾

Aussi, Allen Ginsberg, poète américain, participe à la fondation de la *Beat Generation* et du mouvement hippie . Il avait une perspective similaire à celle de Kerouac, utilisant la Benzédrine pour explorer sa conscience. Les hippies seront plus adeptes des drogues psychédéliques (hallucinogènes) incarnant un style de vie plus rêveur alors que la beat génération, des amphétamines. ⁽¹²⁷⁾

Pour eux, l'amphétamine n'était pas seulement un médicament pour redonner la santé à un malade mais pour améliorer leurs capacités cognitives, intellectuelles et physiques. ⁽²⁶⁾

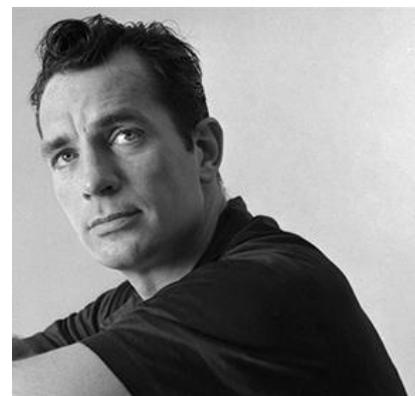


Photo 17 : Jack Kerouac

(Livre *The Voice Is All : The Lonely Victory of Jack*, 13/09/2012)

1.4) L'usage des célébrités

De nombreuses célébrités ont confessé avoir utilisé cette substance à des fins non thérapeutiques comme Charlie Parker, Judy Garland, Britney Spears, Philip Seymour Hoffman ou Bernard – Henri Lévy. C'est le cas aussi d'Elvis Presley qui en fait un usage régulier.

Tout comme le président des États – Unis, John Kennedy, qui pratiquait une automédication à base d'amphétamines. Il recevait des injections régulières contenant environ 15 mg de méthamphétamine, ainsi que des vitamines et des hormones, d'un médecin formé en Allemagne nommé Max Jacobson ou « Dr Feelgood ». ⁽¹²⁸⁾

2) Sport et dopage aux amphétamines

2.1) Le dopage et généralités

Le dopage est une pratique ancienne, qui semble être née en même temps que les premières compétitions sportives.

Se doper, c'est absorber un stimulant ou toute substance modifiant ou exaltant considérablement certaines propriétés avant de se présenter à un examen, une épreuve sportive. (Larousse 2009)

Les débuts du dopage remontent à l'Antiquité où les grecs consommaient des mélanges d'herbes et de champignons pour améliorer leurs performances physiques sportives et mentales. Avec le temps, les progrès de la pharmacologie ont permis la synthèse de nouvelles substances chimiques utilisées par les sportifs pour se surpasser. Au XXe siècle, le dopage s'est généralisé dans certains sports avec notamment l'arrivée de sympathomimétiques (substances stimulantes du système nerveux), d'hormones peptiques, de facteurs de croissance, de corticoïdes, de stéroïdes anabolisants, de narcotiques, de cannabinoïdes, de bêtabloquants... ⁽¹²⁹⁾

L'utilisation des amphétamines par les sportifs débute aux jeux olympiques de 1948. Étant donné que les amphétamines sont en vente libre en France jusqu'en 1955, leur usage à des fins de dopage va augmenter.

2.2) Dans la discipline du cyclisme et de l'athlétisme

Sur le plan physique, l'amphétamine stimule le système nerveux sympathique entraînant l'augmentation de la pression artérielle, l'accélération du rythme cardiaque, la bronchodilatation et l'augmentation de la fréquence respiratoire. Ces effets seront recherchés par de nombreux athlètes ou cyclistes qui souhaitent se surpasser. ⁽¹³⁰⁾

En Europe, à partir des années 1950, le succès de ces stimulants en milieu sportif est tel que les accidents liés à une consommation abusive, deviennent monnaie courante. C'est le cas en 1948 d'Emil Zatopek, un coureur de renommée mondiale qui eut à l'arrivée du 10 000 m des Jeux Olympiques de Londres, un comportement surprenant. Il menace les officiels, jette une chaise en l'air,

tombe, se relève, injurie avant de regagner les vestiaires. Les témoins de la scène se contentent de déclarer : « *Cette fois, il a vraiment pris trop d'amphétamines* ». ⁽¹³¹⁾

Mais si tous les domaines sportifs sont concernés par l'usage des amphétamines comme dopant, c'est surtout dans le cyclisme que ces pratiques vont se systématiser. Lors de la 13^e étape du tour de France entre Marseille et Carpentras, l'été 1967, Tom Simpson décède lors de la montée du mont Ventoux. La fatigue, la chaleur, l'effort, la déshydratation combinés à la prise d'amphétamines vont lui être fatal. La découverte de plusieurs tubes d'amphétamines dans le maillot du coureur et le résultat de l'autopsie ne laisseront guère de doute sur les causes de son décès. ⁽¹³²⁾

Le MAXITON[®] (Dexamphétamine), la METHÉDRINE[®] (Chlorhydrate de méthamphétamine), L'ADERRALL[®] (Sels mixtes d'amphétamine) ou bien la famille des pipéridines (le Lidépran, le Mératran et la Ritaline), autant de spécialités amphétaminiques qui jouiront d'une grande popularité dans le milieu du cyclisme à des fins de dopage.

a) PIPERIDINES (Lidépran[®], Mératran[®], Ritaline[®]) dans la pratique sportive

La pipéridine a été signalée pour la première fois en 1850 par le chimiste écossais Thomas Anderson et de nouveau, indépendamment, en 1852 par le chimiste français Auguste Cahours, qui l'a nommée. Les deux hommes ont obtenu de la pipéridine en faisant réagir la pipérine avec de l'acide nitrique.

Le nom pipéridine vient du nom *Piper*, signifiant poivre en latin. La pipéridine est un composé organique de formule moléculaire C₅H₁₁N. Il s'agit d'une amine hétérocyclique constituée d'un cycle à cinq atomes de carbones contenant un pont amine. Cette structure représentative de la pipéridine se retrouve dans de nombreux produits pharmaceutiques tels que des stimulants et produits apparentés aux amphétamines (Métylphénidate, Pipradol), ISRS, vasodilatateurs (Minoxidil), antipsychotiques (Halopéridol, Rispéridone), opioïdes (Fentanyl, Lopéramide).

Parmi les produits psychostimulants apparentés aux amphétamines de structure pipéridinique, trois spécialités pharmaceutiques consommées par les cyclistes vont connaître l'heure de gloire de 1966 à 1974. ⁽¹³³⁾

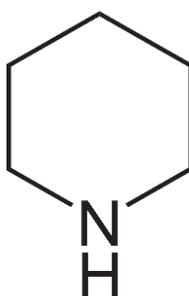
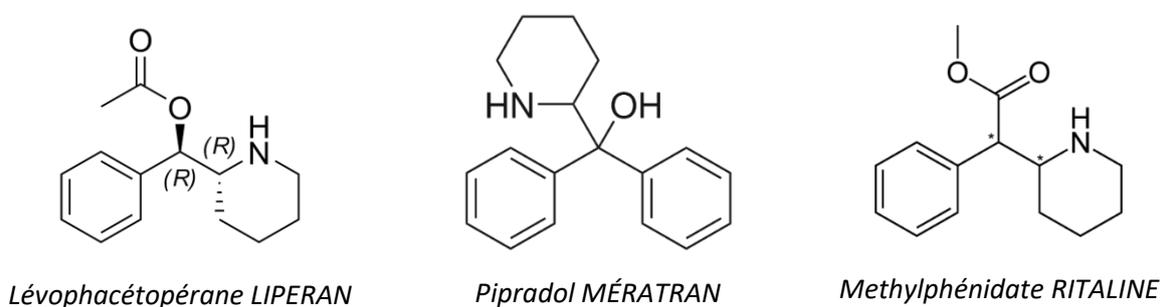


Figure 63 : Molécule de la pipéridine

Tableau 18 : Amphétamines de structure pipéridinique commercialisées et retirées du marché ⁽¹³⁴⁾

NOM COMMERCIAL	DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (DCI)	MISE SUR LE MARCHÉ	RETRAIT DU MARCHÉ
LIDÉPRAN®	Lévophacétopérane	1960	1976
MÉRATRAN®	Pipradol	1957	1972
RITALINE®	Méthylphénidate	1995	Toujours disponible en 2021

Figure 64 : Molécules constituant le LIPÉРАН®, MÉRATRAN® et RITALINE®



Aujourd'hui, la Ritaline® est la seule pipéridine commercialisée et prescrite pour une seule indication : l'enfant hyperactif.

Les effets recherchés par les sportifs de haut niveau :

Dans la pratique sportive, chaque spécialité a eu son surnom. « *Mémé* » pour le Mératran, « *Lili* » pour le Lidépran, « *Riri* » pour la Ritaline. Le peloton appréciait particulièrement le fait que les contrôles antidopages étaient incapables de repérer ces substances.

Les sportifs de haut niveau recherchent une amélioration de leurs performances physiques et psychologiques :

- Lutter contre la fatigue et la douleur.
- Accroître l'éveil et la vigilance.
- Augmenter sa concentration.
- Vaincre le stress de la compétition.
- Augmenter la force musculaire.
- Plus d'accélération et d'endurance (par augmentation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire).
- Accélérer ses performances athlétiques dans des conditions anaérobies.
- Euphorie, confiance en soi qui conduit à surestimer ses capacités et sous-estimer les obstacles.
- Supprimer la fringale (l'appétit).

L'utilisation à court terme des amphétamines permet aux bodybuilders en pré-concours de résister à des périodes de déficits caloriques extrêmes (800 à 1200 calories par jour) tout en supportant d'épuisantes séances d'entraînement et de maintenir, voire augmenter la productivité dans d'autres aspects de leur vie. Pour le dire plus simplement, l'amphétamine permet aux compétiteurs de souffrir sans souffrance.

b) Lois anti – dopages et réglementation actuelle

1963 : Le Colloque européen d'Uriage-les-Bains donne sa première définition officielle du dopage : « Est considérée comme doping, l'utilisation de substances ou de tous moyens destinés à augmenter artificiellement le rendement, en vue ou à l'occasion de la compétition, et qui peut porter préjudice à l'éthique sportive et à l'intégrité physique et psychique de l'athlète ».

À la suite de cette définition, la plupart des états européens va condamner l'usage de produits dopants par des sportifs, par la mise en place de lois antidopage. (France, Belgique)

1965 – Loi n° 65-412 du 1er juin 1965 : Loi Française qui reconnaît implicitement la liberté fondamentale de la prescription médicale et ne condamnerait que le sportif qui s'est dopé sciemment.

1966 – Décret n° 66-373 du 10 juin 1966 : Il précise quelles sont les substances destinées à accroître artificiellement et passagèrement les possibilités sportives et donc celles qui sont interdites dans le cadre des compétitions sportives : « Substances vénéneuses visées à l'article R.5.149 du Code de Santé Publique, c'est-à-dire toutes les spécialités inscrites aux tableaux A, B et C :

- TABLEAU A : Toxiques
- TABLEAU B : Stupéfiants
- **TABLEAU C : Produits dangereux : Pipéridines (Lidépran[®], Mératran[®], Ritaline[®]) »**

1967 : Les amphétamines et leurs apparentés (pipéridines) viennent de faire l'objet d'un arrêté du ministre des affaires sociales dans le but de renforcer la législation de ces médicaments.

Ils seront désormais inscrits à la section 2 du **TABLEAU B des substances vénéneuses : Stupéfiants**. L'ordonnance doit être faite sur un carnet à souche délivré par le Conseil de l'Ordre et n'est pas renouvelable.

1968 – Liste Comité International Olympique (CIO) : Les pipéridines font partie de la toute première liste des produits interdits, établie par la commission médicale du CIO à l'occasion des Jeux de Grenoble et de Mexico.

Elles appartiennent au groupe 1 : amines sympathomimétiques (ex : amphétamine), éphédrine et substances apparentées (pipéridines).

1974 : Un laboratoire belge met au point un test de dépistage des amphétamines. La vague de contrôles qui suivit stoppa brutalement l'utilisation de ce groupe de substances.

2003 – Listes CIO, UCI (Union Cycliste Internationale) et ministère de la Jeunesse et des Sports (arrêté du 31.07.2003) : Les pipéridines sont interdites par l'ensemble des réglementations internationales et décelables dans les urines par les laboratoires officiels.

2004 – Liste Agence Mondiale Antidopage (AMA) : L'AMA édicte et publie au plan international, la seule liste faisant désormais référence, pour l'ensemble du mouvement sportif.

Les pipéridines appartiennent à la section des « **Stimulants** » (**S1**) et sont interdites uniquement pendant les compétitions. Le LIPÉРАН n'est pas mentionné dans la liste. Quant au MÉRATRAN il n'est plus considéré par l'AMA comme une substance dopante et figure dans le Programme de surveillance 2015.*

2020 – Liste Agence Mondiale Antidopage (AMA) ⁽¹³⁵⁾ : Le Pipradol (Mératran®) est toujours en liste d'attente sur le programme de surveillance et ce depuis 2004. Le méthylphénidate (RITALINE®) ainsi que tous les stimulants de structure amphétaminique sont listés dans la nomenclature du Code mondial antidopage à la **classe S6** des stimulants spécifiés. Son interdiction n'est actée qu'en compétition (**Annexe 3**).

Des contrôles aux États – Unis auront également lieu. La pipéridine figure sur la liste des précurseurs du tableau II de la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes (1988) en raison de son utilisation dans la fabrication clandestine. (*Cf Partie IV*)

**Bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradol et synéphrine : Ces substances figurent dans le Programme de surveillance 2015 et ne sont pas considérées comme des substances interdites.*

2.3) Dans l'Industrie du jeu vidéo : L'e-Sport, une nouvelle discipline sportive

L'e – sport pour *electronic sports* ou *sport électronique*, désigne la pratique sur Internet ou en LAN-party d'un jeu vidéo seul ou en équipe, par le biais d'un ordinateur ou d'une console de jeux vidéo. La pratique du e – sport commence à la fin des années 1980 avec les premiers jeux en réseaux multijoueurs et, à partir des années 1990, sur Internet.

Au cours des années 2000 et 2010, l'e – sport acquiert de plus en plus de notoriété avec des tournois récompensés par des prix. Mais, on constate la présence de dopage chez certains joueurs de jeux vidéo dans le but de résister à la fatigue, s'entraîner plus longtemps et surtout pour améliorer leur concentration pendant les compétitions.

❖ L'ADDERALL[®] dans le e-Sport

L'utilisation d'ADDERALL[®] dans l'industrie du jeu vidéo est de plus en plus préoccupante ces dernières années. De nombreux joueurs ont admis l'utiliser et ont affirmé que des gélules d'ADDERALL[®] étaient régulièrement vendues lors de tournois d'e-sport. ⁽¹³⁶⁾

Les effets recherchés par les joueurs professionnels :

Les joueurs de jeux vidéo recherchent à :

- Accroître leur vigilance.
- Augmenter leur capacité de concentration pour jouer durant des heures.
- Résister à la fatigue.
- Augmenter leur confiance en soi.

Témoignage d'un joueur de compétition d'e – sport: « *J'avais l'esprit et le corps en alerte quand j'en ai pris, c'est comme une décharge.* » « *Pendant le match, j'étais concentré, réactif et hyper vigilant.* » ⁽¹²⁵⁾

Or, l'utilisation d'ADDERALL[®] notamment dans la discipline de l'e – sport, implique généralement des doses beaucoup plus élevées que les doses thérapeutiques pour obtenir les effets recherchés, mais avec un risque beaucoup plus grand d'effets indésirables graves (troubles cardiaques, troubles psychiatriques) et de dépendance, voire d'addiction. (Cf Partie IV)

3) Amphétamines et performances scolaires

Le dopage est une pratique que l'on n'observe pas que dans le domaine du sport. En effet, certains étudiants ont recours à des psychotropes pour améliorer leurs fonctions cognitives.

3.1) ADDERALL[®], RITALINE[®] : « drogues de l'intelligence »

Cela commence en 1936, quand des chercheurs de l'Université du Minnesota avaient donné des pilules de Benzédrine à des étudiants volontaires afin d'évaluer tout effet psychologique. Les participants ont réalisé qu'ils pouvaient les utiliser pour rester éveillés, concentrés et étudier plus longtemps. La société SKF avait envisagé de commercialiser ce médicament à titre « *d'aide ou d'outils* » pour améliorer les études. Mais cela n'a jamais été officiellement réalisé. Cependant, son utilisation hors AMM s'est poursuivie. ⁽²⁶⁾

Le premier article portant sur l'utilisation abusive d'amphétamine par les étudiants comme stimulant, est paru dans le magazine *Time* et *New York Times* en 1937. À l'époque, on parlait de « *pilule énergisante* ». Comme les beatniks, les étudiants utilisent des amphétamines pour améliorer leurs capacités et leurs fonctions cognitives. Mais la société réagit rapidement pour en annuler la publicité.

Cependant, l'utilisation non médicale des amphétamines tels que l'**ADDERALL**® et le **Méthylphénidate (RITALINE**®) dans l'enseignement supérieur a connu une forte popularité à partir des années 1990. Des étudiants américains ont déclaré utiliser ces substances :

- Soit pour un usage festif, à des fins récréatives.
- Soit pour augmenter leurs capacités de raisonnement, de concentration, de mémorisation et améliorer leurs fonctions cognitives sans être diagnostiqués de TDAH.
- Ou bien même, ils revendront leurs médicaments d'Adderall dans un but financier.

Les principaux effets recherchés par les étudiants :

Les étudiants recherchent une augmentation de leurs performances scolaires et intellectuelles :

- Amélioration de la mémoire
- Amélioration de l'attention et de la vigilance
- Motivation augmentée
- Stimulation avec augmentation de l'éveil et lutte contre la fatigue
- Amélioration de la capacité de concentration et de travail.

Figure 65 : Témoignages extraits du documentaire *Take Your Pills : Intelligence sur ordonnance* (2018)

Extrait du Documentaire

« *Take Your Pills : Intelligence sur ordonnance* » (Alison Klayman)⁽¹²⁵⁾

Témoignage d'étudiantes américaines à propos de l'ADDERALL :

« Ces gélules valent de l'or, on n'hésitera pas à vous les voler. Tous les gens que je connais qui s'en font prescrire, en revendent une partie. »

« En arrivant à la fac, tout le monde prenait de l'Adderall. En cours j'ai vu des gens tendrent des comprimés à leur voisins. Les gens en oublient même que c'est illégal. Certaines personnes en vendent sans même réaliser qu'elles font du trafic. »

Témoignage d'une étudiante américaine qui consomme de l'ADDERALL :

« L'Adderall et Instagram, c'est la combinaison gagnante quand on est la fac. On veut être belle, mince, avoir d'excellentes notes, mais aussi avoir une vie sociale et l'Adderall c'est la solution. On prend une gélule à libération immédiate ou prolongée, on s'installe dans une des cabines de travail de la bibliothèque, on lance sa playlist, on met ses écouteurs et c'est parti ! »

Interview d'un professeur de psychologie américain :

« L'Adderall ne rend pas plus intelligent c'est faux. Mais permet de rester éveillé, et concentré plus longtemps. Mais d'un point de vue cognitif ça n'apporte rien. » (Dr. Carl Hart.)

3.2) La RITALINE[®] : « pilule de l'obéissance »

À l'origine, le remède ne devait concerner que les enfants « hyperactifs », une pathologie relativement rare. Mais depuis plusieurs années, on a constaté que le TDAH était « sur prescrit ». En effet la croissance des prescriptions fait remarquer que les pédopsychiatres ont recours facilement à la Ritaline dès qu'un enfant présente des troubles de l'attention et des agitations. Il a été constaté que des prescriptions de stimulants aux écoliers et aux étudiants avaient lieu même sans diagnostic de TDAH, sur la demande même des parents.

La multiplication des cas de diagnostics de TDAH et de traitements par stimulants du système nerveux central a commencé en Amérique du Nord il y a une vingtaine d'années, avant de s'étendre à de nombreux pays et régions. Comme en témoignent les statistiques nord-américaines, le nombre de prescriptions du Méthylphénidate est en croissance constante d'année en année au Québec. Un article du Journal de Montréal avait indiqué que près de 29 millions de comprimés de médicaments de la famille du Méthylphénidate avaient été prescrits au Québec sur une période de 12 mois. Deux ans plus tard, le 14 juin 2011, un autre article rapportait des statistiques encore plus élevées⁽¹³⁷⁾. Le diagnostic de TDAH est en principe long à poser, et ne devrait l'être qu'à l'issue d'un examen approfondi des paramètres liés à la santé, au développement et à l'apprentissage. Auparavant considéré comme touchant majoritairement les enfants d'âge scolaire, celui – ci vise aujourd'hui un nombre croissant d'enfants d'âge préscolaire, d'étudiants et d'adultes.

Or après avoir inondé le marché américain, la pilule miracle se répand en France. La prescription de Méthylphénidate explose : trente fois plus aujourd'hui qu'en 1996. En 2017, il s'en est vendu 810 000 boîtes, quatre fois plus qu'en 2005. Et, pour certains, le marché n'est pas encore assez inondé : par exemple Le Figaro avait sous-entendu que la RITALINE[®] n'était pas assez prescrite : « Plusieurs centaines de milliers d'enfants ne bénéficient pas du traitement qu'ils devraient avoir »⁽¹³⁸⁾. Une étude réalisée par le service de pharmacologie de Marseille et le CEIP (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Toulouse en partenariat avec l'OMS, a évalué la relation entre le niveau de consommation et les usages détournés de méthylphénidate (abus, dépendance, tolérance, syndrome de sevrage) en Europe entre 1994 et 2010. Dans cette étude, on constate que le niveau d'abus au méthylphénidate en Europe commence à partir de 2005 et que celui de la dépendance à partir de 2009.⁽⁷³⁾

Les enquêtes d'addictovigilance ont rapporté un risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus du MPH et déclarent⁽¹³⁹⁾ :

- Qu'une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. Des épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir.
- Qu'avant de décider de débiter un traitement par méthylphénidate, la présence de facteurs de risque de mésusage, d'usage détourné ou d'abus doit être prise en compte. Ces risques doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement.

Les mesures de prévention mises en place en France semblent toutefois limiter ces phénomènes. Elles n'exemptent pas de poursuivre les enquêtes de suivi afin de pouvoir identifier tout signal qui surviendrait et prendre les mesures nécessaires.

4) Usages à visée divertissante, festive et recherche de nouvelles sensations...

L'amphétamine et la méthamphétamine sont aussi utilisées à des fins récréatives pour leurs propriétés euphorisantes et aphrodisiaques. On verra dans la quatrième partie de cette thèse, que l'un des dérivés de la méthamphétamine appelé MDMA ou ecstasy sera l'une des drogues les plus courantes et consommées lors de *rave – party* où se rassemblent de nombreux jeunes venus écouter de la musique techno et danser ⁽¹⁴⁰⁾. Ces drogues dites entactogènes sont aussi retrouvées dans les boîtes de nuits, les bars, les réunions plus intimes telles que les *acid house parties*. Elles faciliteront les rencontres notamment de certains hommes homosexuels pour accroître leur endurance sexuelle (effet inhibiteur sur l'éjaculation, effet entactogène...). ⁽¹⁴¹⁾



Photo 18 : Drogues dures de la Rave - party

De nombreux termes argotiques pour parler de la méthamphétamine consommée à des fins récréatives varient selon la région et la sous – culture : des plus courant « *speed, meth, crystal, Ice, Shards, Shabu ou shaboo* », « *side, glass, gaf, jib, crank, batu, tweak, piko, rock, tina, fast et cold, pep pills* » mais aussi « *Philopon* » en Asie de l'Est, « *ya ba* » en Thaïlande, « *bato* » aux Philippines, « *le plaisir des anges* » en Ecosse et « *tik* » en Afrique du Sud.

4.1) Différents modes de consommation

Les amphétamines se présentent sous différentes formes selon leur mode de consommation et les effets recherchés ⁽¹⁴²⁾. Celles – ci peuvent être :

- « Sniffées » sous forme de poudre (consommation la plus courante).
- Fumées sous forme de poudre ou de cristaux (avec une pipe ou une ampoule produisant une vapeur concentrée).
- Ingérées par voie orale sous forme de parachute, comprimé ou gélule.
- Injectées par voie Intraveineuse ou Intramusculaire (poudre dissoute dans l'eau).

Le « *Crystal meth* », sous forme de cristaux, une fois chauffé, peut être fumé (ou injecté). Pour réaliser cela, le consommateur va placer une petite quantité de Crystal dans une pipe en verre appelé aussi « *tooter* », la chauffer à l'aide d'un briquet et inhaler les vapeurs qui s'en dégagent. La fumée produite est inodore, propriété très appréciée des utilisateurs qui peuvent consommer leur produit n'importe où, avec un risque moindre de se faire repérer.



Photo 19 : Pipe ou ampoule en verre utilisée pour fumer du « *Crystal Meth* »

4.2) Les effets recherchés et leurs durées

Les effets des amphétamines, leur durée et leur intensité varient selon différents facteurs : leur mode de consommation (ingestion, *sniff*, inhalation, injection IV ou IM, etc...), le consommateur et sa tolérance, le contexte, la quantité absorbée, la fréquence des doses consommées, la durée d'utilisation et selon la présence ou non d'autres substances combinées.

a) Les effets recherchés

Les effets recherchés des amphétamines sont directement liés à la libération des différents neurotransmetteurs au niveau cérébral (dopamine, sérotonine et noradrénaline) comme on a pu le voir dans son mécanisme d'action. Les amphétamines sont principalement utilisées pour leur effet stimulant. Parmi ces effets recherchés, on distingue des effets physiques et des effets psychiques.

Tableau 19 : Effets physiques et psychiques recherchés des amphétamines.

Effets Physiques recherchés	Effets Psychiques recherchés
<p>Augmentation de la vigilance et de l'éveil (sensation d'énergie)</p> <p>Effet stimulant, impression d'efficacité et de performances accrue (Energie, tonicité)</p> <p>Augmentation de l'endurance (↗ de la pression sanguine, accélération du rythme cardiaque et de la fréquence respiratoire, dilatation des bronches, ↗ de la température corporelle)</p> <p>Diminution de la fatigue et du besoin de sommeil</p> <p>Diminution de la douleur</p> <p>Diminution de la sensation de faim (↘ Appétit)</p>	<p>Euphorie et bien être</p> <p>+/- hallucinations (pour les amphétamines psychédéliques)</p> <p>Augmentation de la confiance en soi avec un sentiment de puissance (prises d'initiatives et déterminations)</p> <p>Levée d'inhibition et prise de risques (hésitations suspendues)</p> <p>Accroissement des facultés de concentration et de capacité de travail</p> <p>Impression de capacités intellectuelles accrues, meilleure mémoire, compréhension plus rapide, pensées développées</p> <p>Stimulation de la libido (désir sexuel)</p>

b) Temps d'apparition des effets

Tableau 20 : Temps d'apparition des premiers effets des amphétamines selon la voie d'administration

INJECTÉE	FUMÉE	« SNIFFÉE »	INGÉRÉE
Quelques secondes		10 à 20 min	30 à 45 min

Injectées ou Fumées : Les amphétamines atteignent rapidement le cerveau et produisent immédiatement en quelques secondes, une euphorie intense appelée le « rush » ou « flash ». Dans ce cas, l'absorption se fait directement par le sang lorsqu'elles sont injectées ou par les poumons lorsqu'elles sont fumées. ⁽¹⁴³⁾

Sniffée : L'absorption se fait rapidement en quelques minutes par les muqueuses nasales.

Ingérées : Les premiers effets apparaissent au bout de 30 minutes environ car l'absorption est lente et progressive. Le principe actif est diffusé dans le corps par le tube digestif.

c) Durée des effets

Les effets des amphétamines sont dose-dépendants. Ils peuvent durer de 4 à 6 heures contre 40 minutes à 1 heure pour la cocaïne. Le pic plasmatique est atteint après environ 2,5 heures. ⁽¹⁸⁾

La méthamphétamine est deux à trois fois plus puissante et ses effets durent beaucoup plus longtemps par rapport à l'amphétamine. Son pic plasmatique est atteint au bout de 3 heures. Elle agit au moins 8 heures et ses effets peuvent perdurer jusqu'à 24 heures après avoir été fumée. ⁽¹⁴¹⁾

d) Tests de dépistage

Les amphétamines peuvent être détectées jusqu'à 24 à 48 heures dans le sang et la salive, et jusqu'à 4 jours dans les urines.

Les méthamphétamines peuvent être détectées jusqu'à 24 heures dans la salive, 48 heures dans le sang et jusqu'à 7 jours dans les urines. Ce qui montre que les effets perdurent plus longtemps. ⁽¹⁴⁴⁾

L'Ecstasy reste détectable dans le sang pendant 2 jours et dans les urines pendant 2 à 4 jours.

On peut même détecter ces différentes substances dans les cheveux selon leur longueur.

Tableau 21 : Durée de détection dans la salive, le sang et les urines ⁽¹⁴⁵⁾

Substance	Détection dans			
	SALIVE	SANG	URINE	CHEVEUX
Amphétamine	24 – 48 h	48 h	1 à 5 jours	Selon la longueur du cheveu (Jusqu'à 6 mois)
Méthamphétamine	24 h	48 h	Jusqu'à 7 j	
Ecstasy (MDMA)	24 h	48 h	2 à 4 j	

IV- TOXICITÉ DES AMPHÉTAMINES ET SES RISQUES POUR LA SANTÉ

Pendant très longtemps, on ne parle ni de dépendance, ni de toxicomanie. Mais bientôt les amphétamines vont rejoindre le groupe des substances classées comme stupéfiantes. Des articles décrivant leurs dangers ainsi que leurs effets indésirables vont se multiplier et la notion de toxicomanie et d'addiction va se révéler.

A. Effets indésirables, complications et intoxications

Les amphétamines donnent l'illusion au consommateur d'être invincible. Pendant longtemps, de nombreux consommateurs supposeront que « *les amphétamines sont « sûres » puisqu'elles sont prescrites et approuvées par certains médecins* », ou encore penseront que « *les amphétamines ne peuvent pas être dangereuses puisqu'elles proviennent d'une pharmacie* ». ⁽¹⁴⁶⁾

Mais cette puissance ressentie se verra accompagnée de nombreux effets indésirables, amenant à long terme, à une détérioration de l'organisme. À faible dose et à court terme, ces stimulants n'auront pas d'effets graves. Mais à forte dose ou si leur usage devient quotidien et régulier (résultant d'addiction), ils pourront dérégler le fonctionnement de l'organisme et exposer à des risques somatiques et psychiques graves, voire à l'intoxication et à la mort.

1) Effets indésirables à court terme

Les effets cliniques sympathomimétiques engendrés par les amphétamines résultent de la stimulation des récepteurs adrénérgiques périphériques et centraux (effets α et β adrénérgiques). Ils incluent ⁽¹⁴⁷⁾ : **(Annexe 4, 5, 6, 7)**

- Des états euphoriques.
- Une brusque élévation de la tension artérielle voire apparition de convulsions (HTA).
- Une accélération du rythme cardiaque (tachycardie).
- Une augmentation de la fréquence respiratoire et de la pression sanguine (HTAP, tachypnée).
- Une dilatation des bronches.
- Une élévation de la température corporelle (hyperthermie) et d'une hypersudation ce qui entraîne un risque de déshydratation.
- Des tremblements, des céphalées.
- Une diminution de la salive (xérostomie).
- Une dilatation des pupilles (mydriase).
- Une crispation de la mâchoire (trismus).
- Des douleurs musculaires, des crampes, des convulsions (raideur et contractions involontaires des muscles).

- Des difficultés à s'endormir et insomnies.
- Des difficultés de concentration, agitation
- Des troubles digestifs (vomissement, nausée).
- Des troubles érectiles chez l'homme (activité sexuelle prolongée voire priapisme).

2) Effets indésirables à long terme

Des manifestations physiques et psychiques se surajoutent aux effets indésirables à court terme lors d'une consommation prolongée.

2.1) Conséquences somatiques (Physiques)

a) Complications cardiovasculaires et pulmonaires

Lors d'une consommation excessive, les amphétamines accélèrent le rythme cardiaque, ce qui augmente de façon significative, la pression artérielle. Leur action vasoconstrictrice aggrave l'hypertension. Le cœur requiert en conséquence des besoins plus importants en oxygène pour fonctionner, conduisant à long terme à des cardiomyopathies, voire des risques hémorragiques cérébraux (AVC) ou d'infarctus du myocarde. ⁽¹⁾

De plus, elles dilatent les bronches mais accélèrent la fréquence respiratoire et la pression sanguine responsable de pathologies pulmonaires (œdèmes pulmonaires, HTAP,...).

b) L'anorexie

L'utilisation durable des amphétamines ralentit considérablement le processus digestif. Il en résulte que l'utilisateur n'a plus la sensation de faim ou de soif. En réduisant l'appétit, elles peuvent causer des carences en vitamines, un amaigrissement, voire une dénutrition causant un état d'épuisement général. C'est là que peut s'installer l'anorexie. ⁽¹⁰⁷⁾

c) L'acné et éruptions cutanées

Les amphétamines sont connues pour entraîner chez certaines personnes, l'apparition ou la réapparition d'acné qui proviendrait de l'augmentation de la synthèse de testostérone en cas d'usage abusif à long terme (sudation, hyperséborrhée).

d) Conséquences bucco – dentaires

Les amphétamines altèrent la santé dentaire en particulier par la diminution de la production de salive appelée xérostomie. La combinaison de plusieurs facteurs tels que le bruxisme (grincement

des dents), le trismus (crispation des mâchoires), la sècheresse buccale (xérostomie) ainsi que la mauvaise hygiène buccale liée au mode de vie, peuvent amener les utilisateurs à négliger leur santé dentaire, conduisant à une carie et à des infections des gencives.

L'ensemble de ces conséquences dentaires est appelé le « *Meth Mouth* ».



Photo 20 : « *Meth Mouth* »

2.2) Conséquences neuropsychiatriques (Psychiques)

L'usage prolongé d'amphétamines peut entraîner de graves troubles psychologiques et mentaux ⁽¹⁾. Ces conséquences psychiques liées à une consommation prolongée sont :

- **États euphoriques.**
- **Psychoses amphétaminiques** (hallucinations, délires, paranoïa, confusions).
- **Changement dans les structures et fonctions cérébrales** : altération de jugement, de la réflexion, de la compréhension, de l'apprentissage et de la mémoire et problèmes émotionnels.
- **Insomnie** : une sur stimulation peut engendrer des insomnies puis une fatigue chronique s'installe pouvant aller jusqu'à un état d'épuisement lié au manque de sommeil.
- **Périodes profondes de dépression et périodes maniaques** : l'utilisateur va épuiser son stock de neurotransmetteurs, ce qui le plongera rapidement dans un état latent de dépression, pouvant entraîner de graves conséquences notamment des comportements suicidaires.
- **Violence et Agressivité** : l'action des amphétamines sur les terminaisons nerveuses est responsable d'une levée d'inhibition, laquelle sera à l'origine d'acte violents, agressifs, parfois incontrôlables, pouvant aller jusqu'au passage à l'acte envers lui ou son entourage (suicides et meurtres).

2.3) Autres symptômes et risques pour la santé

- **Affaiblissement du système immunitaire avec immunodéficience.**
- **Lésions de certains organes** (notamment les reins, le foie, l'intestin).
- **Infections Sexuellement Transmissibles (IST)** : les effets recherchés sur les performances sexuelles (activité sexuelle prolongée) conduisent les consommateurs à avoir des comportements à risques (rapports non protégés), augmentant ainsi le risque de transmission des IST (transmission du VIH chez les hommes homosexuels par exemple).
- **Risques liés au mode de consommation** :
 - Injecté : apparition possible d'abcès, d'infections transmissibles par le sang (VIH, Hépatite B, C via l'échange de seringue).

- Sniffé : démangeaisons intenses avec plaies cutanées et risque de sinusite, de perforation de la cloison nasale ou d'épistaxis.
 - Fumé : problèmes de toux, brûlures au niveau des lèvres ou pneumopathies chroniques.
- **Risques lors d'une utilisation pendant la grossesse** : la consommation d'amphétamine peut entraîner de graves complications et être à l'origine de souffrance fœtale, de détresses respiratoires, de fausse couche ou d'accouchement prématuré mais aussi de retard de croissance et du développement se poursuivant à la naissance. ⁽¹⁴²⁾

En Résumé :

Conséquences physiques et psychiques de la consommation des Amphétamines

TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES (HTA, palpitations cardiaques, tachycardie, AVC)

PATHOLOGIES PULMONAIRES (Hypertension artérielle pulmonaire, augmentation de la fréquence respiratoire, SDRA, œdème pulmonaire non cardiogénique)

DÉPENDANCE PHYSIQUE ET PSYCHIQUE (Cf Partie B)

TROUBLES PSYCHIQUES (Psychoses, paranoïas, hallucinations)

TROUBLES DE L'HUMEUR (Nervosité, irritabilité, anxiété, dépression)

TROUBLES DU SOMMEIL (Insomnies)

TROUBLE DIGESTIFS ET PERTE D'APPÉTIT

HYPERTHERMIE

3) Intoxication : surdosage ou overdose

L'intoxication se réfère au développement d'un syndrome réversible entraînant des changements mentaux et comportementaux. Poussée à l'extrême, l'intoxication peut conduire à une overdose, ou présenter un risque mortel.

3.1) Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë dû à une forte dose, se caractérise par des signes physiques ou psychiques tels que nous les avons vus précédemment. L'apparition d'une hyperthermie, de sueurs (hypersudation), et d'une déshydratation peuvent mener à des complications telles qu'une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aiguë, une perte de connaissance voire un coma parfois mortel.

Le coma puis le décès peuvent également survenir suite à des troubles du rythme cardiaque, une tachycardie, des spasmes coronariens, des infarctus du myocarde, des accidents artériels hémorragiques cérébraux (AVC) ou bien des complications pulmonaires. ⁽¹⁰⁷⁾



Figure 66 : Pictogramme international du Produit chimique TOXIQUE

Chez les non – accoutumés, la concentration sanguine toxique est atteinte dès 0,5 mg/L alors que chez les toxicomanes chroniques, les concentrations sanguines peuvent être de 2 à 3 mg/L. ⁽¹⁾

3.2) Intoxication chronique

Des faibles doses répétées lors d'un usage prolongé d'amphétamines peuvent conduire à un potentiel addictif élevé (dépendance élevée) ainsi qu'une toxicité de plusieurs organes (incapacité de l'organisme à filtrer les toxines. ex : rein, foie)

Tableau 22 : Signes cliniques en fonction de la toxicité ⁽²⁰⁾

TOXICITÉ LÉGÈRE	TOXICITÉ MODÉRÉE	TOXICITÉ SÉVÈRE
<p>Nausée Vomissements Agitation Confusion Tremblements Douleur abdominale Diaphorèse Mydriase Tachypnée Tachycardie</p>	<p>Hypertension Palpitations Douleur thoracique Dyspnée Dyskinésies Céphalée Hallucinations Hyperkaliémie Oligurie Hématémèse Rectorragie Leucocytose Hépatotoxicité</p>	<p>Hyperthermie Acidose métabolique Rhabdomyolyse Hypotension Insuffisance rénale aiguë Convulsions Stupeur/coma Colite ischémique Tachyarythmies ventriculaires Hypertrophie ventriculaire gauche Œdème pulmonaire Vasculite (cérébrale) Hémorragie cérébrale Hémi-parésie Coagulation intravasculaire disséminée</p>

B. Tolérance, addiction et toxicomanie

En plus des effets indésirables possibles à court et à long terme, les amphétamines créeront une forte dépendance physique et psychique. À faible dosage et en usage anecdotique, les médicaments à base d'amphétamines n'entraîneront que peu de dépendance mais lors d'un usage prolongé, ils pourront développer une tolérance à la drogue chez l'utilisateur.

1) L'accoutumance ou la tolérance

Comme on l'a vu dans la première partie, si par exemple on mange du chocolat, un signal annonce l'arrivée d'une récompense. Après traitement sensoriel de cette information par le cortex, il prévient l'**Aire Tégmentale Ventrale (ATV)** du plaisir de l'action réalisée. La dopamine est envoyée vers le **Noyau Accumbens**. Ce qui, procurera la sensation de plaisir et amènera la personne à désirer davantage du chocolat ⁽¹⁴⁸⁾ (Figure 67).

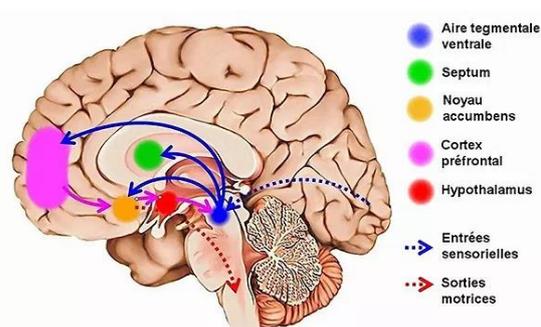


Figure 67 : Circuit de la récompense

Lors de la prise de drogue, le corps s'adapte facilement aux changements. Le neurone post-synaptique se verra perdre la sensibilité à la dopamine et il y aura une augmentation de ses récepteurs spécifiques. Une quantité plus élevée de dopamine sera donc nécessaire pour assurer le même plaisir qu'auparavant.

On parlera d'**accoutumance** ou de **tolérance** lorsque, le corps, par un phénomène d'adaptation progressive à une substance, aura besoin d'une augmentation des doses afin de percevoir la même sensation que lors de sa première consommation.

À ce moment – là, si la personne est en état de besoin intense et qu'elle ressent un manque appelé « *effondrement* » ou « *crashing* » au point de le ressentir comme une souffrance, on pourra parler de dépendance. Ce sentiment sera donc la motivation de l'individu à consommer de nouveau de façon compulsive. Cela se définit par l'**addiction** ou la **dépendance**.

Ainsi, un usage régulier d'amphétamines, surtout fumées ou injectées, pourra rapidement entraîner une accoutumance.



Photo 21 : Drogues et consommation

2) La dépendance ou l'addiction

Le terme addiction est d'étymologie latine, *ad-dicere* qui signifie « dire à ». Il exprime une appartenance ou attachement à quelque chose, une absence d'indépendance, de liberté, ou bien même une sorte d'esclavage. ⁽¹⁴⁹⁾

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la dépendance de la façon suivante :

« État psychique, et quelquefois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre un médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. »

Laurent Karila, un psychiatre addictologue, propose le concept des 5C de l'addiction pour comprendre les principales manifestations :

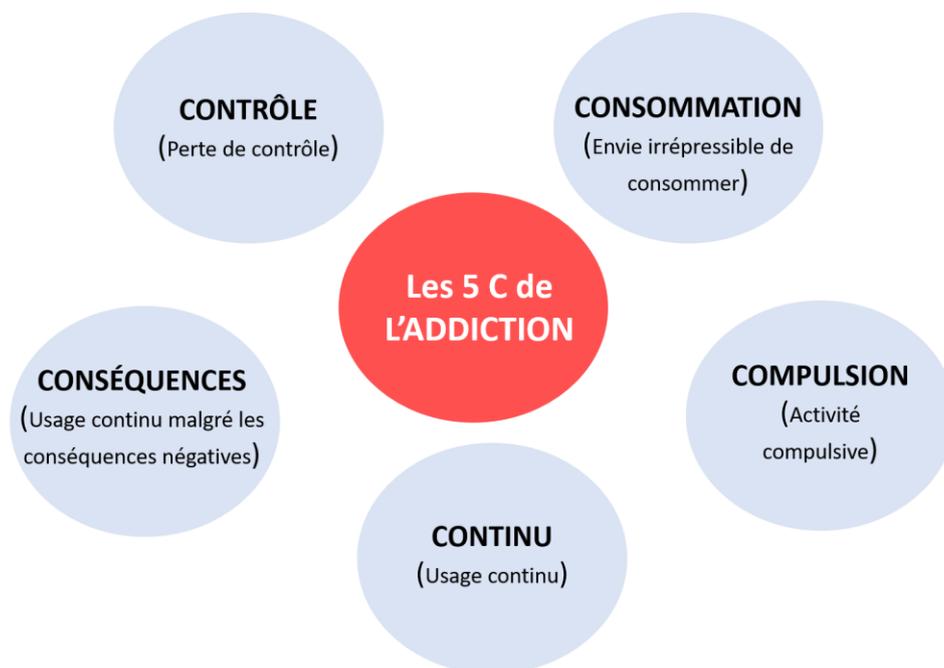


Figure 68 : Concept des 5C de l'Addiction

Il définit l'addiction comme une incapacité à se retenir de consommer. Selon lui, une addiction est une maladie touchant la récompense, la motivation, le contrôle, le plaisir et un large panel d'émotions. ⁽¹⁵⁰⁾

Finalement, l'addiction est un déséquilibre permanent de l'échelle du plaisir. Quand la personne qui souffre d'addiction se sent mal, cette dernière consommera à nouveau sans réussir à rééquilibrer les choses.

3) La toxicomanie

Le terme « toxicomane » fait son apparition dans la langue française à partir de 1913. La toxicomanie est avant tout une addiction. Du grec : *toxikon*, « poison » et *mania*, « folie », elle consiste en la consommation abusive de substances toxiques.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la définition stricte de la toxicomanie correspond à quatre éléments :

- Une envie irréprensible de consommer le produit (*addiction et craving*).
- Une tendance à augmenter les doses (*tolérance ou accoutumance*).
- Une dépendance psychique et physique.
- Des conséquences néfastes sur la vie quotidienne (émotives, sociales, économiques).

Le toxicomane n'a qu'un seul but, c'est d'éviter la redescende et maintenir un état d'euphorie et d'éveil permanent. La quête de la répétition de l'expérience occupe l'essentiel de ses préoccupations. Il suivra un cycle de consommation bien spécifique dont l'objectif sera de retrouver les effets ressentis lors de la première prise (accoutumance). Ce cycle est le suivant ⁽²⁵⁾ :

a) L'euphorie ou « Rush » :

Le rush est la première réaction ressentie par l'utilisateur lorsqu'il fume ou s'injecte l'amphétamine (aspect non retrouvé si la drogue est sniffée ou avalée). Celle-ci est ressentie par les consommateurs comme une intense sensation de plaisir équivalente à de multiples orgasmes. Ce phénomène s'explique par une forte libération d'adrénaline et de dopamine, et peut durer entre 5 et 30 minutes.

b) L'extase ou « High » :

Il suit le rush et peut durer entre 4 et 16 heures. Durant cette période, la personne a l'impression d'être plus intelligente, concentrée mais aussi critique et agressive.

c) La surconsommation ou « Binge » :

L'utilisateur continue à consommer pour rester en extase et va pour cela augmenter encore plus les doses.

d) Le « tweaking » :

Une fois la phase de surconsommation terminée, le toxicomane peut entrer dans une période de « tweaking » laissant un sentiment de vide et de dysphorie s'installer. Il essaiera de dépenser son excès d'énergie de toutes les manières possibles.

Cela se manifeste par un comportement compulsif et répétitif, par exemple nettoyer les mêmes choses en permanence (TOC), ou encore s'arracher la peau. Certains se tournent vers d'autres substances comme l'alcool ou l'héroïne pour soulager leur état.

e) La redescence « crashing » :

Une fois les effets recherchés atteints, ils vont être rapidement suivis par une phase de descente qui peut durer plusieurs jours.

Cette phase peut durer plusieurs jours et se manifeste par : des troubles importants du sommeil, une anxiété, une humeur triste voire dépressive, des crises d'angoisses, de la paranoïa et une envie irrésistible de consommer la drogue (« *craving* »).

C'est souvent lors de cette phase, que l'utilisateur devient nerveux, impulsif, voire violent avec lui-même ou pour son entourage. Ses délires paranoïaques, ses hallucinations, son angoisse grandissante, son hypervigilance et sa méfiance déraisonnable envers les autres le pousseront à adopter une attitude violente voire meurtrière. ⁽¹⁵¹⁾

En 1960, Haight-Ashbury, un quartier de San Francisco devient la capitale mondiale des amphétamines. À cette époque, un lieutenant de police constate une augmentation du nombre de crimes et de délits concomitante à une augmentation de la consommation d'amphétamines. ⁽¹⁵²⁾

f) Retour à la normale :

Les toxicomanes vont finalement avoir un retour à la normale au bout de quelques jours (de 2 à 14 jours selon la fréquence d'utilisation de la drogue). Mais plus la consommation sera fréquente, plus le délai pour le retour à normal sera long, voire impossible.

g) Sevrage :

L'arrêt brutal d'amphétamines est suivi d'un syndrome de sevrage. Celui – ci est l'un des indicateurs du syndrome de dépendance.

Sur le plan physique, il se caractérise par les signes suivants : une fatigue extrême, une insomnie, une sécheresse de la bouche, des céphalées, des tremblements, des nausées. Ces effets peuvent durer environ 5 jours.

Sur le plan psychique, il se caractérise par : des troubles de la concentration, de l'anxiété, une irritabilité, une agitation, voire de l'agressivité, une dépression avec tendances suicidaires. On peut observer aussi des confusions voire des hallucinations, de la paranoïa. Ces effets peuvent durer plusieurs semaines voire plusieurs mois.

C. Prise de conscience, les amphétamines, une drogue ?

Extrait d'un Journal *British Medical Journal* en 1939 : « *La question des effets addictifs de l'amphétamine n'est pas encore tranchée, mais, en tout état de cause, il ne semble pas que le risque soit très élevé.* » (3)

1) Leur pouvoir addictif sous – estimé et insoupçonné

L'existence de cas d'addiction est pourtant signalée dans le rapport de l'*American Medical Association* (AMA) de 1937 au États - Unis. Mais le rapport précise qu'il n'y a pas lieu de s'en inquiéter. Non seulement, il y a une absence de réflexion sur les éventuelles addictions induites par les amphétamines, mais aussi, l'affirmation positive selon laquelle elles ne provoquent pas d'addiction. Même lorsque des auteurs abordent cette question, c'est pour mentionner de façon marginale leur potentiel addictif, et faire l'éloge de leurs usages. (3)

Après la guerre, les prescriptions et les ventes au détail des amphétamines explosent sans que personne ne s'intéresse aux conséquences qu'elles pouvaient engendrer. Comme on l'a vu, la Benzédrine[®], la première spécialité amphétaminique commercialisée, devient le médicament de toutes les pathologies. Pourtant, la notion d'addiction et son lien avec la consommation de substances psychotropes sont étudiés à cette époque, mais cette notion paraît insignifiante et non dangereuse aux yeux des médecins qui affirment leurs innocuités addictives. (153)

En 1958, Chausney D. Leake, un ami de G. Alles, professeur de pharmacologie renchérit « Tout démontre que les amphétamines sont des substances efficaces et utiles pour une grande variété de troubles et tandis, que des millions de personnes en faisaient un usage régulier, l'apparition sporadique de quelques cas d'addiction peut être considéré comme insignifiante. » (154)

L'incertitude du savoir médical tiendra en partie, à l'ignorance des effets biologiques des amphétamines.

2) Premières critiques sur les amphétamines (à partir de 1950)

Les premières critiques médicales adressées aux amphétamines feront leurs apparitions au début des années 1950. Ces premières critiques parleront dans un premier temps de la suppression du sommeil induite par les amphétamines. (155)

Pendant toute la période où les amphétamines sont obtenues sur simple ordonnance, le patient, sera demandeur de la substance lors de sa consultation. Il ne consulte pas le médecin pour savoir de quel mal il souffre mais il cherche plutôt à obtenir une prescription pour un produit précis :

les Amphétamines. Soit parce qu'il en a entendu parler, soit parce qu'il a lu quelques articles élogieux ou alors qu'il en a déjà utilisées pour une occasion. Pour le médecin, la question sera d'évaluer la demande de son patient et de trouver la façon la plus juste d'y répondre, c'est – à – dire d'évaluer l'usage de ces substances et ce pourquoi elles sont prescrites. ⁽¹⁵⁶⁾

Certains médecins estimeront qu'elles représentent un danger important et qu'elles doivent être proscrites dans tous les cas sauf exceptions justifiées comme la narcolepsie par exemple. D'autres estimeront au contraire, que le danger est minime et compte tenu de l'intérêt que leurs patients éprouvent pour ces substances, ils peuvent leur en prescrire, tout en leur faisant quelques recommandations d'usages ⁽¹⁵⁷⁾. D'autres encore songeront à corriger l'inconvénient que représente l'insomnie en ajoutant un relaxant ou un somnifère à la prescription d'amphétamine. C'est là qu'apparaissent les doubles prescriptions : amphétamines pour le jour et barbituriques pour la nuit. Cette pratique aura rapidement des limites car « *Le corps humain n'aura jamais été une machine qu'on allume le matin et qu'on éteint le soir.* » Cette diversité d'opinion sera entre autres à l'origine de l'échec des premières tentatives de régulation de la consommation des amphétamines.

3) Début des analyses biologiques et psychologiques des effets des amphétamines

Mais les conséquences négatives des amphétamines sur la santé vont commencer à se rendre plus évidentes. Pour la première fois depuis leur commercialisation, les questions d'addictions se posent.

Le premier livre qui décrira explicitement les effets nocifs des amphétamines et les effets addictifs qu'elles sont susceptibles d'induire, paraîtra en Allemagne en 1954 (*Ueber Weckamine*) ⁽¹⁵⁸⁾. Et le premier livre anglais consacré aux questions d'addictions liées aux amphétamines sera publié en 1966 par Oriana Kalant sous le titre *The Amphetamines, Toxicity and Addiction*. ⁽¹⁵⁹⁾

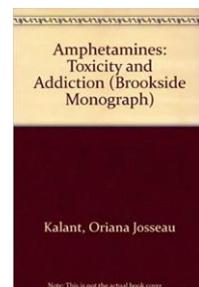


Figure 69 : Livre *the Amphetamines, Toxicity and Addiction* de Oriana Kalant 1966

La médecine se pose alors des questions et cherche à savoir comment expliquer les étranges pouvoirs de la molécule d'amphétamine ⁽³⁾. De ce fait, elle se penchera sur l'analyse biologique. Deux niveaux d'explication vont être distingués :

- Un premier niveau d'explication est moléculaire et cellulaire. Il s'agit de savoir comment la molécule d'amphétamine interagit avec cette unité élémentaire du vivant qu'est la cellule nerveuse.
- Un second niveau d'explication est cérébral. Il s'agit de savoir dans quelles régions du cerveau humain sont localisées les cellules nerveuses sur lesquelles l'amphétamine exerce son action.

Aujourd'hui encore, on ne dispose pas d'une explication entièrement limpide de tous les effets addictifs des amphétamines.

4) Psychoses amphétaminiques : une nouvelle pathologie induite par les amphétamines

Précédemment, nous avons évoqué que les amphétamines permettaient de stimuler rapidement la pensée. Cet effet immédiat est aussi le plus recherché par les consommateurs. Mais ce que les psychiatres désignent sous le nom de paranoïas, définiront les contours d'une nouvelle pathologie induite par les amphétamines qu'on appelle les psychoses amphétaminiques. ⁽¹⁶⁰⁾

4.1) Troubles induits par une substance

Les troubles induits par une substance comprennent :

- L'Intoxication
- Le Sevrage
- Les Troubles mentaux induits par une substance

Nous allons nous intéresser aux **troubles mentaux induits par une substance psychoactive** : Ce sont des troubles liés à l'utilisation de substances qui ressemblent à des troubles mentaux indépendants (psychose, dépression, anxiété) ⁽¹⁶¹⁾. Pour que ces troubles soient considérés comme induits par une substance, celle – ci doit être connue pour sa capacité à provoquer le trouble. Les substances peuvent appartenir aux 10 classes de produits suivants (alcool, caféine, cannabis, hallucinogènes, inhalant, opiacés, sédatifs, anxiolytiques, stimulants, tabac) qui causent généralement des troubles liés à la toxicomanie.

En outre, le trouble mental doit :

- Apparaître dans un délai de 1 mois suivant l'intoxication à la substance ou le sevrage de cette dernière.
- Provoquer une détresse, un dysfonctionnement significatif ou un épisode confusionnel.
- Avoir été absent avant l'utilisation de la substance.
- Ne pas persister pendant une longue période de temps à l'arrêt de la substance.

4.2) Troubles induits par les amphétamines

a) Première description des psychoses amphétaminiques

La première description d'un cas de psychose amphétaminique remonte, à un article de D. Young et W. B. Scoville paru en 1938 ⁽¹⁶²⁾. Un patient atteint d'une forme bénigne de tendance paranoïaque est traité par des amphétamines. Mais sa pathologie s'aggrave. Cette description concernait un patient qui était déjà suivi pour des troubles psychiatriques préexistants. Cela ne permettait donc pas d'attribuer ces épisodes psychotiques aux amphétamines.

Des médecins japonais vont être les premiers à repérer un lien entre l'ingestion du produit et un ensemble de symptômes chez des individus auparavant « normaux ». Ils constatent d'ailleurs, qu'après la Seconde Guerre mondiale, la consommation d'amphétamines augmente et les pathologies associées apparaissent. ⁽⁹⁸⁾

Au milieu des années 1950, on développe et cherche à définir avec précision les traits de la « psychose amphétaminique ». C'est surtout le psychiatre britannique Philip Henry Connell qui publiera un livre intitulé *Amphetamine Psychosis* (1958) ⁽¹⁶³⁾ démontrant les causes de cette nouvelle pathologie. Puis Everett Ellinwood cherchera soulèvera la question : *La consommation d'amphétamines précipite-t-elle la manifestation d'une tendance psychotique déjà existante ou bien en est – t – elle l'élément déclencheur ?* ⁽¹⁶⁴⁾

b) Symptômes des psychoses amphétaminiques

La « psychose » se définit par des troubles mentaux tels que des illusions ou hallucinations. La psychose amphétaminique ou psychose toxique amphétaminique se définit par une forme de psychose paranoïde induite par la prise d'amphétamine ou de méthamphétamine qui apparaît généralement après une overdose, une consommation régulière et chronique ou bien même dès la première absorption. Le médicament devient dans ce contexte, un poison.

Les symptômes principaux des psychoses amphétaminiques sont :

- Des hallucinations auditives et visuelles +++
- Paranoïa +++ : délires paranoïdes et délires de persécutions.
- Anxiété
- Dépression
- Des troubles de la pensée

C'est la tendance à la paranoïa qui prédomine dans le tableau clinique. Le patient éprouve des craintes de persécution et est excessivement sensible à la perception d'autrui. Son anxiété se transforme rapidement en terreur de la présence des autres ⁽⁹⁸⁾. Les symptômes sont souvent de courte durée, disparaissant peu après l'élimination du produit, mais la psychose déclenchée par les amphétamines peut persister pendant plusieurs semaines.

D. Règlements, lois et interdiction des amphétamines

Tableau 23 : Chronologie des lois de prohibition des psychotropes

1906	Interdiction de la consommation d'Opium en Chine
1909	Première conférence sur la prohibition mondiale de la consommation de substances psychotropes
1911 – 1912	Conférence de la Haye
1914	<i>Le Harrison Narcotic Act</i>
1916	Première loi sur les stupéfiants en France
1925	Convention internationale relative aux stupéfiants
1936	Convention internationale relative à la répression du Trafic illicite des drogues nuisibles
1961	Convention unique sur les stupéfiants
1971	Convention sur les substances psychotropes LES AMPHÉTAMINES (Tableau II)
1988	Convention contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes

1) Première loi d'interdiction de la consommation d'opium en Chine (1906)

La Chine est le premier pays au monde à prohiber la consommation de l'opium. La consommation d'opium était pourtant traditionnelle et ancestrale dans le pays.



Photo 22 : Opium

L'opium est issu d'une plante appelée pavot. On le récolte à partir du latex (suc laiteux) en le laissant s'écouler le long d'incisions sur la capsule. Il s'agit du plus ancien remède pour lutter contre la douleur. Il contient une grande concentration d'alcaloïdes tels que la morphine ou la codéine, dont elles sont extraites.

La situation change lorsque les anglais, colonisateurs de l'Inde veulent y cultiver le pavot et l'importer en Chine où ils possèdent quelques comptoirs. Ils veulent tirer profit de la Chine pour obtenir un commerce qui leur rapporte une meilleure valeur marchande. Mais considérant que l'opium en provenance d'Inde à prix réduit est une concurrence déloyale pour leur produit local, la Chine tente de taxer fortement l'importation.

Les anglais, ne se laissant pas faire, vont déclencher une guerre dite « de l'opium ». À la suite de cette guerre, le Royaume-Uni obtient la liberté d'importer son opium en Chine. Parallèlement, la Chine va développer abondamment la culture du pavot sur son propre sol ce qui entrainera une baisse des prix et une augmentation importante de la consommation en Chine. ⁽⁹⁸⁾

➔ Le 20 septembre 1906, un édit interdit la consommation d'Opium en Chine :

C'est la première étape d'un processus qui va se généraliser au monde entier et qui s'étendra quelques années plus tard, aux amphétamines. Les États – unis, attentifs à la décision que prend la Chine et soucieux de traiter un problème qui prend de l'ampleur sur leur territoire, vont également s'engager dans la voie de la prohibition. ⁽⁹⁸⁾

L'objectif : Traiter ce problème devenu mondial en organisant des conférences internationales réunissant experts et politiques afin de mettre en place des législations nationales. Des représentants des pays suivants vont y participer : États-Unis d'Amérique, Autriche-Hongrie, Chine, France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Japon, Pays-Bas, Perse, Portugal, Russie et Siam.

2) Mise en place d'une réglementation internationale

2.1) Première conférence internationale contre la consommation des substances psychotropes (1909)

La première conférence internationale destinée à évaluer l'opportunité d'une prohibition mondiale de la consommation de substances psychotropes s'est tenue à Shanghai en février 1909, à l'initiative du président américain Théodore Roosevelt, qui avait été encouragé par un évêque de l'Église épiscopale des États-Unis travaillant aux Philippines, Charles Henry Brent.

Bien que le plan initial consistait à résoudre les problèmes de l'opium en Extrême – Orient et en Chine, ceux-ci ne pouvaient être résolus que si les principaux pays, producteurs et consommateurs, étaient présents à la conférence.

Deux positions vont y être défendues :

- Celle des PROHIBITIONNISTES (Chine et États – Unis) → Pays Consommateurs
- Celle des ANTIPROHIBITIONNISTES (la Grande-Bretagne) → Pays Producteurs

Mais cette première conférence ne débouchera sur rien de concret.

Toutes les substances concernées par la prohibition sont à ce moment-là d'origine végétale, ce qui ne concerne pas encore les amphétamines.

2.2) Seconde conférence internationale à La Haye (1912)

Une seconde conférence se réunira à La Haye, en décembre 1911 ⁽¹⁶⁵⁾. Cette fois-ci, une convention est votée en janvier 1912 et le premier accord international sur l'**opium** sort : Les pays signataires s'engagent à adopter une législation qui contrôle la production, le commerce, l'usage et la distribution d'opiacés (**opium, morphine**) et celle-ci s'étend à la **cocaïne**.

2.3) *Le Harrison Narcotic Act (1914)*

En 1914, pour honorer la convention de La Haye, les États-Unis votent la première loi prohibitionniste fédérale : le *Harrison Narcotic Act* ou *Loi Harrison de taxation des narcotiques* proposée par Francis Burton Harrison, le représentant de l'État de New York.

Cette loi réprime sévèrement la circulation des stupéfiants dont elle limite l'usage légal aux seules nécessités médicales et impose une taxe pour la production, l'importation, la vente, la distribution et l'utilisation des opiacés et produits cocaïnés dans les situations non médicales. ⁽¹⁶⁶⁾

La *Harrison Narcotic Act* n'était pas à première vue, une loi d'interdiction mais plutôt une loi sur la commercialisation ordonnée de l'opium, de la morphine et de l'héroïne et d'autres drogues en vente libre ou sur ordonnance d'un médecin. En effet, le droit d'un médecin de prescrire était énoncé en des termes sans ambiguïté. Mais la loi a été interprétée par les agents des forces de l'ordre, comme signifiant qu'un médecin ne pouvait pas prescrire d'opiacés à un toxicomane pour maintenir sa dépendance. La toxicomanie n'étant pas considérée comme une maladie, un toxicomane n'était pas un patient et les opiacés qui lui étaient prescrits par un médecin ne rentraient pas «*dans le cadre de la pratique professionnelle*». De nombreux médecins seront arrêtés et certains condamnés et emprisonnés. ⁽¹⁶⁷⁾

2.4) Conférence internationale relative aux stupéfiants (1925)

La convention internationale relative aux stupéfiants de 1925 fait suite à la Convention internationale de l'opium de 1912 signée à La Haye constatant que la contrebande de substances illicites se poursuit sur une grande échelle.

Cette convention fut conclue à Genève le 19 février 1925 et approuvée le 14 juin 1928 par l'Assemblée fédérale. Elle entre en vigueur pour la Suisse le 2 juillet 1929. ⁽¹⁶⁸⁾

Le texte a été modifié dans ses grandes lignes pour faire place à la **convention unique sur les stupéfiants de 1961** et à la **convention sur les substances psychotropes de 1971**.

2.5) Une nouvelle convention internationale relative à la répression du trafic illicite des drogues dangereuses (1936)

Cette convention est votée en 1936 pour la répression du trafic illicite des drogues nuisibles. Il s'agit là d'un changement important. Jusqu'ici, les conférences internationales avaient pour but de réglementer afin de restreindre les activités liées à la production et à la diffusion de certaines substances. Il s'agit maintenant d'une pénalisation.

À partir de 1936, la détention, l'usage de drogue et le trafic de drogue deviennent des crimes internationaux. C'est Harry Anslinger qui défendra cette idée. Mais fallait-il faire la différence entre les substances à visées médicales (la morphine utilisée pour soulager les douleurs) et celle à visées récréatives ? ⁽⁹⁸⁾

C'est alors qu'apparaissent les « tableaux » de substances contrôlées. Celles-ci seront placées dans un « tableau » en fonction de leur usage médical. Par exemple, la cocaïne apparaîtra dans le tableau des substances sans usage médical, la morphine dans celui pourvu d'intérêt médical. La distinction entre usage médical légitime et usage dit récréatif finira par s'imposer.

2.6) La convention unique sur les stupéfiants (1961)

La première convention internationale de l'opium de 1912, visait à réglementer l'import-export des dérivés du pavot. Elle fut complétée au fur et à mesure des années.

Ce n'est qu'en 1961 qu'un texte définitif est adopté : L'Organisation des Nations Unies réunit 73 délégations représentant autant de pays à New York pour établir une nouvelle convention. Cette convention est dite unique car elle rassemblera plusieurs textes qui traitent de la question des stupéfiants. ⁽¹⁶⁹⁾

Son objectif sera de limiter la production et le commerce de substances interdites en établissant une liste de ces substances qualifiées de stupéfiantes en y ajoutant le cannabis ainsi que les dérivés à l'opium, cocaïne...

Et qu'en est – il des Amphétamines... ?

Au cours des années 1960, les amphétamines ne sont pas considérées comme des stupéfiants mais seulement comme des molécules aux effets psychoactifs signalés.

Dans les conférences internationales sur les stupéfiants, on avait vu jusqu'ici s'opposer les pays producteurs de drogue (anti prohibitionnistes) et les pays consommateurs (prohibitionnistes). Avec la question des amphétamines, pour la première fois, la situation change. Les pays consommateurs pour la prohibition, deviennent aussi les pays préparateurs de drogues de synthèse.

Ils affirment qu'on ne peut mettre sur le même plan les drogues traditionnelles (le haschisch, l'opium, la cocaïne) et les drogues de synthèse comme les amphétamines. Du fait qu'elles soient fabriquées par des firmes possédant une expertise reconnue en matière sanitaire, leur production offrait toutes les garanties de qualité sans effet nocif ⁽⁹⁸⁾. Des témoignages de psychiatres soulignent eux aussi, le bénéfice que leurs patients ont pu tirer de l'usage d'amphétamines. À ce moment – là, on refuse d'assimiler que « l'amphétamine » est une « drogue ». Pour eux, leurs effets médicaux les placent du côté de la science et du progrès. De plus, ils se demandent si interdire la production légale des amphétamines n'allait pas conduire à une production illégale ?

Mais la question sur les amphétamines resurgit dans le milieu des années 60. Il devient évident que les amphétamines ont des propriétés addictives, qu'elles peuvent être à l'origine de pathologies, de toxicité et qu'elles peuvent provoquer certains comportements violents et incontrôlables. La Suède qui était jusque-là un pays libéral en matière de drogue, sera le premier pays en 1968 à voter le *Narcotic Drug Criminal*, la première loi sur les stupéfiants et particulièrement sur les amphétamines.

2.7) Convention sur les substances psychotropes (1971)

La convention unique sur les stupéfiants de 1961 réglementait précisément ces substances (principalement le cannabis, l'opium, la coca et leurs dérivés), mais présentait la lacune de ne pas porter sur les nouvelles substances synthétiques.

Une nouvelle convention convoquée par l'ONU, fut ratifiée le 21 février 1971 à Vienne par 34 pays et mise en application en 1976. ⁽¹⁷⁰⁾

Son objectif est de limiter la production et le commerce de substances psychotropes synthétiques en établissant une nouvelle liste de substances contrôlées qui incorpore les **amphétamines**. Cette nouvelle disposition allait restreindre l'utilisation thérapeutique d'amphétamines seulement à deux indications : le TDAH et la narcolepsie. **(Annexe 8)**

32 substances de synthèse seront soumises au contrôle. Elles seront réparties en quatre tableaux :

- **Tableau I** : liste des substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque grave pour la santé publique et une faible valeur thérapeutique.
- **Tableau II** : liste des substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne. **(Amphétamines)**
- **Tableau III** : liste des substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais une valeur thérapeutique moyenne à grande
- **Tableau IV** : liste des substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais une valeur thérapeutique faible à grande.

Les amphétamines figurent au tableau II. On assure que ce dispositif permettra de venir à bout du problème mondial de la drogue.

Tableau 24 : Liste des psychotropes placées sous contrôle international en vertu de la convention unique sur les psychotropes de 1971 (Liste réactualisée aujourd'hui) ⁽¹⁷¹⁾

TABLEAU I	TABLEAU II	TABLEAU III	TABLEAU IV
<p>Brolamfétamine ou 2,5-diméthoxy-4-bromoamphétamine (DOB)</p> <p>Cathinone</p> <p>DET</p> <p>DMA</p> <p>DMHP</p> <p>DMT</p> <p>DO-ET</p> <p>Éticyclidine ou PCE</p> <p>Étryptamine</p> <p>Lysergide ou LSD</p> <p>MDE ou N-éthyl MDA</p> <p>MDMA</p> <p>Mescaline</p> <p>Méthcathinone</p> <p>Méthyl-4 aminorex</p> <p>MMDA</p> <p>4-MTA</p> <p>N-hydroxy MDA</p> <p>Parahexyl</p> <p>PMA</p> <p>Psilocine</p> <p>Psilocybine</p> <p>Rolicyclidine ou PHP</p> <p>DOM ou STP</p> <p>Tenamfétamine ou MDA</p> <p>Ténocyclidine ou TCP</p> <p>Tétrahydrocannabinol</p> <p>TMA</p>	<p>Amphétamine</p> <p>Amineptine</p> <p>2C-B</p> <p>Dexamphétamine</p> <p>Dronabinol</p> <p>Fénétylline</p> <p>Lévamphétamine</p> <p>Lévométhamphétamine</p> <p>Mécloqualone</p> <p>Méthamphétamine</p> <p>Méthaqualone</p> <p>Méthylphénidate</p> <p>Phencyclidine ou PCP</p> <p>Phenmétrazine</p> <p>Racémate de Méthamphétamine</p> <p>Sécobarbital ou acide barbiturique</p> <p>Zipéprol</p>	<p>Amobarbital</p> <p>Butalbital</p> <p>Cathine</p> <p>Cyclobarbital</p> <p>Flunitrazépam</p> <p>Glutéthimide</p> <p>Pentazocine</p> <p>Pentobarbital</p>	<p>Allobarbital</p> <p>Alprazolam</p> <p>Amfépramone</p> <p>Aminorex</p> <p>Barbital</p> <p>Benzphétamine</p> <p>Bromazépam</p> <p>Brotizolam</p> <p>Butobarbital</p> <p>Camazépam</p> <p>Chlordiazépoxide</p> <p>Clobazam</p> <p>Clonazépam</p> <p>Clorazépate</p> <p>Clotiazépam</p> <p>Cloxacolam</p> <p>Délorazépam</p> <p>Diazépam</p> <p>Estazolam</p> <p>Ethchlorvynol</p> <p>Éthinamate</p> <p>Éthyl loflazépate</p> <p>N-éthylamphétamine</p> <p>Fencamfamine</p> <p>Fenproporex</p> <p>Fludiazépam</p> <p>Flurazépam</p> <p>Acide gamma-hydroxybutyrique ou GHB</p> <p>Halazépam</p> <p>Haloxazolam</p> <p>Kétazolam</p> <p>Léfétamine ou SPA</p> <p>Loprazolam</p> <p>Lorazépam</p> <p>Lormétazépam</p> <p>Mazindol</p> <p>Médazépam</p> <p>Méfénorex</p> <p>Méprobamate</p> <p>Mésocarbe</p> <p>Méthylphénobarbital</p> <p>Méthylprylone</p> <p>Midazolam</p> <p>Nimétazépam</p> <p>Nitrazépam</p> <p>Nordazépam</p> <p>Oxazépam</p> <p>Oxazolam</p> <p>Pémoline</p> <p>Phendimétrazine</p> <p>Phénobarbital</p> <p>Phentermine</p> <p>Pinazépam</p> <p>Pipradrol</p> <p>Prazépam</p> <p>Pyrovalérone</p> <p>Secbutabarbitol</p> <p>Témazépam</p> <p>Tétrazépam</p> <p>Triazolam</p> <p>Vinylbital</p> <p>Zolpidem</p>

2.8) Convention contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes (1988)

Cette loi rédigée par l'ONU, fut ratifiée le 20 décembre 1988 à Vienne pour une mise en application le 11 novembre 1990. Au 1^{er} novembre 2005, elle comporte 177 signataires. ⁽¹⁷²⁾

Elle vient renforcer les dispositions de la **Convention unique sur les stupéfiants de 1961** et de la **Convention sur les substances psychotropes de 1971** en termes de lutte contre le trafic de stupéfiants en définissant des moyens légaux. Elle vise à renforcer la coopération internationale en termes de crime organisé et de trafic illicite.

Elle établit une liste de substances contrôlées, non pas celle des substances psychoactives elles-mêmes, mais celle des précurseurs qui servent à les fabriquer. ⁽¹⁷³⁾

Cette nouvelle convention définira deux nouveaux tableaux de substances contrôlées :

- **Un Tableau des précurseurs (I)**
 - Ephédrine, pseudoéphédrine et 1-phényl-2-propanone (P2P) : Précurseurs de l'amphétamine et de la méthamphétamine.
 - Safrol, isosafrol et pipéronal (héliotropine) : Précurseurs de l'Ecstasy (MDMA)
 - Phénylpropanolamine (Noréphédrine et norpseudoéphédrine) : C'était un médicament de la famille des phényléthylamines utilisé comme décongestionnant nasal et des bronches, et comme anorexigène. Récemment, la phénylpropanolamine a été retirée du marché dans beaucoup de pays (dont la France). Cette noréphédrine est retrouvée à l'état naturel dans une plante appelée le khat. **(Annexe 9)**

- **Un Tableau des solvants (II)**

Tableau 25 : Liste des précurseurs et des solvants des substances psychoactives contrôlées

TABLEAU I	TABLEAU II
Acide N-acétylanthranilique Acide lysergique Anhydride acétique Éphédrine Ergométrine Ergotamine Isosafrole 3,4-méthylènedioxyphényl-2-propanone (MDA) Noréphédrine Permanganate de potassium 1-phényl-2-propanone (P2P) Pipéronal Pseudoéphédrine Safrole	Acétone Acide anthranilique Acide chlorhydrique Acide phénylacétique Acide sulfurique Éther éthylique Méthyléthylcétone Pipéridine Toluène

Même après l'interdiction des précurseurs, la consommation générale des psychotropes de synthèse prohibés a, malgré tout, continué d'augmenter.

3) Règlementation des amphétamines en France

3.1) Première loi des stupéfiants en France (1916)

Le premier texte français concernant des substances vénéneuses est un édit du 31 août 1682 qui vise à prévenir les empoisonnements à l'arsenic. La loi du 19 juillet 1845 qui réglementait la vente, l'achat et l'emploi des substances vénéneuses (72 produits parmi lesquels l'opium, la morphine, la cocaïne), n'avait pas pour objectif la répression de l'usage de ces produits. Seul était visé le détournement de l'usage pharmaceutique à des fins criminelles.

C'est avec l'apparition des premières fumeries d'opium en France que la condamnation de l'usage à des fins récréatives sera introduite dans la loi du 12 juillet 1916 qui crée donc pour la première fois le délit "d'usage en société". Cette loi concerne l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses notamment l'opium, la morphine et la cocaïne.

3.2) Les amphétamines dans la loi française (1970)

Vendues sans ordonnance jusqu'en 1955, les amphétamines sont inscrites sur la liste des stupéfiants depuis l'arrêté d'octobre 1967. Elles sont à partir de là, soumises aux mêmes contrôles que les substances concernées par la loi de 1916 (loi relative aux stupéfiants).⁽⁹⁸⁾

Mais en 1970, une nouvelle loi vient la remplacer. Elle reprendra les concepts antérieurs en les approfondissant :

→ **Loi n° 70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses. (Loi Mazeaud)**

Cette loi, appelée aussi loi Mazeaud est une loi d'exception fixant le cadre légal relatif aux drogues en France. Elle est votée le 31 décembre 1970 et publiée au Journal officiel de la République française le 3 janvier 1971.⁽¹⁷⁴⁾

Cette loi se place sous le signe de la "lutte contre la toxicomanie", en mettant en place une collaboration entre le corps judiciaire et le corps médical. Elle introduit l'idée que le toxicomane est un délinquant ou bien un malade. En France cette conception médico – légale de la toxicomanie va s'imposer et fera intervenir simultanément le médecin, le psychologue et le juge. Cette loi sanctionnera également la production, la vente, et l'organisation de la production ou de la cession de stupéfiants.

Les mesures prises jusque-là étaient pourtant parvenues à réduire la toxicomanie. Cependant, on réalisera que ces mesures (interdiction des précurseurs, contrôle des substances) seront insuffisantes pour empêcher la consommation des psychotropes de synthèse. Une production clandestine déjà existante se développera davantage. Celle – ci déjà anticipée par les pays prohibitionnistes va s'avérer difficile à maîtriser...

E. Production clandestine et trafic illicite de méthamphétamine

L'interdiction des amphétamines ne fera pas disparaître le désir mais plutôt le fera croître. Le fait que la substance soit interdite laisse penser que ses vertus sont peut-être supérieures à celles qu'on pourrait lui trouver si elle était en libre accès.

Cette situation conduira certains consommateurs, à produire des substances interdites et à faire un marché clandestin.

1) Production clandestine, trafic et distribution de méthamphétamine

Le marché clandestin d'amphétamines va, dans un premier temps, s'approvisionner dans les compléments alimentaires destinés aux animaux et, en particulier, aux poules (ces compléments sont utilisés afin qu'elles pondent davantage). Mais, cette source d'approvisionnement devenant inconvenue, une autre apparaîtra aussitôt : la synthèse clandestine de méthamphétamine, les « *meth labs* ». ⁽⁹⁸⁾

L'expression de « *laboratoire clandestin* » s'applique à tout lieu secret ou caché où des réactifs chimiques sont utilisés pour réaliser la synthèse de produits qui font partie de la catégorie des stupéfiants. Le plus souvent, il s'agit d'une cuisine aménagée de telle sorte qu'elle puisse être rapidement transformée en lieu de production de méthamphétamine.

1.1) Aux États-Unis

Le premier laboratoire clandestin illicite fut découvert aux États-Unis en 1963, avant l'interdiction de la substance lors d'une explosion qui tua le manipulateur. ⁽¹⁷⁵⁾

Ce sont d'abord les gangs de motards (appelés *outlaws motorcycle gangs*) de Californie et du Nord – Ouest Pacifique qui vont se spécialiser dans cette production illicite et clandestine de méthamphétamine ⁽¹⁷⁶⁾. On dit que les amphétamines se glissent dans leurs peaux de cuir comme la main dans un gant. Leurs productions vont ne faire qu'alimenter leur culture et leur philosophie qui se veut sauvage.

1.2) Au Mexique

Dans les années 1980, de nouveaux concurrents arrivent sur le marché de la méthamphétamine. C'est au Mexique que vont s'établir ces nouvelles filières de production, qui dépasseront très vite la fabrication artisanale des gangs motorisés.

En effet, les laboratoires mexicains sont souvent beaucoup plus grands et sécurisés et permettent de produire de plus grosses quantités de produits qu'aux Etats-Unis. La mise en place des contrôles sur les produits précurseurs (convention de 1988) a constitué un frein dans la fabrication de méthamphétamine sur le territoire américain, laissant une bonne place aux trafiquants mexicains.

Le 26 Février 1999, les frères Amezcuas, surnommés « les rois de la méthamphétamine » sont arrêtés au Mexique. En l'espace d'une dizaine d'années, ces trois frères seraient passés d'un petit trafic dans le sud de la Californie au rang de premier fournisseur mondial de méthamphétamine. Aujourd'hui encore, ce sont les productions clandestines du Mexique qui alimentent le marché américain. ⁽⁹⁸⁾

1.3) En Asie

La production de méthamphétamine ne touche pas seulement le continent américain. L'une des régions les plus productives au monde se situe au niveau du triangle d'or, une zone d'Asie du Sud-Est comprenant le Laos, la Birmanie, et la Thaïlande qui s'étendra à la Malaisie, l'Australie, l'Indonésie... Cette région, connue essentiellement pour y abriter l'une des plus grosses productions d'opium au monde, connaît aussi une longue histoire sur la production de méthamphétamine. ⁽¹⁷⁷⁾

En 1997, une crise économique frappe la Thaïlande. Le nombre de dealers augmente et un trafic s'étend rapidement. En quelques années, la production va passer d'un niveau presque insignifiant à quelques 700 millions de tablettes par an. Parallèlement, le nombre de prisonniers est multiplié par trois et 70 % des détenus sont incarcérés pour des crimes liés à la drogue. ⁽¹⁷⁸⁾



Photo 23 : Pilules de méthamphétamine saisies et entreposées au nord de Bangkok (26 juin 2020 Lillian Suwanrumpha)

Face à cette situation, le gouvernement Thaïlandais agit. Au moyen de campagnes publicitaires dissuasives, il donnera un nouveau nom à la méthamphétamine associée à la caféine : « *ya ba* » qui signifie « *drogue folle* » ou « *pilule de folie* » censé par ses connotations négatives repousser la consommation de celle – ci. Mais cela ne changera pas son extension qui ne fera que grandir notamment dans les universités. Le nom *Ya ba* restera. ⁽⁹⁸⁾

1.4) En Europe

En ce qui concerne l'Europe, la production de méthamphétamine est pour le moment limitée. Selon un rapport de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, neuf laboratoires à domicile sur dix pour la production illégale de méthamphétamine découverts dans l'Union européenne en 2017, étaient situés sur le territoire tchèque. ⁽¹⁷⁹⁾

En France, la consommation reste faible et concerne surtout une population jeune allant de 18 à 35 ans.

2) Synthèse clandestine de méthamphétamine

La première étape consiste à obtenir un précurseur chimiquement pur pour cette synthèse de méthamphétamine ⁽¹⁸⁰⁾. Ce précurseur est le plus souvent l'éphédrine (retrouvé dans quelques spécialités pharmaceutiques en vente libre pour traiter les allergies, le rhume des foins).

Cependant, l'éphédrine, présente dans ces médicaments n'est pas chimiquement pure. Il faudra donc extraire l'éphédrine purifiée de ces spécialités par distillation en phase vapeur. La méthamphétamine illicite sera produite le plus souvent par la réduction de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine. Cette opération de réduction peut être réalisée en faisant réagir l'éphédrine avec de l'acide iodhydrique en présence de phosphore rouge (voie de Nagai) ⁽⁹⁸⁾. L'avantage est que ces composants sont retrouvés en vente libre dans les produits de la vie courante (l'acide hydro-iodique est obtenue à partir de teinture d'iode disponible en pharmacie et le phosphore rouge est présent dans les grattoirs de boîtes d'allumettes). Cette facilité de production conduira à un large développement des laboratoires clandestins.

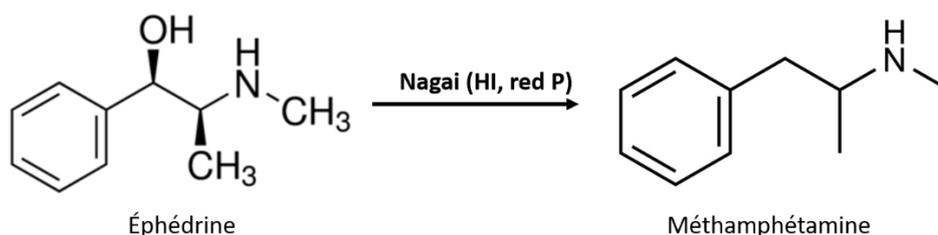


Figure 70 : Réduction de l'éphédrine en méthamphétamine

Il existe d'autres voies de synthèse pour obtenir de la méthamphétamine. Par exemple, les synthèses à partir de la 1-phényl-2-propanone (P2P) donnant de la méthamphétamine racémique comme la voie Leuckart et l'amination réductrice et des voies de synthèse utilisant de la L – éphédrine ou de la D – pseudoéphédrine donnant ainsi la d- méthamphétamine plus puissante (réactions de Moscow, Birch, Nagai..). La présence d'impuretés pourra varier selon les moyens et les voies de productions utilisées. ⁽¹⁸¹⁾

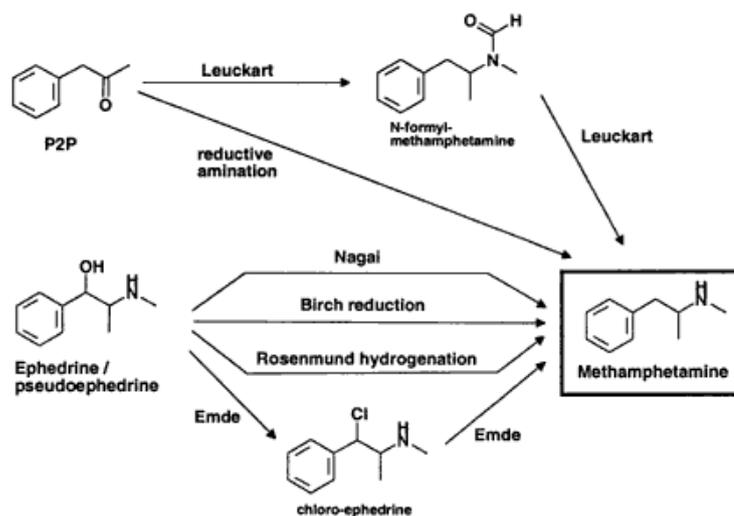


Figure 71 : Les voies de synthèse les plus courantes de la méthamphétamine fabriquée clandestinement ⁽¹⁸²⁾

3) Formes et aspect de la méthamphétamine illicite

La méthamphétamine illicite se présente sous diverses formes ⁽¹⁸³⁾ :

- Sous forme de **poudre fine blanche, indolore et amère** sous le nom de « *speed* ». (Parfois avec des traces de gris, rose ou jaune)
- Sous forme de **poudre cristalline** ressemblant à des cristaux, des fragments de verre ou à des roches brillantes appelés « *Crystal Meth* », « *Ice* » (glace) ou « *glass* » (verre), « *crank* ».
- Sous forme de **comprimés ou gélules** appelés « *Pilules thaïes* », « *bennies* », « *dexys* » « *pep pills* » ou « *pilule ya ba* ».



Photo 24 : Amphétamine sous forme de poudre « *Speed* »



Photo 25 : Cristaux de méthamphétamine « *Crystal Meth* »

Il n'est pas rare de retrouver de la méthamphétamine mélangée avec d'autres drogues comme l'ecstasy ou la cocaïne ou des associations de plusieurs compositions amphétaminiques (dexamphétamine, amphétamine, méthamphétamine). ⁽¹⁴¹⁾

F. Nouvelle drogue de synthèse : l'Ecstasy

1) L'Ecstasy

L'ecstasy (synonyme de *ecsta*, *pilule d'amour*, *essence*, E, EX, XTC, *Chamallow*..) aussi appelée MDMA est le diminutif de *Méthylène – Dioxy-Méthyl-Amphétamine*. Dérivée de l'amphétamine, c'est aussi une phényléthylamine ayant des propriétés psychostimulantes.

Sa structure chimique est proche de celle de la MDA (*Méthylène-Dioxy-Amphétamine*). Elle diffère de celle-ci par l'ajout d'un groupement méthyl sur l'atome d'azote comme c'est le cas entre l'amphétamine et la méthamphétamine.

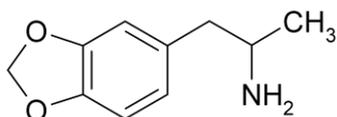


Figure 72 : 3,4-MéthylèneDioxy-Amphétamine (MDA)

De même, la molécule de MDMA est chirale et possède un mélange racémique de deux énantiomères :

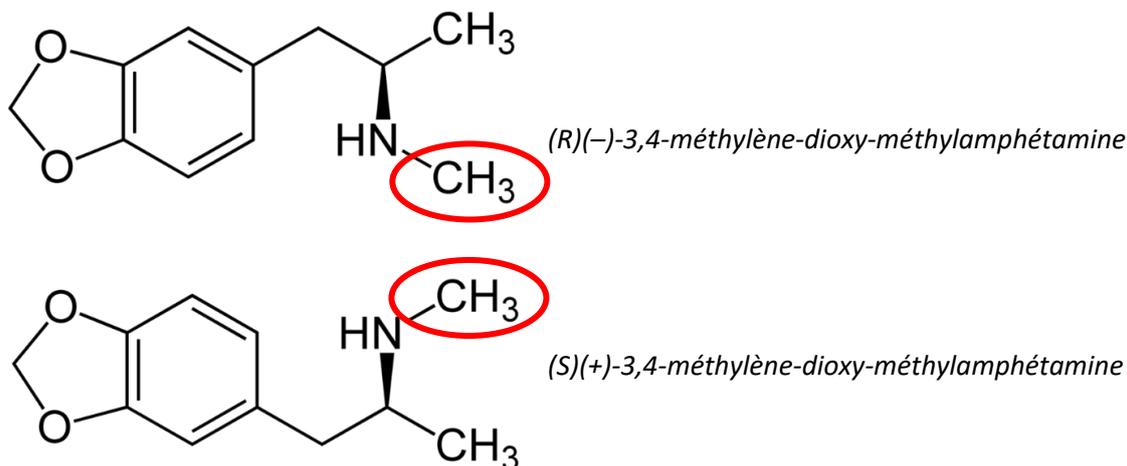


Figure 73 : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA)

2) Synthèse de la MDMA

Le précurseur principal de la MDMA est l'huile essentielle de saffrole, issue des racines du sassafras, un arbre qui pousse en Asie, Amérique du Nord et du Sud, principalement cultivé au Brésil, en Thaïlande ou au Viêt Nam. Le saffrole est extrait de l'huile par distillation, transformé en isosaffrole, puis en MDP2P qui est le produit intermédiaire servant à la fabrication des différentes molécules : MDA, MDEA, MDMA, etc...

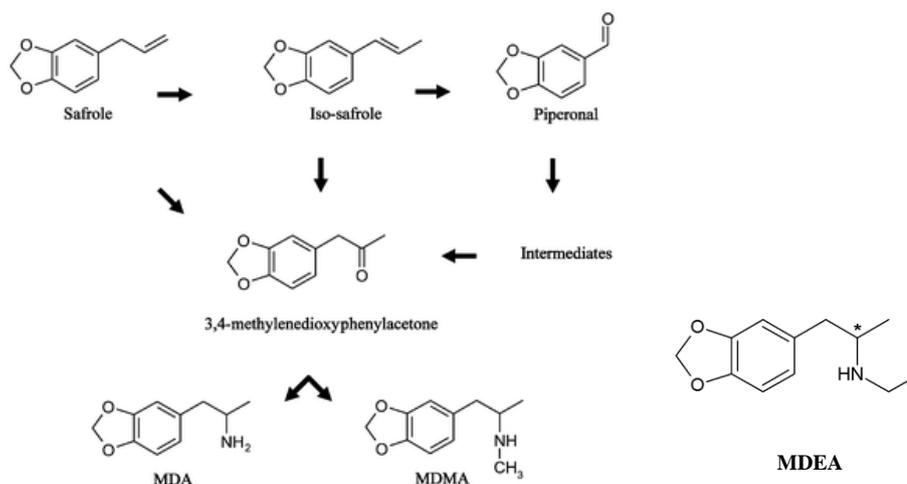


Figure 74 : Synthèse de la MDMA

3) Historique de la MDMA

3.1) Découverte

La MDMA fut synthétisée pour la première fois en 1876 par un chimiste allemand Anton Köllisch. Il en décrit ses caractéristiques chimiques sans s'intéresser en détail à ses propriétés pharmacologiques. En 1912, le laboratoire allemand Merck entreprend un essai clinique en espérant l'utiliser comme anorexigène. Mais le résultat est jugé peu concluant. Un brevet est déposé, mais le produit n'est pas commercialisé car les chercheurs de la société Merck lui trouvent des effets étranges.⁽¹²⁷⁾

C'est dans les années 60, qu'un chimiste américain Alexander Shulgin, fait un certain nombre d'expériences sur des molécules qu'il teste sur lui – même. Il oriente ses recherches vers les drogues psychédéliques et synthétise en 1964, la MDMA qui avait été abandonnée. Intrigué par ses effets sur l'esprit, il sera le premier à réaliser qu'elle pouvait avoir des effets psychothérapeutiques.⁽¹⁸⁴⁾

3.2) L'Ecstasy : la nouvelle drogue du XXe siècle

Les choses vont changer vers le milieu des années 1980, au moment où une firme texane décide d'engager la production en grande quantité et de diffuser la substance sous le nom d'«Ecstasy»⁽¹⁸⁵⁾. L'ecstasy a d'abord été présentée en tant que produit psychotrope stimulant et aphrodisiaque.

Mais avant même qu'on puisse tester ses effets thérapeutiques, la MDMA a trouvé sa place chez les fêtards à la fin des années 70. Elle devient connue sous le nom de « pilule d'amour ». Consommée pour ses effets stimulants, désinhibants, euphorisants et hallucinogènes, elle intéressera un public plus large et plus jeune notamment, en milieu festif, lors de *rave-parties*, de festivals, ou encore dans les boîtes de nuit.⁽¹⁸⁶⁾

4) Substance psychédélique : effets entactogènes ou empathogènes

La MDMA a une action psychostimulante et psychodysléptique (Hallucinogène). Cela s'explique parce qu'elle agit essentiellement sur la libération de sérotonine, l'inhibition de sa synthèse et le blocage de sa recapture. Celle – ci est impliquée dans la régulation des affects et de l'humeur.⁽¹⁾

En 1983, Ralph Metzner invente le terme « *empathogène* » pour qualifier les effets spécifiques de la MDMA. Cela signifie une substance qui génère un état d'empathie vis - à - vis de soi – même et des autres et qui fait ressortir les émotions et les sentiments.

Puis en 1986, David E. Nichols et Alexander Shulgin rejettent cette terminologie initiale (empathogène) afin d'éviter une mauvaise association de cette dernière avec les connotations négatives liées à la racine grecque « pathos » (la souffrance). Ils créent à la place, le

terme « *entactogène* » qui vient étymologiquement du grec « *en* » (dedans), « *tactus* » (toucher) et « *gen* » (produire) pour désigner une substance qui paraît accroître la communication, procure du tact et le sentiment de proximité. Elle facilite l'expression des émotions et augmente le besoin de contact intellectuelle et physique (attitudes plus sociales et conviviales).⁽¹⁸⁷⁾

5) Composition et forme de l'Ecstasy

L'ecstasy est vendue le plus souvent sous forme de poudre, de comprimés de couleur (forme et taille variable avec logo) ou de gélules contenant des doses de 50 à 200 mg.

Certains échantillons d'Ecstasy ne contiendront pas uniquement de la MDMA mais d'autres substances nocives par exemple des stimulants (amphétamine, caféine, éphédrine), des analgésiques (codéine, aspirine, paracétamol), des hallucinogènes (LSD, atropine, kétamine), ou encore des anabolisants (testostérone,...).⁽¹⁾



Photo 26 : Comprimés d'Ecstasy

6) Projets de législation internationaux sur la prohibition de l'Ecstasy

6.1) Article sur la neurotoxicité dopaminergique de la MDMA par Ricaurte

En 1985, George A. Ricaurte, chercheur à l'Université Johns Hopkins de Baltimore, publie un article dans la revue scientifique *Science* sur les effets du MDA. Il affirme que celui-ci a un effet neurotoxique et montre qu'il entraîne une réduction du taux de sérotonine dans certaines parties du cerveau du rat.

En septembre 2002, Ricaurte publie un nouvel article, toujours dans la revue *Science*. Il tente d'évaluer la toxicité du MDMA sur le singe. Il affirme que l'Ecstasy entraîne des modifications irréversibles du système nerveux dans les régions cérébrales riches en neurones à sérotonine. Et, il affirme une neurotoxicité dopaminergique chez le singe avec le risque de développer des troubles neuropsychiatriques (comme la maladie de Parkinson)⁽¹⁸⁸⁾. Mais Colin Blakemore, montrera après expérimentation, que ses articles contiennent de nombreuses erreurs et précise que son interprétation présente des biais avec des résultats inexacts.

La rétractation de l'article de Ricaurte est publiée le 2 septembre 2003 dans la revue *Science*. Ricaurte déclare s'être trompé et avoir utilisé de la méthamphétamine dans les tests et non de la MDMA. Il explique que l'origine du problème provenait d'une erreur d'étiquetage (ainsi les singes auraient reçu de la méthamphétamine et non du MDMA) qui aurait causé la neurotoxicité sérotoninergique et dopaminergique rapportées.⁽¹⁸⁹⁾

6.2) Aux États – Unis

Alexander Shulgin avait espéré faire reconnaître les vertus thérapeutiques du MDMA dans le traitement de sujets souffrant de maladies chroniques, résistant au traitement du syndrome de stress post-traumatique. ⁽¹²⁷⁾

Mais dès 1985, la Drug Enforcement Administration (DEA) classe l'Ecstasy dans le tableau I du « Controlled Substance Act » ou CSA (Classement de Substances Contrôlées réalisé en 1970) ⁽¹⁹⁰⁾. Ce classement s'applique aux stupéfiants, hallucinogènes, psychotropes et toutes autres drogues dangereuses et se divise en cinq tableaux par ordre de sévérité décroissante sur le plan répressif. En septembre 1987, sous la pression médicale des psychiatres américains, la MDMA est temporairement déclassée dans un tableau moins restrictif, leur permettant de prescrire sous contrôle médical. Mais la preuve qu'elle provoque chez le singe de graves atteintes du système sérotoninergique conduit la DEA à l'inscrire à nouveau au tableau I des substances contrôlées en avril 1988. ⁽¹⁹¹⁾

Cependant l'interdiction reste locale. Cette convention entraînera la production clandestine d'Ecstasy. Aujourd'hui, l'Ecstasy fait régulièrement la une de l'actualité lors de la découverte de laboratoires clandestins où l'on opère sa synthèse, ou lors de saisies importantes ⁽¹⁹²⁾. Il existe des réseaux de vente internet (Silk road, Alphabay, Dream market,..) qui alimentent ce trafic mondial mais aussi des réseaux postaux. La Chine en est un des plus gros exportateurs avec les États – Unis.

6.3) En France

L'Ecstasy sera inscrite sur la liste des stupéfiants dès juillet 1986 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

6.4) Sur le plan international

La MDMA fait partie des psychotropes du tableau I de la convention de Vienne de 1971 (ONU).

Comme nous avons pu le voir, l'Ecstasy fut très rapidement classée comme stupéfiant, sans que l'on ait pu explorer tout son potentiel thérapeutique, à contrario de ce que l'on a pu observer pour les dérivés amphétaminiques « classiques ».

Le principe de précaution s'est ici appliqué d'emblée, afin d'essayer de protéger la société des usages détournés de cette substance, sans réelle efficacité, au détriment de la recherche de potentiels effets bénéfiques...

CONCLUSION

En l'espace d'une quarantaine d'années, de 1930 à 1970, les amphétamines, leur mise sur le marché, leur histoire, les expériences réalisées à leur sujet, les réflexions qu'elles ont suscitées jusqu'à leur interdiction internationale, ont constitué une grande problématique croisant à la fois la chimie, la biologie, la médecine, la psychologie, ainsi que la sociologie et la politique. Leurs usages diversifiés (anorexigène, antidépresseur, ...) ont été fondés sur les effets stimulants et positifs qu'elles produisaient avant même qu'on s'aperçoive de leurs potentiels effets addictif et toxique. Avec le temps, en France, l'ensemble des substances amphétaminiques est passé du statut de médicament légal à celui de drogue illégale, excepté le méthylphénidate (RITALINE[®]) toujours indiqué aujourd'hui pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité de l'enfant (TDAH).

Parallèlement la production clandestine de méthamphétamine qui existait déjà mais de façon seulement sporadique, va se développer et se répandre aux quatre coins du globe, touchant plus d'une centaine de pays. Aujourd'hui, l'abus de ces substances est devenu une préoccupation majeure sanitaire et sociale dans le monde entier. Malgré la législation qui s'applique aux substances contrôlées, les producteurs de drogues de synthèse seront toujours en avance et trouveront inévitablement une alternative pour continuer leur marché.

Finalement, l'amphétamine restera le premier médicament psychoactif, apprécié pour ses effets sur l'humeur, ce qui a fait naître à ses débuts, de nombreux espoirs en thérapeutique, jusqu'à même être considérée par certains comme un médicament « miracle ». Mais au fil du temps et des dérives, la société a pris de plus en plus conscience des effets néfastes de cette substance et de ses apparentés, entraînant une remise en question de leurs bien-fondés en thérapie et aboutissant à leur classification comme produits stupéfiants. De ce fait, aujourd'hui, l'usage de cette classe pharmacologique est principalement un usage illicite, tant les indications thérapeutiques ce sont raréfiées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vaubourdolle M. Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques. 3e édition. Vol. TOME 1. W. Kluwer; 2007. 1060 p.
2. ADDICA - Réseau Addictions de Champagne-Ardenne [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://reseaux-sante-ca.org/?Les-differentes-classifications-des-substances-psycho-actives&reseau=addica>
3. Nouvel P. II. La puissance [Internet]. 2015 [cité 27 août 2020]. Disponible sur: https://www.cairn.info/feuilleter.php?ID_ARTICLE=PUF_NOUVE_2009_01_0029
4. Enantiomerism | Deranged Physiology [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/pharmaceutics/Chapter%20201/enantiomerism>
5. Bett WR. Bensedrine sulphate in clinical medicine; a survey of the literature. *Postgrad Med J*. août 1946;22:205-18.
6. Easton N, Steward C, Marshall F, Fone K, Marsden C. Effects of amphetamine isomers, methylphenidate and atomoxetine on synaptosomal and synaptic vesicle accumulation and release of dopamine and noradrenaline in vitro in the rat brain. *Neuropharmacology*. févr 2007;52(2):405-14.
7. La réaction de Leuckart : préparation de la 1-Phényléthanamine et résolution du mélange racémique. 1991;85:10.
8. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. juin 2013;27(6):479-96.
9. anaisbpr. Le compas du plaisir : une perspective des addictions chez l'humain Partie 1 [Internet]. tousimplement. 2015 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://anaisbpr.wordpress.com/2015/02/04/le-compas-du-plaisir-une-perspective-des-addictions-chez-lhumain-partie-1/>
10. Id - La dépression Physiopathologie, prise en charge, .pdf [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732032/document>
11. Bryan Kolb et Ian Q. Whisshaw. Cerveau et comportement de Boeck Université, 2e édition, 2008. [Internet]. De Boeck Supérieur. 2020 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807302402-cerveau-et-comportement>
12. Association pour la Recherche sur l'Atrophie Multi-systématisée - Information Soutien en Europe (ARAMISE) [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ams-aramise.fr/articles.php?lng=fr&pg=1480&tconfig=0|0|>
13. Le Cerveau à tous les niveaux [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_cr/i_03_cr_que/i_03_cr_que.html
14. Ramamoorthy S, Shippenberg TS, Jayanthi LD. Regulation of monoamine transporters: Role of transporter phosphorylation. *Pharmacol Ther*. févr 2011;129(2):220-38.

15. Teng L, Crooks PA, Dwoskin LP. Lobeline displaces [3H]dihydrotetrabenazine binding and releases [3H]dopamine from rat striatal synaptic vesicles: comparison with d-amphetamine. *J Neurochem.* juill 1998;71(1):258-65.
16. Mantle TJ, Tipton KF, Garrett NJ. Inhibition of monoamine oxidase by amphetamine and related compounds. *Biochem Pharmacol.* 15 sept 1976;25(18):2073-7.
17. Bourne - Pharmacocinétique- Pharmacodynamie.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.infirmiers.com/pdf/pharmacologie.pdf>
18. Viala et Botta A et A. Toxicologie 2e édition. 2e édition. Lavoisier;
19. Bulletin d'information toxicologique, volume 32, n.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/toxicologie-clinique/bit/2016_bit_v32_no2_complet.pdf
20. INSQ (Institut National de Santé du Québec). Bulletin d'information toxicologique, volume 32, numéro 2. 32:19.
21. Edeleanu L. Über einige Derivate der Phenylmethacrylsäure und der Phenylisobuttersäure. [Berlin]; 1887.
22. Barmack JE. Studies on the psychophysiology of boredom: Part I. The effect of 15 mgs. of benzedrine sulfate and 60 mgs. of ephedrine hydrochloride on blood pressure, report of boredom and other factors. *J Exp Psychol.* 1939;25(5):494-505.
23. Ephedra sinica Stapf, E. [Internet]. Toxiplante. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.toxiplante.fr//monographies/ephedra.html>
24. Barger G, Dale HH. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J Physiol.* 11 oct 1910;41(1-2):19-59.
25. Vidil G. La méthamphétamine : portrait d'une drogue. 2011.
26. Jesse Hicks. Institut d'Histoire des Sciences : La vie, la mort et la renaissance de l'amphétamine [Internet]. Science History Institute. 2012 [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencehistory.org/distillations/fast-times-the-life-death-and-rebirth-of-amphetamine>
27. Alles G. The comparative physiological action of phenylisopropylamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. [cité 12 déc 2020]; Disponible sur: <https://jpet.aspetjournals.org/content/47/3/339>
28. Miller H, Piness G. A synthetic substitute for ephedrine the chemistry, pharmacology and clinical application of phenylethanolamine sulfate. *J Am Med Assoc.* 6 oct 1928;91(14):1033-5.
29. Bett WR. Benzedrine Sulphate in Clinical Medicine. *Postgrad Med J.* août 1946;22(250):205-18.
30. « Experimental Studies Upon the Toxicity of Benzedrine Sulphate in Various Animals », 1939 | ArchivesSpace Public Interface [Internet]. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: https://cpparchives.org/repositories/2/archival_objects/2782
31. Council on Pharmacy and Chemistry (USA), Present satus of Benzedrine Sulfate, *JAMA.* 1937;
32. ADAMEC C. Amphetamines and Methamphetamine. *Understanding drugs.*p106. 2011.

33. Wesson DR. Propylhexdrine. Drug Alcohol Depend. 1 juin 1986;17(2):273-8.
34. Word of molécule : Amphétamine [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.worldofmolecules.com/drugs/amphetamine.htm>
35. Bensedrine USA: amphetamine inhaler advertising, 1943 & 1944 [Internet]. [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.bonkersinstitute.org/medshow/bensedrinearmy.html>
36. Zarcone V. Narcolepsy. N Engl J Med. 31 mai 1973;288(22):1156-66.
37. Montplaisir J, Poirier G, Godbout R, Marinier R. La narcolepsie : un modèle d'étiologie multifactorielle. médecine/sciences. 1988;4(4):239.
38. Billard Michel. Somnolence diurne excessive. Rev Prat. 2007;57:10.
39. Slowik JM, Collen JF, Yow AG. Narcolepsy [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459236/>
40. Ravel J-M, Mignot EJM. [Narcolepsy: From the discovery of a wake promoting peptide to autoimmune T cell biology and molecular mimicry with flu epitopes]. Biol Aujourdhui. 2019;213(3-4):87-108.
41. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. Sleep. nov 1997;20(11):1012-20.
42. Montplaisir J, Godbout R. Serotonergic reuptake mechanisms in the control of cataplexy. Sleep. 1986;9(1 Pt 2):280-4.
43. Prinzmetal M, Bloomberg W. The use of Bensedrine for the treatment of narcolepsy. J Am Med Assoc. 21 déc 1935;105(25):2051-4.
44. dexedrine_fr.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.paladin-labs.com/our_products/dexedrine_fr.pdf?ver=9.0
45. HAS. HAS : Commission de la Transparence. Avis 12 decembre 2018. Méthylphénidate.
46. AVIS DE LA COMMISSION 12 juin 2002, Ritaline LI [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct021138.pdf>
47. OMS | Dépression [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/depression/fr/>
48. Dépression : quels symptômes ? [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/symptomes-diagnostic-evolution>
49. Konne C. La Dépression: Physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif. :126.
50. Les mécanismes biologiques de la dépression [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/mecanismes/>
51. Myerson, A. Effect of benzedrine sulfate on mood and fatigue in normal and in neurotic persons. - PycNET. 1936 [cité 7 déc 2020]; Disponible sur: <https://psycnet.apa.org/record/1937-03204-001>

52. Rasmussen N. Making the first anti-depressant: amphetamine in American medicine, 1929-1950 - PubMed [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16492800/>
53. Rasmussen N. America's First Amphetamine Epidemic 1929–1971. *Am J Public Health*. juin 2008;98(6):974-85.
54. Gottlieb JS. The use of sodium amytal and benzedrine sulfate in the symptomatic treatment of depressions. *Dis Nerv Syst*. févr 1949;10(2):50-2.
55. Guttmann E. The Effect of Benzedrine on Depressive States | Journal of Mental Science | Cambridge Core [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-mental-science/article/abs/effect-of-benzedrine-on-depressive-states/ADC08247AC2E79DDA07015A8427B803E>
56. Hoffmann H. Der Struwwelpeter Merry Stories and Funny Pictures [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=d5vztgAACAAJ&dq=heinrich+hoffmann+der+struwwelpeter+1845&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKewjGj7qu0oTvAhVLhRoKHYNVD10Q6AEwAHoECAYQAg>
57. Tredgold AF. Mental deficiency (amentia) [Internet]. New York, Wood; 1908 [cité 7 déc 2020]. 478 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/deficiency00tredmentalrich>
58. Purper-Ouakil D, Lepagnol-Bestel A-M, Grosbellet E, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité. *médecine/sciences*. 1 mai 2010;26(5):487-96.
59. Comprendre le TDAH | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trouble-deficit-attention-hyperactivite-tdah/comprendre-tdah>
60. Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(3):220-3.
61. Masson E. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : données récentes des neurosciences et de l'expérience nord-américaine [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/261389/article/le-trouble-deficitaire-de-lattention-avec-hyperact>
62. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2003;9(3):184-95.
63. Russell VA, Sagvolden T, Johansen EB. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* BBF. 15 juill 2005;1:9.
64. Annick V. Aide - mémoire pour la Médication TDAH au Canada - mars 2019. Univ LAVAL - Fac Médecine. :2.
65. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry*. 1 nov 1937;94(3):577-85.
66. Bradley C, Bowen M. Amphetamine (benzedrine) therapy of children's behavior disorders. *Am J Orthopsychiatry*. 1941;11(1):92-103.
67. Molitch M, Sullivan JP. The effect of benzedrine sulfate on children taking the new Stanford Achievement Test. *Am J Orthopsychiatry*. 1937;7(4):519-22.

68. Gross MD. A comparison of dextro-amphetamine and racemic-amphetamine in the treatment of the hyperkinetic syndrome or minimal brain dysfunction. *Dis Nerv Syst.* janv 1976;37(1):14-6.
69. Dupanloup A. Pistes sociologiques pour une histoire des prescriptions de Ritaline aux enfants hyperactifs. 2003 [cité 9 déc 2020]; Disponible sur: <http://www.e-periodica.ch/digbib/view?pid=tra-001:2003:1::185>
70. Conners CK, Eisenberg L. The effects of methylphenidate on symptomatology and learning in disturbed children. *Am J Psychiatry.* nov 1963;120:458-64.
71. Avis de la commission. 12 juin 2002. Ritaline LI 10 mg [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct021138.pdf>
72. Lp R, de B. AVIS DE LA COMMISSION 14 janvier 2004, Ritaline LP. :9.
73. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. Rapport ANSM juillet 2013 [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf
74. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance>
75. REGULATORY NEWS: Richwood's Adderall :: Publisher's Spotlight :: Pharma & Medtech Business Intelligence - preserved by Arquivo.pt [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://arquivo.pt/wayback/20160523200531/http://www.elsevierbi.com/Publications/Health-News-Daily/1996/2/22/REGULATORY-NEWS-Richwoods-Adderall>
76. Adderall IR vs XR - A True User's Experience [Internet]. FocusWish. [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: <https://focuswish/posts/adderall-ir-vs-xr>
77. Xr A. ADDERALL : Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg et 30mg. :40.
78. Pennick M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 24 juin 2010;6:317-27.
79. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* nov 2002;27(5):699-711.
80. Gasc M. Pervitine, la drogue des nazis [Internet]. Raconte-moi l'Histoire. 2016 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.racontemoihistoire.com/2016/12/pervitine/>
81. Documentaire ARTE 2015, La pilule de Göring - Fabuleuse histoire de la Pervitine [Internet]. [cité 5 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=VRyzPKhLucE>
82. OHLER N. L'extase totale: Le IIIe Reich, les Allemands et la drogue. La Découverte; 2018. 295 p.
83. Wajeman PL. Nazis dans la poudre: un essai révèle, un roman anticipe. :4.
84. Dubuisson C. MARY: Secrets d'hiver. BoD - Books on Demand; 2020. 154 p.

85. Drogue de combat durant la Seconde Guerre Mondiale [Internet]. dasboot.forumactif.com. [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: <https://dasboot.forumactif.com/t18124-drogue-de-combat-durant-la-seconde-guerre-mondiale>
86. Heston LL. The Medical Casebook of Adolf Hitler: His Illnesses, Doctors and Amphetamine Abuse. iUniverse; 2007. 184 p.
87. Jenkins JP. methamphetamine | Definition, Physiological Effects, Crystal Meth, & Meth Lab [Internet]. Encyclopedia Britannica. 2012 [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/methamphetamine>
88. Drogues de guerre – 3. La drogue qui faisait planer la RAF [Internet]. Curieuses Histoires. 2017 [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.curieuseshistoires.net/drogues-de-guerre-3-drogue-faisait-planer-raf/>
89. Miller G. « Go » pills for F-16 pilots get close look / Amphetamines prescribed in mission that killed Canadians [Internet]. SFGATE. 2003 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.sfgate.com/news/article/Go-pills-for-F-16-pilots-get-close-look-2687644.php>
90. Kristen G, Schaefer A, Von Schlichtegroll A. Fenetylline: Therapeutic use, misuse and/or abuse. Drug Alcohol Depend. 1 juin 1986;17(2):259-71.
91. Qu'est-ce que le captagon, surnommé la « drogue des djihadistes » ? [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/syrie-saisie-de-300-000-comprimés-de-captagon-appartenant-a-l-etat-islamique_29609
92. Laniel L. CAPTAGON : DÉCONSTRUCTION D'UN MYTHE. :41.
93. Captagon : un rapport démonte le mythe de la « drogue des djihadistes ». Le Monde.fr [Internet]. 27 juill 2017 [cité 7 févr 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2017/07/27/captagon-un-rapport-demonte-le-mythe-de-la-drogue-des-djihadistes_5165582_3224.html
94. Morimoto K. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1957 Issue 3 - 002 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1957-01-01_3_page003.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1957-01-01_3_page003.html)
95. Karpovich PV. EFFECT OF AMPHETAMINE SULFATE ON ATHLETIC PERFORMANCE. J Am Med Assoc. 30 mai 1959;170(5):558-61.
96. HARRIS SC, IVY AC, SEARLE LM. THE MECHANISM OF AMPHETAMINE-INDUCED LOSS OF WEIGHT: A Consideration of the Theory of Hunger and Appetite. J Am Med Assoc. 23 août 1947;134(17):1468-75.
97. Brandon S, Smith D. Amphetamines in General Practice. J Coll Gen Pract. nov 1962;5(4):603-6.
98. Nouvel P. III. Le déclin [Internet]. Presses Universitaires de France; 2009 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: https://www.cairn.info/feuilleter.php?ID_ARTICLE=PUF_NOUVE_2009_01_0135
99. Smith, Kline & French, "The Remarkable New Preparation [Dexamyl advertisement]," American Journal of the Medical Sciences 220 (December 1950).
100. Brandon S, Smith D. Amphetamines in general practice. J Coll Gen Pract. nov 1962;5:603-6.

101. Canguilhem G. Le normal et le pathologique. PUF; 2013. 290 p.
102. Cohen PA, Goday A, Swann JP. The Return of Rainbow Diet Pills. Am J Public Health. sept 2012;102(9):1676-86.
103. Parry HJ, Balter MB, Mellinger GD, Cisin IH, Manheimer DI. National patterns of psychotherapeutic drug use. Arch Gen Psychiatry. juin 1973;28(6):18-74.
104. Comprendre le surpoids et l'obésité de l'adulte [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/surpoids-adulte/definition-causes-risques>
105. La régulation du comportement alimentaire par les peptides orexigènes et anorexigènes - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/10939229-La-regulation-du-comportement-alimentaire-par-les-peptides-orexigenes-et-anorexigenes.html>
106. Benyaich A, Benyaich K. Les peptides orexigènes et anorexigènes impliqués dans la régulation centrale et périphérique du comportement alimentaire. :27.
107. Laure P, Richard D, Senon J-L, Pirot S. Psychostimulants et amphétamines. :15.
108. Inspection générale des affaires sociales : Enquête sur le Médiateur [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/114000028.pdf>
109. Anonymous. Sibutramine [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sibutramine>
110. Sibutramine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
111. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects | NEJM [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003114>
112. Point d'information sur la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de Sibutral® (Sibutramine) [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ea9719bebbec2a8addb652c162054acf.pdf
113. Rasmussen N. On speed: The many lives of amphetamine. 2008.
114. ACTUALITÉS RÉGLEMENTAIRES: Adderall de Richwood :: Pleins feux sur l'éditeur :: Pharma & amp; Medtech Business Intelligence - Préservada Pelo Arquivo.pt [Internet]. [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: <https://arquivo.pt/wayback/20160523200531/http://www.elsevierbi.com/Publications/Health-News-Daily/1996/2/22/REGULATORY-NEWS-Richwoods-Adderall>
115. L'étrange histoire des méthamphétamines [Internet]. NewsComAu. 2017 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.news.com.au/lifestyle/health/health-problems/the-strange-history-of-methamphetamines/news-story/b82f848ee30767a69ae6fff719f122da#.xqfz2>
116. Desoxyn [Internet]. Ginad.org. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ginad.org/dossier-drogues/differentes-drogues/desoxyn/>

117. Grottick AJ, Whelan K, Sanabria EK, Behan DP, Morgan M, Sage C. Investigating interactions between phentermine, dexfenfluramine, and 5-HT_{2C} agonists, on food intake in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(11):1973-82.
118. Isoméride, médicament coupe-faim, principales dates et chiffres - Association d'Aide aux Victimes du Mediator et de l'Isoméride [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.victimes-isomeride.asso.fr/isomeride.html>
119. Hopkins PN, Polukoff GI. Risk of valvular heart disease associated with use of fenfluramine. *BMC Cardiovasc Disord*. 11 juin 2003;3:5.
120. Les anorexigènes amphétaminiques sont strictement interdits en France. [Internet]. *PharmacoVigilance*. 2018 [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/2018/05/17/les-anorexigenes-amphetaminiques-sont-strictement-interdits-en-france/>
121. Mediator, médicament coupe-faim, principales dates et chiffres - Association d'Aide aux Victimes du Mediator et de l'Isoméride [Internet]. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.victimes-isomeride.asso.fr/mediator.html>
122. Médiateur : comprendre l'affaire en 5 points clés [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/quotidien/2565312-mediator-medicament-servier-indication-proces-2019/>
123. Le Mediator serait responsable de 500 à 1 000 morts en France. *Le Monde.fr* [Internet]. 13 oct 2010 [cité 16 févr 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2010/10/13/diabete-le-mediator-serait-responsable-de-500-a-1-000-deces-en-france_1425788_3224.html
124. Bockris V. *Warhol: the biography* [Internet]. Cambridge, MA: Da Capo Press; 2009 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=904254>
125. Klayman A. *Take Your Pills : Intelligence sur ordonnance*. 2018.
126. MONROE RR, DRELL HJ. ORAL USE OF STIMULANTS OBTAINED FROM INHALERS. *J Am Med Assoc*. 6 déc 1947;135(14):909-15.
127. Nouvel P. *IV. Le renouveau* [Internet]. Presses Universitaires de France; 2009 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.cairn.info/feuilleter.php?ID_ARTICLE=PUF_NOUVE_2009_01_0215
128. Dallek R. *AN UNFINISHED LIFE - JOHN F. KENNEDY, 1917-1963 - Robert Dallek - Back Bay Books - Grand format - Le Hall du Livre NANCY* [Internet]. [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <https://halldulivre.com/livre/9780316907927-an-unfinished-life-john-f-kennedy-1917-1963-robert-dallek/>
129. Dumartin F. Le dopage: enjeux sanitaires et financiers, produits dopants et rôle du pharmacien. :90.
130. Smith GM, Beecher HK. AMPHETAMINE SULFATE AND ATHLETIC PERFORMANCE: I. OBJECTIVE EFFECTS. *J Am Med Assoc*. 30 mai 1959;170(5):542-57.
131. Le début d'une légende olympique - Emil Zátopek [Internet]. International Olympic Committee. 2021 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.olympic.org/fr/videos/le-debut-d-une-legende-olympique-emil-zatopek>

132. 36 HISTOIRES DU TOUR DE FRANCE - CONTRE-ENQUETES [Internet]. Hugo & Cie. [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.hugoetcie.fr/produits/36-histoires-du-tour-de-france-contre-enquetes/>
133. iadmin. PIPÉRIDINES (LIDÉPRAN, MÉRATRAN, RITALINE) | stéroïdes anabolisants [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <http://isteroides.com/cms/piperidines1-lidepran-meratran-ritaline/>
134. Blocher J-C. Pipéridines : Lidépran, Mératran, Ritaline. :13.
135. Code mondial antidopage : Liste des interdictions 2020 [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/wada_2020_french_prohibited_list.pdf
136. Parkin S. Winners might use drugs [Internet]. Eurogamer. 2015 [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.eurogamer.net/articles/2015-04-08-winners-might-use-drugs>
137. Le méthylphénidate chez les adultes : effets indésirables sous-estimés? | Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/le-methylphenidate-chez-les-adultes-effets-indesirables-sous-estimes>
138. Brygo J. La pilule de l'obéissance [Internet]. Le Monde diplomatique. 2019 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.monde-diplomatique.fr/2019/12/BRYGO/61087>
139. ANSM.Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf
140. Saunders N, Doblin R. Ecstasy: Dance, Trance and Transformation. Quick American Archives; 1996. 281 p.
141. Excitants, calmants, hallucinogènes : effets physiques et mentaux des drogues et autres produits actifs sur le psychisme - Darryl Inaba, William Cohen - Piccin - Grand format - Le Hall du Livre NANCY [Internet]. [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: <https://halldulivre.com/livre/9788829914104-excitants-calmants-hallucinogenes-effets-physiques-et-mentaux-des-drogues-et-autres-produits-actifs-sur-le-psychisme-darryl-inaba-william-cohen/>
142. Le dico des drogues - Amphétamine - Drogues Info Service [Internet]. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Amphetamine>
143. Focus 2018 : Amphétamine et Méthamphétamine [Internet]. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: https://www.addictionsuisse.ch/fileadmin/user_upload/BN/FocusAmphetamine_2018.pdf
144. Oger DL. RÉDACTEURS : Isabelle PETIT, Biologiste Gilles PANTEIX, Biologiste Isabelle SAGNOL, Biologiste. :2.
145. Donze Nicolas et Augsburg Marc. Caduceus express : Amphétamines entactogènes. Institut Central des Hôpitaux Valaisans. 2 févr 2008;
146. Amphétamines : Effets et Dangers | Drogues-dependance.fr [Internet]. Drogues Dependance ! [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: http://www.drogues-dependance.fr/amphetamines_effets-dangers.html

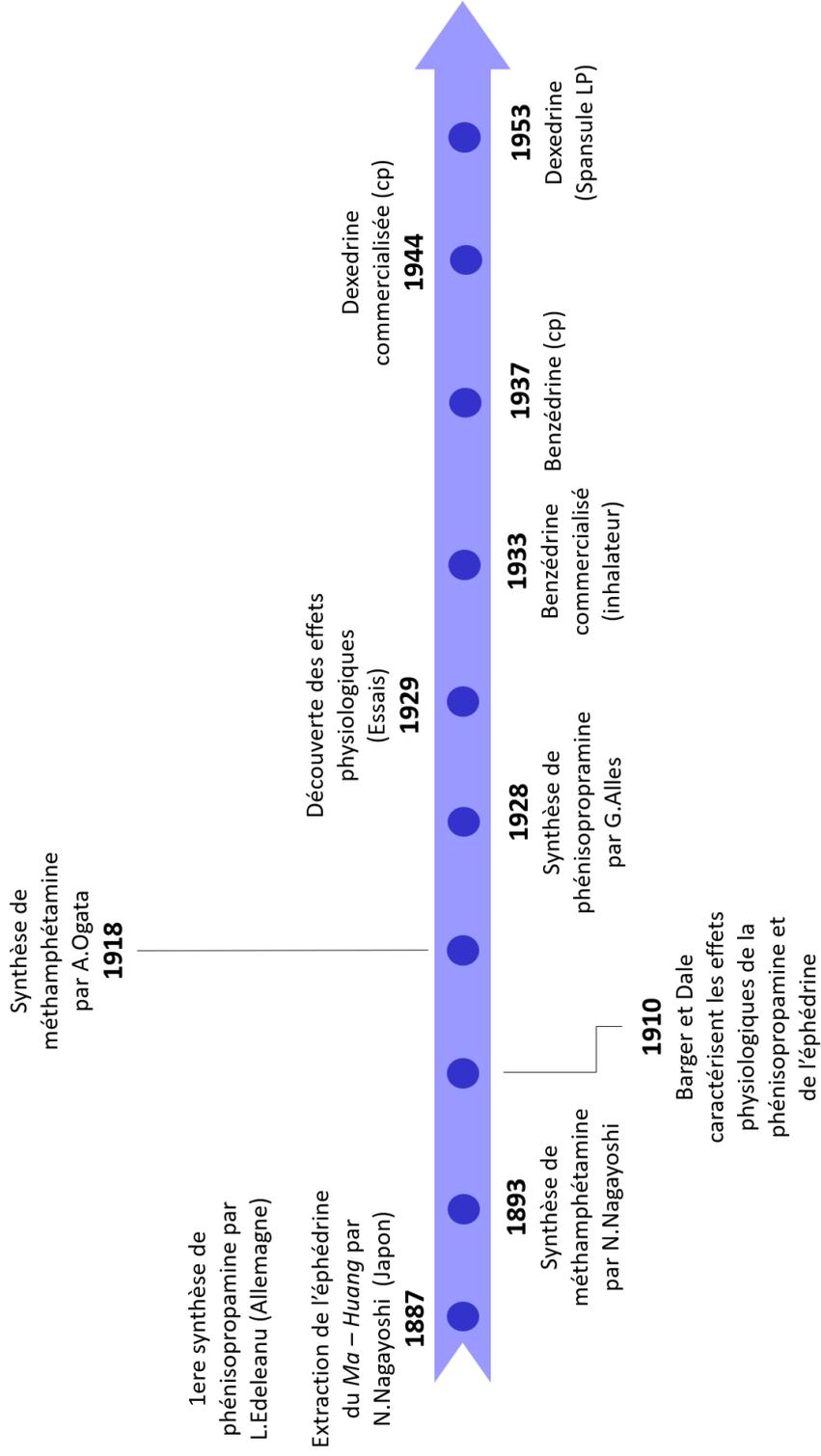
147. Lecomte YS. Les drogues: tout savoir sur leurs effets, leurs risques et la législation. Eyrolles; 2003. 223 p.
148. Circuit de la récompense [Internet]. untpechocolate. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://chocovoore.wixsite.com/untpechocolate/blank-mjeo5>
149. Rozaire C, Landreat MG, Grall-Bronnec M, Rocher B, Vénisse J-L. Qu'est-ce que l'addiction ? Arch Polit Criminelle. 2009;n° 31(1):9-23.
150. Karila DL, Lowenstein DW. Tous addicts, et après ? Flammarion; 2017. 374 p.
151. Abuse USC on M and D. Drug Use in America: Patterns and consequences of drug use. Superintendent of Documents, U.S.GovernmentPrint.Office; 1973. 1274 p.
152. Carey JT, Mandel J. A San Francisco Bay Area « Speed » Scene. J Health Soc Behav. 1968;9(2):164-74.
153. Ausubel DP. Drug Addiction: Physiological, Psychological, and Sociological Aspects. Random House; 1958. 140 p.
154. Leake CD. The amphetamines; their actions and uses. Springfield, Ill.: Thomas; 1958.
155. Hartmann E. The effect of four drugs on sleep patterns in man. Psychopharmacologia. 1 janv 1968;12(4):346-53.
156. Mintz M. By Prescription Only : A Report on the Roles of the United States Food and Drug Administration, the American Medical Association, Pharmaceutical Manufacturers, and Others in Connection with the Irrational and Massive Use of Prescription Drugs that May be Worthless, Injurious, Or Even Lethal. Beacon Press; 1967. 682 p.
157. Associates G Ben, and. Attitudes of U.S. Physicians Toward the American Pharmaceutical Industry. The Author; 1958. 246 p.
158. Bonhoff G, Lewrenz H. Über Weckamine: Pervitin und Benzedrin. Springer-Verlag; 2013. 152 p.
159. Kalant OJ, Ontario ARF of. The Amphetamines; Toxicity and Addiction. University of Toronto Press; 1973. 212 p.
160. Pottier C, Georgelin R, Du Couedic H. [Hallucination psychoses due to amphetamine poisoning]. Ann Med Psychol (Paris). juill 1953;111(2 2):220-4.
161. Troubles induits par une substance - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-associ%C3%A9s-%C3%A0-la-substance/troubles-induits-par-une-substance>
162. Young D, Scoville WB. Paranoid Psychosis in Narcolepsy and the Possible Danger of Benzedrine Treatment. Med Clin North Am. 1 mai 1938;22(3):637-46.
163. Connell PH. Amphetamine Psychosis ; By P.H. Connell. Chapman & Hall in Komm.; 1958. book.
164. M.D EHEJ. Amphetamine Psychosis: I. Description of the Individuals and Process. J Psychedelic Drugs [Internet]. 2 août 2012 [cité 20 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02791072.1969.10524414>

165. Convention internationale de l'opium signée à la Haye le 23 janvier 1912 [Internet]. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: https://treaties.un.org/doc/Treaties/1922/01/19220123%2006-31%20AM/Ch_VI_2p.pdf
166. Musto DF. The American Disease: Origins of Narcotic Control. Oxford University Press; 1999. 436 p.
167. Loi sur les stupéfiants de Harrison (1914) [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.druglibrary.org/schaffer/library/studies/cu/cu8.html>
168. Convention internationale relative aux stupéfiants signée à Genève le 19 février 1925 [Internet]. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: https://treaties.un.org/doc/Treaties/1925/02/19250219%2006-36%20AM/Ch_VI_6_6a_6bp.pdf
169. Conférence des Nations Unies chargée d'examiner les amendements à la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 : Volume 1 [Internet]. [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Commentaries-OfficialRecords/1961Convention/1961_OFFICIAL_RECORDS_Volumne_I_fr.pdf
170. Les Conventions internationales relatives au controle des drogues. :132.
171. Convention de 1971 sur les substances psychotropes [Internet]. [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_fr.pdf
172. Covention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes 1988 [Internet]. [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: https://www.unodc.org/pdf/convention_1988_fr.pdf
173. Multilingual Dictionary of Precursors and Chemicals Frequently Used in the Illicit Manufacture of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances under International Control. :276.
174. Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses. 70-1320 déc 31, 1970.
175. Gardner TJ, Manian V. Principles and Cases of the Law of Arrest, Search, and Seizure. McGraw-Hill; 1974. 566 p.
176. Thompson HS. Hell's Angels : L'étrange et terrible saga des gangs de motards hors-la-loi. Gallimard; 2011. 384 p.
177. Le Business des stupéfiants | Site officiel de Netflix [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.netflix.com/fr/title/80199963>
178. Meissonnier J, Chouvy P-A. Yaa Baa: Production, trafic et consommation de méthamphétamine en Asie du Sud-Est continentale. Institut de recherche sur l'Asie du Sud-Est contemporaine; 2018. 332 p.
179. Zábanský T. La méthamphétamine en République tchèque. J Drug Issues. 1 janv 2007;37(1):155-80.
180. Snow O. Amphetamine Syntheses : Overview & Reference Guide for Professionals. Thoth Press; 1998. 257 p.

181. Méthamphétamine: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/methamphetamine_fr
182. UNODC - Bulletin on Narcotics - Volume LI, Nos. 1 and 2, 1999 - [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1999-01-01_1_page008.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1999-01-01_1_page008.html)
183. Abuse NI on D. Methamphetamine DrugFacts [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2019 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/methamphetamine>
184. Shulgin AT. The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs*. déc 1986;18(4):291-304.
185. Eisner B. Ecstasy: the MDMA story. Berkeley, CA: Ronin Pub.; 1994.
186. L'ecstasy : recherche pilote. *Obs Fr Drogue Toxicom Inst Rech En Epidémiologie Pharmacodépendance*. :113.
187. BENSAXHRIA A. Entactogène et Empathogène » *Analytical Toxicology* [Internet]. *Analytical Toxicology*. 2015 [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.analyticaltoxicology.com/entactogene-et-empathogene/>
188. Ricaurte G, Yuan J, Hatzidimitriou G, Cord B, McCann U. Severe Dopaminergic Neurotoxicity in Primates After a Common Recreational Dose Regimen of MDMA (« Ecstasy »). *Science*. 2002.
189. Ricaurte GA, Yuan J, Hatzidimitriou G, Cord BJ, McCann UD. Retraction. *Science*. 12 sept 2003;301(5639):1479.
190. Calendriers des substances contrôlées [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/#define>
191. Dussaud S. La méthylènedioxy-3-4-méthamphétamine (ecstasy): revue bibliographique. :170.
192. Ecstasy | Mildeca [Internet]. [cité 22 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/taxonomy/term/59>
193. Canada S. Santé Canada permet de remettre Adderall XR® sur le marché canadien [Internet]. *gcnews*. 2005 [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/nouvelles/archive/2005/08/sante-canada-permet-remettre-adderall-xr-marche-canadien.html>

ANNEXES

Annexe 1 : Frise sur l'histoire de la découverte des amphétamines



Annexe 2 : Publicité pour les vertus « antidépressives » des amphétamines



"...if the individual is depressed..."

"... if the individual is depressed or anhedonic... you can change his attitude... by physical means just as surely as you can change his digestion by distressing thought... *In other words, drugs and physical therapeutics are just as much psychic agents as good advice and analysis* and must be used together with these latter agents of cure."

Myerson, A.—*Anhedonia*—*Am. J. Psychiat.*, July, 1922.

When this was written—in 1922—the only stimulant drugs employed in the treatment of simple depression were of limited effectiveness.

Only in the last decade has there been available—in Benzedrine Sulfate—a therapeutic weapon capable of alleviating depression, overcoming "chronic fatigue" and breaking the vicious circle of anhedonia.



**BENZEDRINE
SULFATE TABLETS**
(racemic amphetamine sulfate)

SMITH, KLINE & FRENCH LABORATORIES, PHILADELPHIA, PA.

XIII

La source. *California Western Medicine* 62 (avril 1945): 33 (section publicitaire) et *American Journal of Psychiatry* 101 (mars 1945): xiii (section publicitaire).

IN MILD PSYCHOGENIC DEPRESSIVE STATES . . .

this
IN MINUTES!
...WITH



**RAPHETAMINE
PHOSPHATE**
Brand of Amphetamine Phosphate.

• Smooth, fast acting Raphetamine Phosphate aids in restoring mental alertness, cheerfulness and optimism in mild psychogenic depressive states . . . and in the management of obesity.

With contraindications chiefly limited to hypertension, cardiac defects, or hypersensitivity to ephedrine-like compounds, benefits may be prolonged.

Newly accepted *parenteral* Raphetamine Phosphate can successfully be used in treating barbiturate intoxication because of its immediate action.

Clinical supply of both dosage forms available on request. Write to Medical Service Department, R.J. Strassenburgh Co., Rochester 14, N. Y.



parenteral: Raphetamine Phosphate, parenteral, containing 10 mg. monobasic racemic amphetamine phosphate per cc. in sterile aqueous solution is available in 10 cc. multidose vials.



tablet: Raphetamine Phosphate tablets containing 5 mg. monobasic racemic amphetamine phosphate per tablet are available in bottles of 100, 500 and 1000.

Strassenburgh
FOUNDED IN 1884

La source. *Journal de l'American Medical Association* 147 (1951) : 19

SUBSTANCES ET MÉTHODES INTERDITES EN COMPÉTITION

OUTRE LES CLASSES S0 À S5 ET M1 À M3 DÉFINIES CI-DESSUS, LES CLASSES SUIVANTES SONT INTERDITES EN COMPÉTITION :

SUBSTANCES INTERDITES

S6

STIMULANTS

Tous les stimulants, y compris tous leurs isomères optiques, par ex. *d*- et *l*- s'il y a lieu, sont interdits.

Les stimulants incluent :

a : Stimulants non spécifiés :

Adrafinil;

Amfépramone;

Amfétamine;

Amfétaminil;

Amiphénazol;

Benfluorex;

Benzylpipérazine;

Bromantan;

Clobenzorex;

Cocaïne;

Cropropamide;

Crotétamide;

Fencamine;

Fénétylline;

Fenfluramine;

Fenproporex;

Fonturacétam [4-phenylpiracétam (carphédon)];

Furfénorex;

Lisdexamfétamine;

Méfénorex;

Méphentermine;

Mésocarb;

Métamfétamine (*d*-);

p-méthylamfétamine;

Modafinil;

Norfenfluramine;

Phendimétrazine;

Phentermine;

Prénylamine;

Prolintane.

Un stimulant qui n'est pas expressément nommé dans cette section est une *substance spécifiée*.

b : Stimulants spécifiés.

Incluant sans s'y limiter :

3-Méthylhexan-2-amine [1,2-diméthylpentylamine];

4-Méthylhexan-2-amine [méthylhexaneamine];

4-Méthylpentan-2-amine [1,3-diméthylbutylamine];

5-Méthylhexan-2-amine [1,4-diméthylpentylamine];

Benzfétamine;

Cathine**;

Cathinone et ses analogues, par ex. méphédronne, méthédronne et α -pyrrolidinovalérophénone;

Diméthylamfétamine [diméthylamphétamine];

Éphédrine***;

Épinéphrine**** [adrénaline];

Étamivan;

Étilamfétamine;

Étiléfrine;

Famprofazone;

Fenbutrazate;

Fencamfamine;

Heptaminol;

Hydroxyamphétamine [parahydroxyamphétamine];

Isométheptène;

Levmétamfétamine;

Méclofénoxate;

Méthylènedioxyamphétamine;

Méthyléphédrine***;

Méthylphénidate;

Nicéthamide;

Norfénefrine;

Octodrine [1,5-diméthylhexylamine];

Остропряміне;

Oxilofrine [méthylsynéphrine];

Pémoline;

Pentétrazol;

Phénéthylamine et ses dérivés;

Phenmétrazine;

Phenprométhamine;

Propylhexédrine;

Pseudoéphédrine*****;

Sélégiline;

Sibutramine;

Strychnine;

Tenamfétamine (méthylènedioxyamphétamine);

Tuaminoheptane;

et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

Sauf :

- Clonidine;
- Les dérivés de l'imidazole en application dermatologique, nasale ou ophtalmique et les stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2020*.

* Bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol et synéphrine : ces substances figurent dans le Programme de surveillance 2020 et ne sont pas considérées comme des *substances interdites*.

** Cathine : interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 5 microgrammes par millilitre.

*** Ephédrine et méthyléphédrine : interdites quand leurs concentrations respectives dans l'urine dépassent 10 microgrammes par millilitre.

**** Epinéphrine (adrénaline) : n'est pas interdite à l'usage local, par ex. par voie nasale ou ophtalmologique ou co-administrée avec les anesthésiques locaux.

***** Pseudoéphédrine : interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 150 microgrammes par millilitre.

EFFETS INDÉSIRABLES DE LA DEXEDRINE

Cardiovasculaire :

- Palpitations, tachycardie, trouble du rythme
- Élévation de la tension artérielle.
- Fibrillation auriculaire
- Infarctus du myocarde, AVC hémorragique...
- Thrombose
- Cardiomyopathie
- Phénomène de Raynaud
- Mort subite/décès d'origine cardiaque.

Neurologique :

- Crises épileptiques (convulsions)
- Aggravation des tics moteurs et phoniques (Syndrome de Gilles de la Tourette)
- Tremblements

Psychiatrique :

- Surexcitation, agitation
- Euphorie ou dysphorie
- Dyskinésies
- Céphalées
- Insomnie
- Psychose
- Trouble bipolaire, épisode maniaque – dépressif
- Comportement agressif
- Paranoïa, délires, hallucinations
- Idées et comportements suicidaires

Ophtalmologique :

- Troubles visuels (vision flou)
- Risque de glaucome

Appareil digestif :

- Sécheresse de la bouche
- Mauvais goût dans la bouche
- Perte d'appétit
- Diarrhée
- Constipation
- Autres troubles digestifs, anorexie et perte pondérale.

Réactions allergiques : Urticaire, éruption cutanée

Troubles endocriniens : Augmentation de la glycémie ou hypoglycémie.

Trouble du système immunitaire : réaction anaphylactique.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : néoplasme du pancréas, cancer de la prostate.

Neuromusculaire et squelettique : spasme musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires : troubles de la vessie, incontinence urinaire.

Peau: Livedo reticularis, décoloration de la peau.

Autres : Impuissance, troubles de la libido.

EFFETS INDÉSIRABLES DU METHYLPHÉNIDATE

Les effets secondaires très fréquents :

Maux de tête, les maux d'estomac, l'insomnie, la bouche sèche, les nausées et une baisse de l'appétit

Les effets secondaires fréquents :

Vomissement, accélération de la fréquence cardiaque, perte de poids, anxiété, irritabilité, transpiration accrue, étourdissement, nervosité, tics, hausse de la tension artérielle, vue brouillée.

Effets secondaires rares :

- Insuffisance hépatique
- Priapisme (Érections persistantes)
- Symptôme de réactions allergiques (démangeaisons, gonflement de la bouche, du visage, des lèvres, ..)

Effets indésirables neuropsychiatriques :

- Survenue ou aggravation de symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives)
- Survenue d'épisode mixte (manique et dépressif) chez les patients présentant un trouble bipolaire.
- Comportement suicidaire.
- Comportements agressifs et hostiles.
- Survenue ou aggravation de tics moteurs ou verbaux.
- Convulsions

Effets indésirables cardiovasculaires :

- Douleur à la poitrine, essoufflement, IDM.
- AVC (maux de tête intense, paralysie d'une partie du corps, trouble de la coordination,...)
- Augmentation de la fréquence cardiaque (arythmie, palpitations, tachycardie), et la pression artérielle.

Retentissement staturo-pondéral :

Comme indiqué dans le RCP, un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration prolongée de méthylphénidate chez l'enfant. Il est donc recommandé de surveiller la taille, le poids et l'appétit de l'enfant au moins tous les 6 mois et de tenir à jour une courbe de croissance.

Une croissance ou une prise de poids ralenties peuvent nécessiter d'interrompre le traitement.

DEXÉDRINE®

AVANT de prendre DEXEDRINE®, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou votre enfant :

- Souffrez d'hypertension même légère
- Avez des antécédents familiaux de mort subite ou de décès liés à des troubles cardiaques
- Avez une maladie du cœur ou des anomalies cardiaques structurelles
- Avez des troubles mentaux y compris une psychose, un trouble maniaque, un trouble bipolaire, une dépression ou des antécédents familiaux de suicide
- Avez des tics ou le syndrome de Gilles de la Tourette
- Avez des problèmes de thyroïde
- Avez des crises épileptiques ou avez eu un résultat anormal à l'électroencéphalogramme (EEG)
- Faites des exercices intenses
- Prenez d'autres médicaments contre le TDAH
- Souffrez de diabète sucré
- Souffrez de troubles rénaux
- Êtes allergique à la tartrazine (FD&C jaune no 5) ou à l'aspirine
- Êtes enceinte ou projetez d'avoir un enfant
- Allaitiez ou avez l'intention d'allaiter
- Avez déjà fait un usage abusif ou avez été dépendant de l'alcool, de médicaments prescrits ou de drogues (ou vous avez des antécédents familiaux)
- Avez une mauvaise circulation dans les doigts et les orteils incluant des engourdissements, des sensations de froid ou douleur (syndrome de Raynaud).

RITALINE®

AVANT de commencer un traitement par METHYLPHENIDATE, informez votre médecin ou pharmacien si vous/votre enfant :

- Présentez une anomalie cardiaque structurelle (hypertension, insuffisance cardiaque, angine de poitrine, ...)
- Avez des tics (mouvements ou sons que vous ne pouvez pas contrôler) ou le syndrome de Gilles de la Tourette, ou si un membre de votre famille a des tics ou le syndrome de Gilles de la Tourette.
- Avez des problèmes aux yeux, tels que : augmentation de la pression dans les yeux.
- Présentez des troubles mentaux ou des antécédents familiaux de troubles mentaux, y compris une psychose, un trouble maniaque, un trouble bipolaire, une dépression ou un suicide.
- Devenez agressif, anxieux ou agité, ou vous sentez plus agressif, anxieux ou agité que d'habitude.
- Souffrez d'hypertension légère.
- Prenez des médicaments pour la tension artérielle.
- Prenez des médicaments pour le rhume, les allergies, ou tout autre médicament qui peut modifier la tension artérielle.
- Présentez un rétrécissement ou une obstruction des voies digestives (œsophage, estomac, intestins).
- Avez des antécédents familiaux de mort subite ou de mort liée à des troubles cardiaque.
- Faites des exercices physiques vigoureux.
- Prenez d'autres médicaments pour le TDAH.
- Présentez ou avez présenté un trouble touchant les vaisseaux sanguins du cerveau (p. ex., anévrisme, AVC, vascularite).
- Présentez des problèmes de circulation dans les doigts et les orteils, y compris engourdissement, sensation de froid ou douleur (syndrome de Raynaud).

EFFETS INDÉSIRABLES COMMUNS DES AMPHÉTAMINES : DEXTROAMPHÉTAMINE ET MÉTHYLPHÉNIDATE

Troubles Cardiovasculaires :

- Mort subite chez des patients ayant des troubles cardiaques ou des anomalies cardiaques
- Accident vasculaire cérébral (AVC)
- Thrombose, risque d'infarctus du myocarde
- Palpitations, tachycardie, élévation de la tension artérielle, arythmies
- Maux de tête importants, engourdissement, faiblesse ou paralysie d'un membre, troubles de la coordination, de la vision, de la parole ou de la mémoire pouvant être le signe d'un trouble cérébral.

Troubles Neuropsychiatriques :

- Apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments liés au suicide ou d'actions suicidaires (tentatives de suicide, idées suicidaires)
- Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire (période de manie et période de dépression)
- Apparition ou aggravation de comportements agressifs ou hostiles : mouvements anormaux, tics, agressivité, agitation, anxiété.
- Hallucinations.

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Dépendance : L'abus de toute amphétamine (Dexédrine, Méthylphénidate) peut mener à la dépendance.

Prévenez votre médecin si vous avez un historique d'abus ou de dépendance à l'alcool ou aux drogues, ou si, présentement, vous abusez ou êtes dépendant à l'alcool ou aux drogues.

Annexe 8 : Dates de mise sur le marché et dates de retrait du marché Français des différentes spécialités amphétaminiques

	Date AMM	Date retrait de l'AMM
BENZEDRINE[®]	1933	1965
METHEDRINE, DESOXYN[®]	Années 1940	Le Desoxyn [®] et la Dexedrine [®] ne sont pas disponibles en France mais variables selon pays. <i>Absence de données pour les autres</i>
DEXEDRINE[®]	1944	
DEXAMYL[®]	Années 1950	
OBETROL[®]	1960	
RITALINE 10 MG (Cp)	1995	Toujours disponible en 2021 (TDAH)
RITALINE LP 20 MG, 30 MG, 40 MG (gélule)	2003	
RITALINE LP 10 MG (gélule)	2011	
PONDERAL[®]	1965	1997
ISOMERIDE[®]	1985	1997
(Amfépramone) ANOREX (Clobenzorex) DININTEL Fenproporex Mefenorex		1999
MEDIATOR[®]	1976	2009
ADDERALL[®]	1996	Retiré en 2005 au Canada puis remis sur le marché ⁽¹⁹³⁾ Toujours disponible en 2021 (aux États-Unis)
SIBUTRAL[®]	2001	2010

Ma – Huang ou Éphédra chinois (*Ephedra Sinica*)

→ L'Éphédrine

Le Ma huang, est une espèce de plantes gnétophytes de la famille des *Ephedraceae*, originaire d'Asie de l'Est.

C'est un arbuste gracile poussant en bord de mer, qui contient des alcaloïdes dont l'**éphédrine** à action sympathomimétique et qui est inscrit depuis des millénaires dans la pharmacopée chinoise pour ses propriétés stimulantes.

L'éphédrine est utilisée dans divers pays pour le traitement de l'asthme, de l'obésité ou lors d'interventions chirurgicales pour maintenir une pression artérielle haute. Dans la médecine occidentale, elle a servi de décongestionnant nasal, de bronchodilatateur et d'anti – asthmatique. Par son effet vasoconstricteur, elle est encore utilisée en intraveineuse contre l'hypotension. Hypolipémiante, elle diminue la concentration de lipides dans le sang. On la trouve encore parfois dans des produits populaires visant à la perte de poids et prise de masse musculaire.

Mais l'éphédrine induit de véritables risques d'hypertension et d'infarctus du myocarde, de tachycardie surtout lors d'un usage non médical incontrôlé.

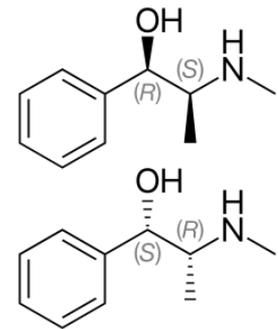


Figure 75 : Éphédrine

Peyotl (*Lophophora williamsii*)

→ La Mescaline

Le peyotl, également dénommé peyote (*Lophophora williamsii*), est une espèce de petits cactus sans épines de la famille des *Cactaceae*, originaire du sud de l'Amérique du Nord.

Ce cactus contient plusieurs alcaloïdes dont la **mescaline**, utilisée pour ses propriétés enthéogènes, psychotropes et hallucinogènes.

L'usage du peyotl à des fins rituelles par les Amérindiens est ancien et son utilisation cérémoniale remonte à 3 000 ans ou plus comme l'ont démontré des fouilles archéologiques dans des grottes du Texas. Cet usage rituel persiste de nos jours chez plusieurs populations amérindiennes d'Amérique du Nord.

Du fait de son caractère sacré, il est recommandé par les Amérindiens comme une sorte de remède universel notamment comme stimulant, antidote contre le venin de serpents, remède contre les douleurs articulaires, etc.



Photo 27 : Peyolt

Le Khat (*Cathas Edulis*)

→ La Cathinone

Le Khat (*Catha Edulis*) est une plante qui pousse en Afrique de l'Est et au sud de l'Arabie. Au VI^e siècle, le Khat était connu en Éthiopie, en Somalie, à Djibouti, au Yémen pour entretenir l'ardeur et la combativité du groupe. Dans cette plante, on retrouve une molécule de structure pharmacologique voisine à celle de l'amphétamine.



Photo 28 : *Cathas Edulis* - Feuille de Khat

La mastication des feuilles fraîches procure, en effet, une sensation de bien-être : phase très tonique, euphorique, suivie parfois d'une phase légèrement dépressive avec insomnie.

Lorsque Gordon Alles apprend que la mastication des feuilles de Khat procure des effets euphorisants et stimulants, il imagine que ces effets pourraient être dus à une production naturelle d'amphétamine par cet arbuste. Il ne parvient à extraire que de l'éphédrine, la substance qu'il n'était pas parvenu à synthétiser chimiquement. Il conclut que c'est vraisemblablement l'association de l'éphédrine à d'autres principes actifs contenus dans la plante qui produit l'effet connu de la feuille de Khat.

Richard Glennon montrera plus tard en 1970 que la feuille de Khat contient en fait une molécule différente, très proche de l'amphétamine appelée la **cathinone** et qui instable, se transforme facilement en cathine (norpseudoéphédrine ou phénylpropanolamine).

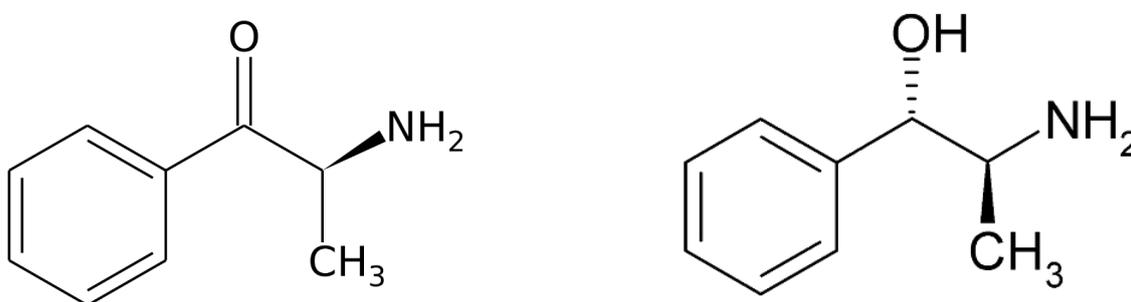


Figure 76 : Cathinone (Gauche) et Cathine (Droite)



SERMENT DE GALIEN

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

Je 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,

Je 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,

Je ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

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

Je faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Je coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE POITIERS
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : MERCERON

Prénom : Marine

Titre de la thèse : L'histoire des amphétamines : chronique d'une désillusion

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Découvertes il y a plus d'un siècle, les amphétamines ont été l'un des premiers psychotropes de synthèse commercialisés dans le monde. En l'espace d'une quarantaine d'années, elles sont passées du statut de médicament à celui de drogue illégale.

En début de carrière, elles trouveront leur place dans de nombreuses indications médicales. Puis, en crescendo, un certain nombre de mésusages apparaîtront du fait de leur puissant pouvoir psychologique, physique mais aussi anorexigène. Très vite, les expérimentations, les analyses chimiques, biologiques, médicales ainsi que les approches philosophiques mettront en avant les risques et la toxicité de ces substances amphétaminiques, ce qui remettra en question leur existence.

L'objet de ce travail a été de montrer les différents aspects de l'évolution des amphétamines depuis leur découverte en passant par leur commercialisation à des fins thérapeutiques pour en arriver aux dérives de leur utilisation.

Mots clés :

Amphétamine – Benzédrine – Phényléthylamine – Usages médicaux – Psychostimulant – Dérives – Mésusages – Anorexigènes – Dopage – Performances – Drogue – Production clandestine – Méthamphétamine – Ecstasy – Speed – Crystal meth – Prohibition.

Membres du jury :

Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Docteur en pharmacie et Professeur en toxicologie à la Faculté de Poitiers.

Monsieur DELOFFRE Clément, Docteur en pharmacie et Maître de conférences associé à la Faculté de Poitiers.

Madame MARIVINGT – MOUNIR Cécile, Docteur en pharmacie et Maître de conférences en pharmacochimie à la Faculté de Poitiers.

Madame COURET Anne, Docteur en pharmacie