



HAL
open science

Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la méthamphétamine

Lucie Gautier

► **To cite this version:**

Lucie Gautier. Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la méthamphétamine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02336135

HAL Id: dumas-02336135

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02336135>

Submitted on 28 Oct 2019

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

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

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019

Thèse n°69

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par GAUTIER, Lucie

Née le 14 Avril 1993 à Bordeaux

Le 05 Juillet 2019

**EVALUATION DU POTENTIEL
D'ABUS ET DE DEPENDANCE DE
LA METHAMPHETAMINE**

Sous la direction de : Amélie DAVELUY

Membres du jury :

Mme BAUMEVIELLE, Marie
Mme DAVELUY, Amélie
Mme POUVEREAU, Sylvie

Présidente
Rapporteur
Rapporteur

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019

Thèse n°69

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par GAUTIER, Lucie

Née le 14 Avril 1993 à Bordeaux

Le 05 Juillet 2019

**EVALUATION DU POTENTIEL
D'ABUS ET DE DEPENDANCE DE
LA METHAMPHETAMINE**

Sous la direction de : Amélie DAVELUY

Membres du jury :

Mme BAUMEVIELLE, Marie
Mme DAVELUY, Amélie
Mme POUVEREAU, Sylvie

Présidente
Rapporteur
Rapporteur

Remerciements

A ma présidente de thèse, Madame Marie BAUMEVIELLE,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse et de juger ce travail. Soyez assurée de mon grand respect et de ma profonde reconnaissance.

A ma directrice de thèse, Madame Amélie DAVELUY,

Je vous remercie dans un premier temps pour l'initiation de la thèse, en me proposant un sujet qui m'a tout de suite intéressée et donné l'envie de travailler avec vous. Dans un second temps, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse avec tout l'investissement que cela implique. Je vous remercie tout particulièrement de la lecture attentive que vous avez faite de mon travail. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, votre rigueur et vos encouragements. Je vous en suis sincèrement reconnaissante.

A Madame Sylvie POUVEREAU,

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse ainsi que mon travail et mes compétences en tant que future consœur. Je vous remercie tout particulièrement pour la confiance que vous m'accordez au quotidien dans mon travail. Merci pour le partage de votre expérience et votre professionnalisme, qui m'aident à me construire professionnellement.

Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis qui, avec cette question récurrente voir même angoissante, « Quand est-ce que tu la soutiens cette thèse ? », ne m'ont jamais fait perdre de vue mon objectif final.

A mes parents, merci pour m'avoir soutenue dans les hauts et les bas de ces longues années d'études. Grâce à vous je deviens aujourd'hui une pharmacienne accomplie et épanouie.

A mon frère et mes sœurs, Thomas, Laure et Margot, vous avez toujours été là pour moi. Merci à tous les trois pour le temps passé à s'intéresser à ce que je faisais. Et même si je ne le dis pas assez, vous comptez beaucoup pour moi.

A mes tantes, cousins et cousines, merci pour toute cette belle complicité partagée.

A Chris, pour toutes les longues soirées que tu as accepté de passer en tête à tête avec moi et ma thèse. Merci du soutien et de l'encouragement que tu m'as apportés depuis des mois.

A mes amies de longue date, Pauline et Émilie, avec qui on ne s'est jamais longtemps perdues de vue, malgré les études, les amis et les trains de vie différents. Une amitié faite pour durer.

Aux pharmas, grâce à qui ces années d'études sont pleines de bons souvenirs. Encore merci de m'avoir si bien accueillie quand je rentrais tout juste d'Erasmus. Et n'attendons pas la prochaine soutenance pour se revoir.

A mes confrères et collègues, qui au cours de toutes ces années m'ont formée, épaulée et guidée dans la profession. Je remercie toutes les équipes avec lesquelles j'ai pu travailler, de m'avoir accueillie chaleureusement et avec qui j'ai toujours eu plaisir à travailler.

Table des matières

I. INTRODUCTION	11
A. CONTEXTE DE REALISATION DE LA THESE	11
B. CHRONOLOGIE DE L'HISTOIRE DE LA METHAMPHETAMINE AU NIVEAU MONDIAL	12
II. CHIMIE	19
A. IDENTIFICATION CHIMIQUE DE LA MOLECULE	19
B. PROPRIETES CHIMIQUES	20
C. PRESENTATION DU PRODUIT.....	20
D. VOIES DE SYNTHESE CHIMIQUE	21
III. PHARMACOCINETIQUE	23
A. ABSORPTION, BIODISPONIBILITE	23
B. DISTRIBUTION.....	24
C. METABOLISATION.....	24
D. EXCRETION.....	25
IV. LES VOIES D'ADMINISTRATION	26
A. LES DIFFERENTES FORMES DE CONSOMMATION DE LA METHAMPHETAMINE.....	26
B. IMPACT DE LA VOIE D'ADMINISTRATION	28
C. LES SCHEMAS DE CONSOMMATION DE LA METHAMPHETAMINE	28
V. PHARMACOLOGIE GENERALE	29
A. RAPPEL SUR LES TRANSMISSIONS MONO-AMINERGIQUES.....	29
1. <i>La transmission dopaminergique</i>	30
2. <i>La transmission noradrénergique</i>	31
3. <i>La transmission sérotoninergique</i>	32
B. PHARMACOLOGIE DE LA METHAMPHETAMINE.....	33
1. <i>Mode d'action de la méthamphétamine</i>	33
a) Libération vésiculaire des monoamines	33
b) Action sur les transporteurs monoaminergiques.....	35
c) Inhibition de l'activité des MAO et augmentation de l'activité de la TH.....	35
2. <i>Action sur les récepteurs post-synaptiques</i>	37

VI. TOXICITE DE LA METHAMPHETAMINE.....	38
A. DONNEES GENERALES.....	38
B. OVERDOSE.....	42
1. <i>Caractéristiques communes d'un surdosage</i>	42
2. <i>Les causes les plus fréquentes de décès</i>	42
3. <i>Les concentrations de méthamphétamine toxiques</i>	43
C. CARDIOTOXICITE.....	44
1. <i>Hypertension</i>	45
2. <i>Dissection aortique</i>	45
3. <i>Syndrome coronaire aigu</i>	46
4. <i>Hypertension artérielle pulmonaire</i>	46
5. <i>Myocardiopathie associée à la méthamphétamine</i>	47
a) <i>Études animales et études cliniques humaines</i>	47
b) <i>Physiopathologie de la myocardiopathie associée à la méthamphétamine</i>	48
c) <i>Épidémiologie de la maladie</i>	48
6. <i>Anomalies cardiaques sur électrocardiogramme</i>	49
D. TOXICITE BUCCO-DENTAIRE.....	50
1. <i>Les facteurs favorisants</i>	50
2. <i>La « meth mouth »</i>	50
3. <i>Xérostomie</i>	52
4. <i>Bruxisme et Trismus</i>	52
5. <i>Ostéonécrose de la mâchoire</i>	53
6. <i>Prévention du risque de toxicité bucco-dentaire</i>	55
E. NEUROTOXICITE : LES EFFETS NEUROPSYCHIATRIQUES.....	56
1. <i>Données pharmacologiques animales</i>	56
2. <i>Données pharmacologiques chez l'homme</i>	56
3. <i>Les effets neuropsychiatriques</i>	57
a) <i>Altération de la fonction cognitive</i>	58
b) <i>Troubles psychiatriques</i>	58
VII. POTENTIEL D'INDUCTION DE DEPENDANCE.....	60
A. DEFINITION DE LA DEPENDANCE ET DE L'ADDICTION	60
B. ROLE DES MONOAMINES DANS L'ADDICTION A LA METHAMPHETAMINE.....	61
1. <i>Le système dopaminergique</i>	61
2. <i>Le système adrénérgique et sérotoninergique</i>	63
C. DEPENDANCE ET ADDICTION A LA METHAMPHETAMINE.....	64

VIII. PRODUCTION DE LA METHAMPHETAMINE.....	65
A. UTILISATION THERAPEUTIQUE.....	65
B. CLASSEMENT INTERNATIONAL ET CONTROLES.....	66
1. <i>Classement international de la méthamphétamine et de ses précurseurs</i>	66
2. <i>Mise en place de contrôles pour les spécialités à base d'éphédrine et de pseudoéphédrine</i>	66
C. LES TENDANCES DE LA FABRICATION ILLICITE DE LA METHAMPHETAMINE, ET DE SES PRECURSEURS.....	68
1. <i>Le marché des précurseurs de synthèse de la méthamphétamine</i>	68
a) La situation mondiale	69
b) La situation européenne	71
2. <i>La production de méthamphétamine au niveau mondial</i>	72
3. <i>La production de méthamphétamine au niveau Européen</i>	73
IX. LE MARCHÉ DE LA METHAMPHETAMINE.....	75
A. LE COMMERCE ILLICITE AU NIVEAU MONDIAL	75
1. <i>Étendue de l'offre de drogue au niveau mondial</i>	75
2. <i>Les flux de trafics mondiaux de méthamphétamine</i>	78
B. LE COMMERCE ILLICITE AU NIVEAU EUROPEEN.....	80
1. <i>L'offre de méthamphétamine</i>	80
2. <i>Les flux de trafic intra-européen</i>	81
3. <i>L'Europe : territoire de transit</i>	82
X. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'USAGE ET DE L'ABUS DE LA METHAMPHETAMINE.....	83
A. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'USAGE DANS LE MONDE	83
B. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'USAGE EN EUROPE.....	84
1. <i>Prévalence</i>	86
2. <i>Les facteurs favorisants et défavorables à l'arrivée de la méthamphétamine dans les consommations européennes</i>	87
C. PLACE DE LA METHAMPHETAMINE DANS LE PHENOMENE DU « CHEMSEX ».....	88
1. <i>Prévalence et population cible</i>	88
2. <i>Pourquoi le choix de la méthamphétamine ?</i>	89
XI. NATURE ET AMPLEUR DES PROBLEMES DE SANTE PUBLIQUE.....	90
A. ÉTENDUE DES PROBLEMES DE SANTE PUBLIQUE LIEE A LA CONSOMMATION DE METHAMPHETAMINE.....	90
B. TRAITEMENT ET MESURES DE PREVENTION	91
1. <i>Traitement</i>	91
2. <i>Mesures de prévention</i>	91
XII. CONCLUSION.....	92
XIII. REFERENCES.....	93

Table des figures

Figure 1 : La plante Ephedra vulgaris (1).....	12
Figure 2 : Publicité de Pervitin® par le laboratoire Temmler (1).....	13
Figure 3 : Publicité de Methedrine® par le laboratoire Burroughs Wellcome and Co (1).....	15
Figure 4 : Publicité de Desoxyn® par le laboratoire Abbott Laboratories (1).....	16
Figure 5 : Forme (S) de la méthamphétamine (10).....	19
Figure 6 : Synthèse de méthamphétamine par réduction de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine. (10)	21
Figure 7 : Synthèse d'un mélange racémique de méthamphétamine à partir du précurseur phenyl-2-propanone. (10).....	22
Figure 8 : Synthèse d'un mélange racémique de méthamphétamine par la méthode de Leuckart. (10).....	22
Figure 9 : Voie métabolique de la méthamphétamine chez l'homme. (10)	24
Figure 10 : Comprimés de Yaba composés de méthamphétamine. (8).....	26
Figure 11 : Cristaux de méthamphétamine. (8)	27
Figure 12 : Relations croisées des monoamines.	29
Figure 13 : Schéma du striatum humain, composé du noyau caudé, du putamen et du striatum ventral (à gauche) et d'une synapse (à droite). (27).....	34
Figure 14 : Effets exercés par les amphétamines pour augmenter les niveaux dopaminergiques extra-synaptiques. (24).....	36
Figure 15 : ECG d'un homme de 42 ans, avec antécédent de consommation de méthamphétamine depuis 10 ans. Observation d'une hypertrophie ventriculaire gauche avec un intervalle QT prolongé (480 ms). (47).....	49
Figure 16 : Début de cas de « meth mouth » chez un jeune toxicomane. (59)	51
Figure 17 : « Meth mouth », caries rampantes chez un utilisateur chronique de méthamphétamine. (45).....	51
Figure 18 : Situation buccale et dentaire d'un jeune patient après de longues années d'abus de méthamphétamine. (58).....	54
Figure 19 : Ostéonécrose large de la mâchoire supérieure chez un patient consommant de la méthamphétamine depuis 25 ans, et la fabriquant à son domicile depuis 20 ans. (66)	54

Figure 20 : Précurseurs pour la synthèse des amphétamines, dont la méthamphétamine. (18)(19).....	68
Figure 21 : Saisies d'éphédrine et de pseudoéphédrine et de leurs préparations signalées par les gouvernements des pays européens. (84)	71
Figure 22 : Répartition du nombre total de saisies de drogue, 2015 (2,4 millions de cas). (18)	75
Figure 23 : Saisies mondiales de drogues, par quantité, 2010 à 2015. (18)	76
Figure 24 : Quantités de stimulants de type amphétamine saisies dans le monde entier, par type, 2010 à 2015. (18).....	77
Figure 25 : Flux du trafic interrégional de méthamphétamine, 2012-2016. (93)	78
Figure 26 : Quantités de méthamphétamine saisies dans le monde, par région, 2010 à 2015. (18).....	79
Figure 27 : Nombre de saisies de méthamphétamine en Europe entre 2002 et 2016. (92)	80
Figure 29 : Saisies de méthamphétamine produite en 2008 et les principaux flux de trafic. (2)	82
Figure 30 : Principales drogues posant problème chez les toxicomanes sous traitement, par région, en 2015. (18)	83
Figure 31 : Usage des amphétamines en Europe relevé en 2010. (20)	85

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacocinétiques de la méthamphétamine selon les voies d'administration	23
Tableau 2 : Les neurotransmetteurs mono-aminergiques et leurs principaux effets : (8)	29
Tableau 3 : Effets cliniques de la méthamphétamine en fonction de la dose, et mécanismes pharmacologiques associés. (15)	39
Tableau 4 : Complications cardiaques de la méthamphétamine. (47)	44
Tableau 5 : Les laboratoires de méthamphétamine détectés et démantelés en Europe, 2011 à 2015. (91).....	74

Abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATS	Amphetamine-Type Stimulants
ATV	Aire Tégmentale Ventrale
BMK	Benzylméthylcétone
CMCA	Comprehensive Methamphetamine Control Act
DA	Dopamine
DAT	Dopamine Transporter
DEA	Drug Enforcement Administration
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ème édition
ECG	Electrocardiogramme
EMCCDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
FEVG	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
MAO	Monoamines Oxydases
MCAM	Myocardopathie Associée à la Méthamphétamine
MSM	Men who have Sex with Men
NAD	Noradrénaline
NET	Norepinephrine (Noradrénaline) Transporter
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
P-2-P	1-Phényl-2-Propapone
SCA	Syndrome Coronaire Aigu
SERT	Serotonin Transporter
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
TH	Tyrosine Hydroxylase
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VMAT	Vesicular Monoamine Transporter
5-HT	Sérotonine

I. INTRODUCTION

A. Contexte de réalisation de la thèse

La méthamphétamine est actuellement la substance illicite la plus consommée, après le cannabis, en Amérique du Nord, dans l'Asie de l'Est et du Sud-Est, en Océanie et en Europe, notamment en République Tchèque et en Slovaquie.

La méthamphétamine est un stimulant appartenant à la famille des amphétamines. Sa structure chimique se rapproche de celle de l'amphétamine, mais ses effets sont deux à cinq fois plus intenses et durables. Elle est facilement synthétisable à partir de produits chimiques simples tels que l'éphédrine et la pseudoéphédrine.

La méthamphétamine est utilisée pour ses propriétés psychostimulantes intenses telles qu'un sentiment de puissance, une sensation d'euphorie, une diminution de la sensation de fatigue, ou encore une hyper-productivité. C'est une drogue très puissante qui provoque une forte dépendance. Sa longue durée d'action et son caractère fortement addictif en font une substance attractive, contribuant à l'augmentation du trouble de l'usage de la méthamphétamine.

Son usage peut être ponctuel ou chronique, et elle se consomme sous différentes formes, par voie intraveineuse, fumée ou inhalée. Sa consommation peut être à l'origine d'atteintes cardiovasculaires, pulmonaires, dentaires et neurologiques. La neurotoxicité du produit est aussi responsable de troubles cognitifs importants, modifiant le comportement et la prise de décision. Ses effets toxiques cardiovasculaires et neuropsychiatriques peuvent mener jusqu'au décès notamment par l'augmentation du risque de dépression et de suicide.

À l'échelle mondiale, la dépendance à la méthamphétamine représente un grave problème de santé publique, mais aussi des problèmes socio-économique et juridique majeurs, en particulier en Amérique du Nord et en Asie. Cela mène à s'interroger sur ses origines, ses méthodes de fabrication, ses tendances de consommation, sa production et sa distribution. En France, comme en Europe, le nombre de saisies de méthamphétamine augmente. Sa consommation en France, bien que modérée par rapport à d'autres pays européens, est en augmentation, en particulier dans le cadre du *chemsex*, qui est l'usage de drogues récréatives au cours des rapports sexuels.

Le marché de la méthamphétamine a subi des changements remarquables au cours de la dernière décennie. Cette approche globale a pour but d'évaluer l'étendue du problème représenté par la méthamphétamine en étudiant d'une part les spécificités de cette substance en termes de pharmacologie et de dangerosité ainsi que les évolutions et tendances en matière de consommation et de production internationales.

B. Chronologie de l'histoire de la méthamphétamine au niveau mondial

Cette chronologie est majoritairement extraite de l'historique de la méthamphétamine que l'on retrouve sur le site de l'EMCCDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). (1)

1919 : Première synthèse de méthamphétamine au Japon par le pharmacologiste Akira Ogata, à partir d'éphédrine, elle-même isolée de la plante *Ephedra vulgaris* par le chimiste Nagai Nagayoshi, en 1893. (1)(2)



Figure 1 : La plante *Ephedra vulgaris* (1)

1920 : La méthamphétamine est brevetée, puis plus tard la licence appartiendra à la société pharmaceutique Burroughs Wellcome. (1)(2)

1920 à 1930 : La toute première utilisation médicamenteuse de la méthamphétamine en 1932 sert à traiter les symptômes de l'asthme en tant que bronchodilatateur. (1)(3)(4) On observe une augmentation de l'usage médical de la méthamphétamine et de l'amphétamine, Benzedrine® et Dexedrine®, en Europe de l'Ouest notamment. (2) Ce sont des médicaments utilisés pour leur effet stimulant dans de nombreuses indications : la schizophrénie, la dépendance à la morphine et à la nicotine, l'hypotension, le hoquet persistant. (3)

Octobre 1937 : Dépôt du brevet de Pervitin® par le laboratoire allemand Temmler, c'est un médicament à base de méthamphétamine, dont Temmler voulait améliorer la formule pour en faire une « pilule du bonheur ». Temmler réussit la prouesse de synthétiser une forme facilement absorbable et très puissante de méthamphétamine. (1)(5)

1938 : La production de Pervitin® débute en Allemagne, en très grande quantité et à très bas prix. En l'espace d'une année les premiers tubes et ampoules sont disponibles en vente libre, sans ordonnance, dans les pharmacies allemandes. Son achat est très facile, peu cher et aussi accessible qu'une boîte d'aspirine. La Pervitin® est d'abord produite dans le but d'améliorer le quotidien des civils allemands, pour booster le moral et supprimer la fatigue. (5)

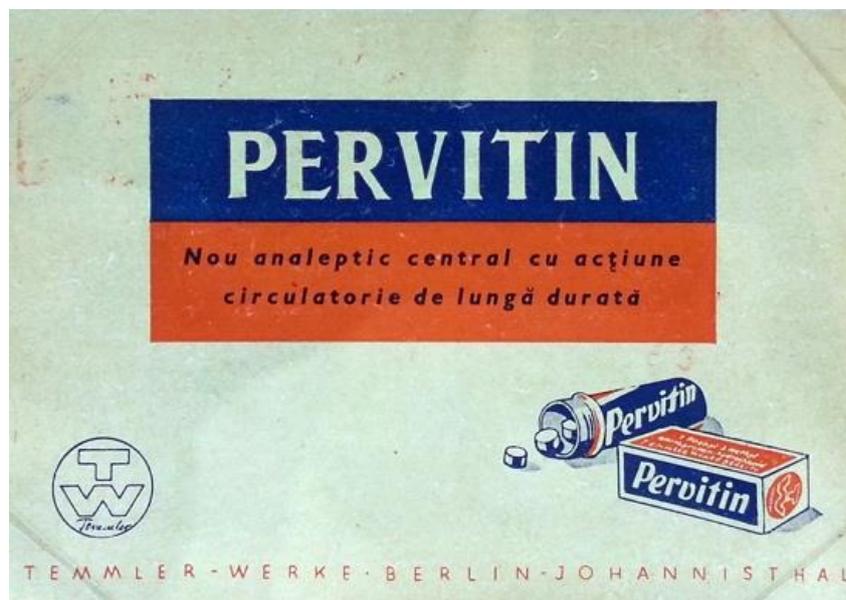


Figure 2 : Publicité de Pervitin® par le laboratoire Temmler (1)

Le contexte historique en Allemagne est favorable à l'arrivée de ce nouveau produit sur le marché. La société allemande est sous pression : travail intensif pour armer l'Allemagne, emprisonnements par la Gestapo. Temmler engage une grande campagne de publicité lors de sa commercialisation, ce sera une réussite, en quelques mois toute la population allemande connaît la Pervitin® (un chocolatier berlinois commercialisera une praline fourrée à la Pervitin®, on retrouvera l'équivalent de 6 comprimés de Pervitin® par praline, c'est-à-dire 18 mg de méthamphétamine). (5)

En Allemagne, la Pervitin® sera en premier lieu consommée par la population civile allemande, avant d'être utilisée par la Wehrmacht. La Pervitin® a été considérée comme un médicament de soutien par les militaires allemands, en les rendant plus opérationnels et plus combattifs. (5)

Dès les premières administrations, les soldats prennent goût à la Pervitin®, on commence à voir apparaître son pouvoir de forte dépendance. Elle circule au sein de l'armée allemande sous forme de petits carrés de chocolats, on l'appelle le « chocolat des pilotes ». Comme l'alcool et le tabac, la Pervitin® devient aussi un produit de décompression pour les soldats, une véritable drogue. (5)

Avec Pervitin® les soldats ne dorment presque plus. Pour les conducteurs de chars privés de lumière, elle est euphorisante et leur donne de l'entrain. Ils sont capables de conduire sur de longues distances sans être fatigués. Avec deux comprimés de Pervitin® ils restent éveillés plus de 30 heures d'affilées. On voit aussi apparaître le « syndrome de l'aviateur », ces derniers sont déprimés ou très agressifs, on parle même d'hallucinations dans les airs. Pour les soldats qui en prennent régulièrement depuis plusieurs mois elle enflamme la peau du visage et abîme les dents. Les effets secondaires relatés sont : épisodes psychotiques, dépression, comportement agressif, attitude irrationnelle, des décès sont rapportés. (5)

En juillet 1941, la Pervitin® est inscrite sur la liste des produits interdits, seuls les médecins des armées y auront accès. Ce produit devient un objet de trafic : stockage illégal, revente au marché noir, facteur de déviance sociale et de trouble à l'ordre public. Pour alimenter le marché noir, les soldats allemands l'achètent en France où elle est encore disponible sans prescription. (5)

Un an après sa commercialisation, Pervitin® a infiltré tous les plus hauts niveaux du Reich. Les cadres du Reich en consomment régulièrement, notamment pour multiplier leur capacité de décision, pour se motiver, et redonner le moral. (5)

En 1945, Pervitin® quitte le statut de drogue et revient en pharmacie comme médicament autorisé. Elle sera encore commercialisée pendant 25 ans, avant d'être à nouveau classée définitivement comme stupéfiant. (5)

Au total le laboratoire Temmler aurait produit près de 740 millions de doses de Pervitin® pendant la seconde guerre mondiale. (5)

1939 à 1945 : En 1941, le Japon synthétise à son tour de la méthamphétamine sous le nom de Philopon®. Celle-ci est distribuée aux pilotes japonais à partir de 1942, puis la population japonaise en consomme, la surnommant « Shabu », nom qui restera pour surnommer la méthamphétamine illicite dans les régions d'Asie de l'Est et du Sud-Est. (1)(2)

Dans le camp des Alliés, 200 millions de comprimés d'amphétamine et de méthamphétamine seront distribués aux troupes américaines, ainsi que 72 millions de comprimés d'amphétamine aux troupes britanniques, entraînant une certaine diffusion du produit après la guerre, aux populations civiles. (1)(2)

Les années 40 : Première commercialisation de la méthamphétamine aux Etats-Unis en 1940, le laboratoire Burroughs Wellcome and Co. la sort sous le nom de Methedrine®, disponible sur ordonnance. Il s'agit de méthamphétamine sous forme de poudre. Elle est conseillée en tant qu'antidépresseur ou comme coupe-faim. Elle sera retirée du marché en 1968 en raison de problèmes d'abus. (1)(2)(3)(6)

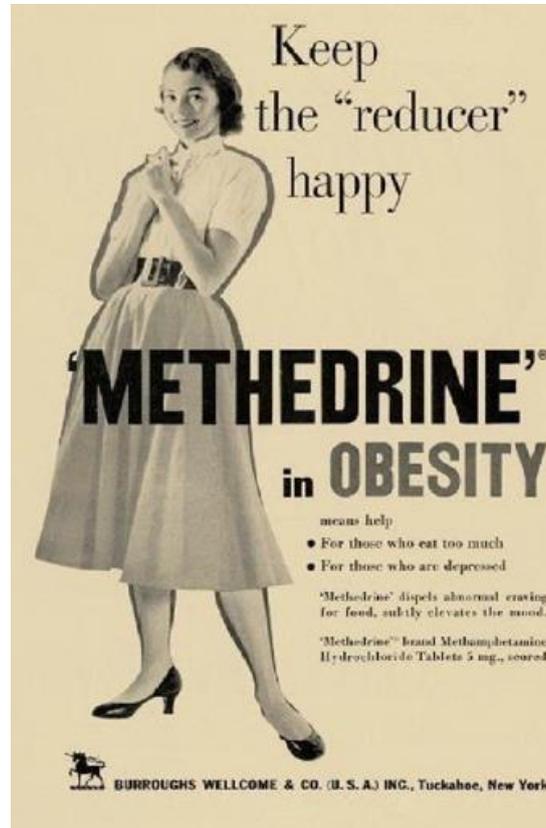


Figure 3 : Publicité de Methedrine® par le laboratoire Burroughs Wellcome and Co (1)

En 1943, Abbott Laboratories la commercialise à son tour sous le nom de Desoxyn®, avec pour slogan « For when she's ushered by temptation », qui veut dire « Lorsqu'elle est sujette à la tentation », faisant référence ainsi à un produit anorexigène, dans le but de perdre du poids. (1)(2)

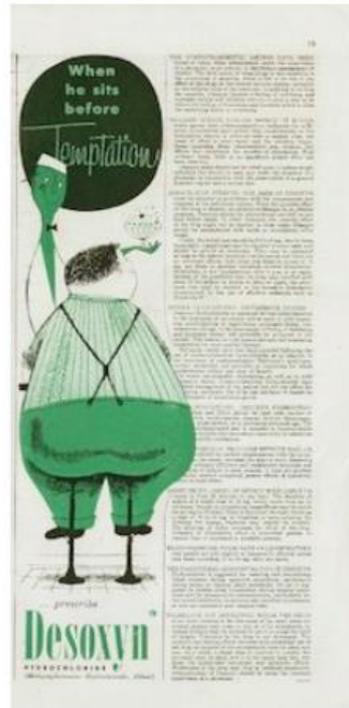


Figure 4 : Publicité de Desoxyn® par le laboratoire Abbott Laboratories (1)

A cette période on observe donc une production et utilisation légale de méthamphétamine dans la population générale. Elle est prescrite dans un grand nombre de troubles : la dépression, les troubles du déficit de l'attention, l'alcoolisme, l'obésité ou encore l'anorexie, comme l'ont été par la suite d'autres médicaments amphotaminiques. (1)(2)(3)(4)

La première épidémie d'abus de méthamphétamine a lieu entre 1945 à 1957, lorsque les excédents militaires de la drogue ont été largement disponibles. En 1948, environ 5 % des citoyens japonais âgés de 16 à 25 ans avaient consommé de la méthamphétamine. (3)(4)

Les années 50-60 : Diverses sources de production illicite de méthamphétamine commencent à apparaître à travers le monde. Cette production illicite se retrouve sous trois formes (1)(2) :

- Distribution illégale ou détournement de produits pharmaceutiques fabriqués légalement.
- Importation illégale de produits fabriqués à l'étranger.
- Fabrication illicite artisanale domestique.

Dans certains cas, les entreprises pharmaceutiques alimentaient directement ces filières illégales, tandis que dans d'autres cas, des groupes criminels étaient directement impliqués, au Japon ou aux Etats-Unis. (1)(2)

Les années 60 : Au Royaume-Uni, la méthamphétamine prescrite connaît un détournement, les gélules de Methedrine® se retrouvent sur le marché illégal et prennent le nom de « Speed ». En 1968, dans la ville de Londres, un pic de consommation de méthamphétamine par voie intraveineuse est enregistré. A la suite de ces événements, le ministère de la Santé et le *British Medical Council* passent un accord avec les fabricants pour interdire la vente de méthamphétamine aux pharmaciens. (1)(2)

1964 : Au Royaume-Uni, une loi pour la prévention du mésusage des médicaments est instaurée. Il est désormais illégal de posséder ou d'importer des drogues de type amphétamines sans la licence adéquate. (1)(2)

1965 : Aux États-Unis, le *Drug Abuse Control Amendments* est la première restriction directe de vente de méthamphétamine. Ces amendements qualifient les drogues dangereuses : les amphétamines, les barbituriques, et le LSD. (1)(2)

Les années 70-80 : Production illégale de méthamphétamine sous le nom de Pervitin® en Tchécoslovaquie, dans des laboratoires clandestins. Cette synthèse utilise la formule simple de production de Pervitin®. De petits groupes fermés d'utilisateurs se sont organisés autour des producteurs de méthamphétamine et, à la fin des années 1980, on estimait qu'entre 25 000 et 30 000 utilisateurs étaient dépendants au Pervitin®. Cette donnée épidémiologique est comparable aux estimations actuelles sur la consommation de méthamphétamine en République Tchèque. (1)(2)

1971 : Première restriction internationale de l'amphétamine et la méthamphétamine. Dans les années 1970, les Nations Unies ont créé un important traité international sur la prohibition des drogues. L'amphétamine et la méthamphétamine y sont inscrites au tableau II de la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes. (1)(2)

1988 : Début des contrôles internationaux des précurseurs de synthèse de la méthamphétamine. La Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988 a placé sous contrôle international et listé au tableau I les trois précurseurs de la méthamphétamine : l'éphédrine, la pseudo-éphédrine et le benzylméthylcétone. Cependant, ce contrôle n'est pas aussi strict pour les préparations pharmaceutiques contenant de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine. (1)(2)

Les années 1990 : On observe un durcissement de la réglementation en matière d'importation et de production d'éphédrine. La disponibilité de plus en plus restreinte de l'éphédrine tourne les trafiquants vers l'utilisation de la pseudoéphédrine, devenant le précurseur de choix pour la fabrication illicite de méthamphétamine. (3)(4)

En 1996, les saisies de méthamphétamine ayant augmenté de 169 %, le Congrès américain adopte une loi sur le contrôle de la méthamphétamine. Celle-ci permet de mettre en place de nouveaux contrôles autour des principaux précurseurs, et elle renforce les sanctions pénales applicables à la possession, la distribution et la fabrication de méthamphétamine et ses précurseurs. Les précurseurs concernés sont (en plus de l'éphédrine et la pseudoéphédrine) : l'iode, le phosphore rouge et le gaz chlorhydrique. (1)(2)(3)(4)

2006 : Statut juridique de la méthamphétamine en Europe. Tous les pays membres de l'Union Européenne, excepté le Royaume-Uni, ont classé au même niveau l'amphétamine et la méthamphétamine, suivant la Convention des Nations Unies. Au Royaume-Uni en 2007, la méthamphétamine est surclassée (classe A) parmi les « substances les plus nocives » alors que l'amphétamine reste dans la classe inférieure (classe B). (1)(2)

2008 à 2009 : L'agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA) du Royaume-Uni a pris des mesures de contrôle visant à prévenir la fabrication de méthamphétamine. Ces mesures, applicables à partir du 1^{er} Avril 2008, visent à limiter la vente au comptoir de préparations pharmaceutiques contre le rhume à base d'éphédrine ou de pseudoéphédrine. (1)(2)

De même en République Tchèque, à partir du 1er mai 2009, l'Institut national tchèque pour le contrôle des drogues a modifié l'autorisation de mise sur le marché des médicaments en vente libre contenant de la pseudoéphédrine. (1)(2)

II. CHIMIE

A. Identification chimique de la molécule

Nom (7): Metamfetamine Hydrochloride

Synonymes (7): Methamphetamine chlorhydrate, Methylamphetamine chlorhydrate, d-Deoxyephedrine chlorhydrate, d-Desoxyephedrine chlorhydrate, Metamphetamini chlorhydrate, Phenylmethyaminopropane chlorhydrate.

Nom chimique (7): (+)-N, α -Dimethylphenethylamine hydrochloride

Noms de rue (par ordre alphabétique) (8)(9) : Beurre d'arachides, Black beauties, Châle, Chalk, Chicken feed, Crank, Crystal, Crystal meth, Glass, Go-ey, Hawaïen salt, High speed, Ice, Jib, Koolaid, Kryptonite, Meth, Pervitin, Rock candy, Shabu, Sketch, Soiks, Speed, Spooch, Stove top, Tina, Tweak, Yaba, Zip.

Parmi eux les plus couramment utilisés sont : **Crank, Crystal, Crystal meth, Glass, Ice, Meth, Speed, Shabu, Tina, Yaba.** (9)

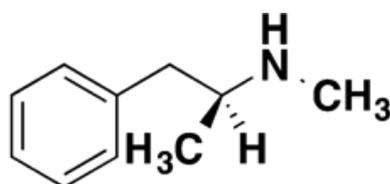
Il existe une ambiguïté autour de l'appellation « *speed* », en Europe ce terme est communément employé pour désigner l'amphétamine, entraînant une confusion sur le marché des drogues entre l'amphétamine et la méthamphétamine. Contrairement aux États-Unis où le terme « *speed* » est réservé à l'amphétamine et le terme « *ice* » désigne la méthamphétamine.

Nom IUPAC (10): (2S)-N-methyl-1-phenylpropan-2-amine

Numéro CAS (7): Methylamphetamine : 537-46-2

Methylamphetamine hydrochloride : 51-57-0

Formule chimique (7): C₁₀H₁₅N,HCl



(S)-(+)-methamphetamine

Figure 5 : Forme (S) de la méthamphétamine (10)

B. Propriétés chimiques

Les propriétés chimiques de la méthamphétamine sont (10) :

- Poids moléculaire : 149,24
- ClogP = 2,1
- pKa = 9,87

C. Présentation du produit

La molécule de méthamphétamine est une monoamine avec un centre chiral existant sous deux formes isomères, la forme **(S)-(+)-énantiomère** et la forme (R)-(+)-énantiomère. La forme (S) est la drogue illicite avec l'action stimulante la plus active, et dont les effets durent plus longtemps. Cependant, ce qui est le plus souvent rencontré dans la rue est un mélange racémique des deux énantiomères (S) et (R). (10)(11)

La méthamphétamine peut exister sous deux formes : **base** et **sel**. La base pure est une huile transparente, incolore et volatile, insoluble dans l'eau et pouvant être facilement convertie en chlorhydrate de méthamphétamine (la forme de sel la plus répandue). Lorsque la méthamphétamine est sous la forme de sel chlorhydrate, elle est une poudre cristalline blanche soluble dans l'eau. La recristallisation du chlorhydrate de méthamphétamine donne des cristaux incolores, d'où son nom de « *crystal meth* ». (2)(10)(11)

D. Voies de synthèse chimique

Les trois voies de synthèse les plus fréquemment rencontrées utilisent comme précurseurs soit l'éphédrine, la pseudoéphédrine ou le P-2-P (Phenyl-2-propanone). (10)(12)

- Réduction de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine en méthamphétamine.

La réduction de la fonction alcool de l'éphédrine par soit SOCl_2 , PCl_5 , POCl_3 ou PCl_3 , amène à la formation de méthamphétamine. Elle peut également se faire par la réduction de l'éphédrine en méthamphétamine par l'iodure d'hydrogène et le phosphore rouge. (10)(13)

Cette première méthode utilise le phosphore rouge avec de l'acide chlorhydrique pour obtenir la réduction de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine. Ce phosphore rouge est obtenu à partir d'allumettes en métal ou de fusées éclairantes. L'acide chlorhydrique est obtenu dans le commerce ou synthétisé en utilisant de l'iode. (3)(6)

De nombreuses autres méthodes de réductions sont connues pour être employées comme celles de Nagai, Moscow, Rosenmund, Hypo et Birch. Une méthode populaire appelée la méthode « shake and bake » est utilisée pour obtenir de la méthamphétamine. Il s'agit d'une réduction de Birch modifiée, en partant de la pseudoéphédrine. (10)

La réduction de Birch implique l'utilisation d'ammoniac liquide et de sodium, ou de lithium métallique. Le lithium est souvent obtenu à partir de piles et le sodium à partir de composés contenant de l'hydroxyde de sodium. L'ammoniac est obtenu auprès de fournisseurs agricoles, souvent sous forme d'engrais. (3)(6)

Les voies de synthèse partant de l'éphédrine ou la pseudoéphédrine produisent l'énantiomère pur (S), qui est la forme de méthamphétamine avec la plus forte puissance et donc prodiguant le meilleur effet stimulant. (10)

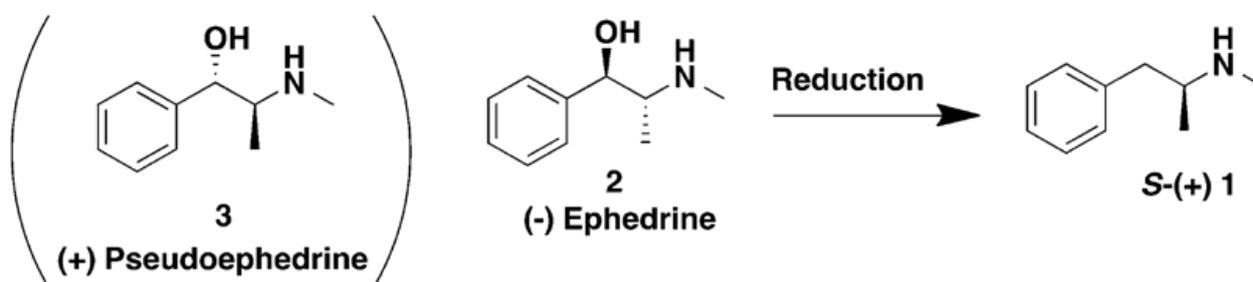


Figure 6 : Synthèse de méthamphétamine par réduction de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine. (10)

- Synthèse de méthamphétamine racémique à partir du précurseur : phenyl-2-propanone.

La réduction de l'amine du phenyl-2-propanone, également connu sous le nom de BMK (benzylméthylcétone) ou P-2-P, avec de la méthylamine donne un composé intermédiaire : le (E)-N-méthyl-1-phenylpropan-2-imine. Réduit à son tour pour donner la forme racémique de la méthamphétamine. Dans cette synthèse, sont utilisés comme source d'hydrogène : du papier aluminium et de l'ammoniaque anhydre. Cette voie de synthèse est connue depuis les années 90. (10)

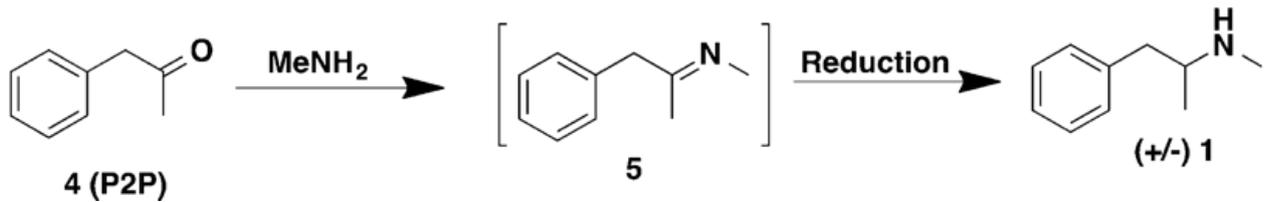


Figure 7 : Synthèse d'un mélange racémique de méthamphétamine à partir du précurseur phenyl-2-propanone. (10)

Les rendements de ces deux méthodes de production sont comparables. (3)(6)

- Synthèse de méthamphétamine racémique par la méthode de Leuckart.

Une autre voie de synthèse régulièrement utilisée pour la synthèse de la méthamphétamine est la méthode de Leuckart. Cette synthèse passe par un intermédiaire amide. (10)(14)

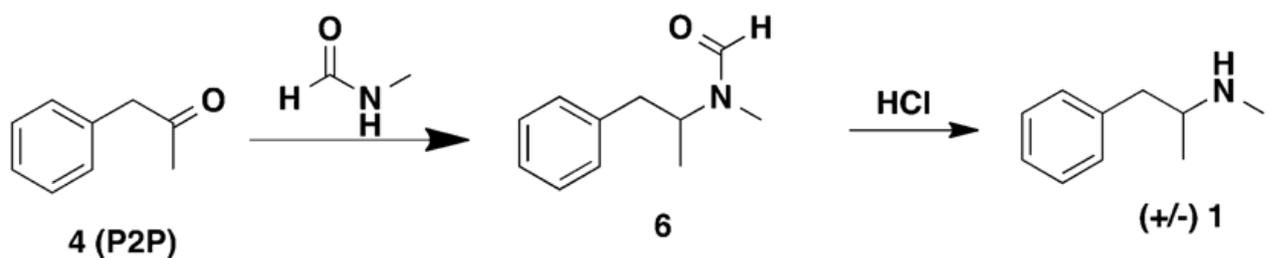


Figure 8 : Synthèse d'un mélange racémique de méthamphétamine par la méthode de Leuckart. (10)

III. PHARMACOCINETIQUE

A. Absorption, Biodisponibilité

Le Tableau 1 présente les différentes caractéristiques pharmacocinétiques de la méthamphétamine selon la voie d'administration. (10)(15)

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacocinétiques de la méthamphétamine selon les voies d'administration

Voie d'administration	Dose administrée	Biodisponibilité	Cmax (microgr/L)	Tmax (minutes)	T½ (heures)
Intraveineuse	30 mg	100 %	108 +/- 22	6 +/- 11	9,1 +/- 0,8
Fumée	30 mg	67 %	47 +/- 6	150 +/- 30	12 +/- 1
Orale	30 mg	67 +/- 3 %	94,1	216	9,1
Intra-nasale	30 mg	79 %	113 +/- 8	169 +/- 8	11 +/- 1

Cmax : concentration plasmatique maximale de méthamphétamine

Tmax : temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale de méthamphétamine

T½ : temps de demi-vie plasmatique de la méthamphétamine

Temps de demi-vie : (10)(15)

Le temps de demi vie est en moyenne de 8 à 13 heures, et est similaire d'une voie d'administration à une autre, mais cependant avec une variabilité interindividuelle importante.

Concentration plasmatique maximale : (10)(15)

Les voies inhalées et injectées entraînent des effets euphorisants en quelques minutes. Les effets cardiovasculaires peuvent être détectés dans les 2 minutes et les effets « subjectifs » dans les 10 minutes qui suivent l'injection. Pour la voie orale et nasale ces effets apparaissent au bout de 5 à 20 minutes et durent pendant 8 à 12 heures après une dose modérée de 30 mg.

B. Distribution

La méthamphétamine est une molécule **lipophile**. Sa distribution au niveau des organes, cible en majorité le foie avec 23 % de distribution, les poumons avec 22 % de distribution et le cerveau avec un taux de 10 %. (10)

Les effets de la méthamphétamine sont prolongés au niveau du **SNC** (Système Nerveux Central) du fait de sa lipophilie ainsi que de son passage rapide de la barrière hémato-encéphalique. En raison de cette nature lipophile qui augmente la pénétration de la méthamphétamine au niveau du SNC, sa puissance d'action est supérieure à celle de l'amphétamine. (3)(16)(17)

C. Métabolisation

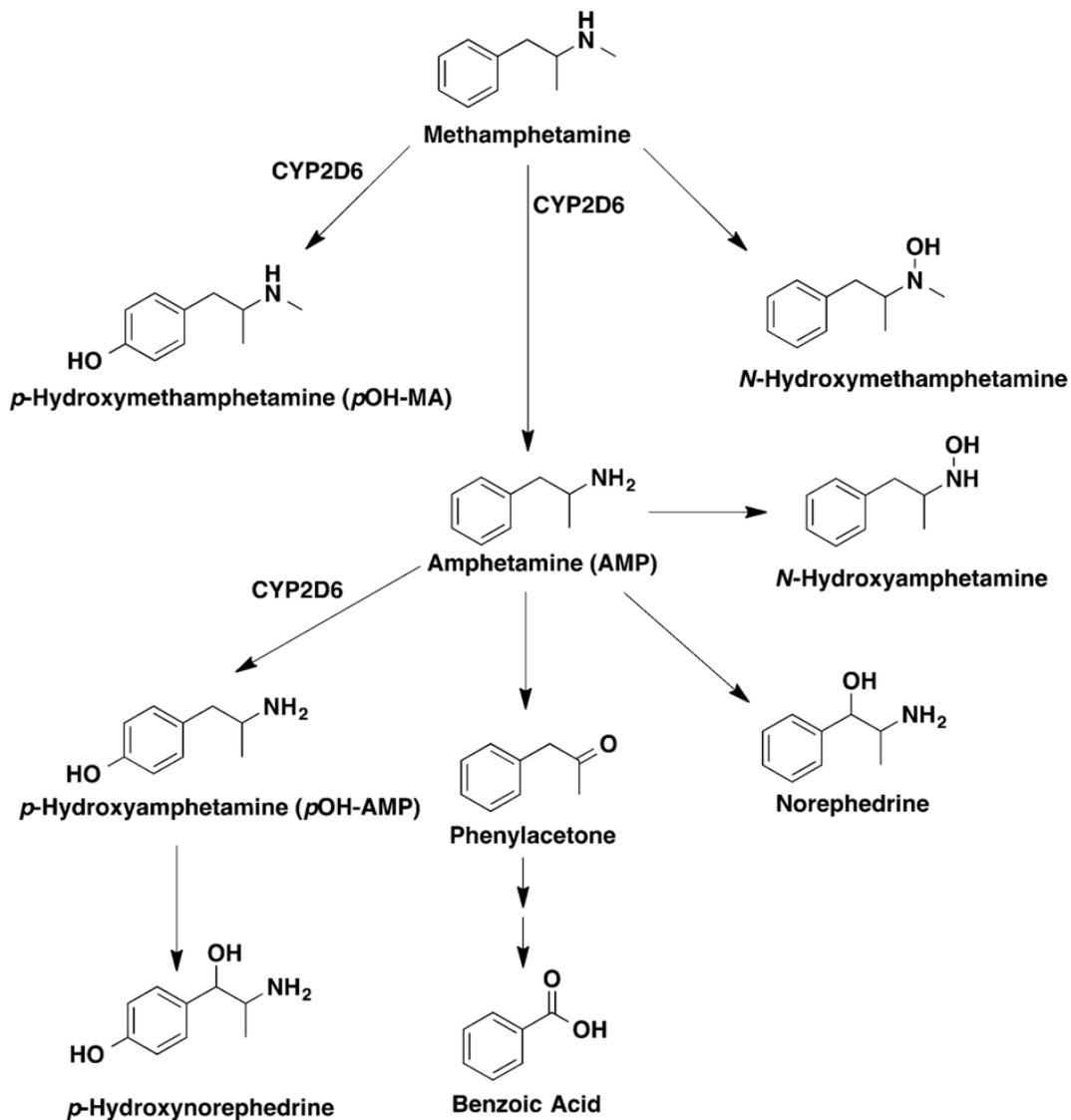


Figure 9 : Voie métabolique de la méthamphétamine chez l'homme. (10)

La méthamphétamine est métabolisée au niveau du foie par les cytochromes CYP2D6. L'implication du cytochrome P450 2D6 peut contribuer à la variabilité interindividuelle du métabolisme. (15)

Les métabolites obtenus sont (10) :

- L'amphétamine
- Le para-hydroxyméthamphétamine (pOH-MA)
- La noréphédrine
- L'acide hippurique
- Le para-hydroxyamphétamine
- Le para-hydroxynoréphédrine

Les deux principaux métabolites sont les deux premiers, c'est à dire l'amphétamine et le para-hydroxyméthamphétamine. Cette réaction de métabolisation est une réaction stéréochimique, en effet il y a formation prédominante d'amphétamine par rapport au pOH-MA qui est le composant le moins formé. (10)(16) Les métabolites de la méthamphétamine sont peu susceptibles de contribuer aux effets cliniques. (15)

Le métabolisme ne semble pas être altéré par une exposition chronique. Par conséquent, l'augmentation de la dose semble résulter de la tolérance pharmacodynamique plutôt que pharmacocinétique. (15)

D. Excrétion

La méthamphétamine est principalement excrétée dans les urines sous forme inchangée. Pour une dose de méthamphétamine, environ 70 % est excrété dans les 24 heures dont 30 à 50 % sous forme de méthamphétamine, 15 % sous forme de para-hydroxyméthamphétamine, et 4 à 7 % est excrété sous forme d'amphétamine. (10)(16)(15)

L'excrétion urinaire de méthamphétamine peut être augmentée en acidifiant l'urine avec du chlorure d'ammonium oral. Avec une longue demi-vie urinaire terminale de 25 heures, la méthamphétamine s'accumule dans les urines avec des doses répétées. Ainsi, la méthamphétamine est détectable dans l'urine jusqu'à 7 jours après la dernière prise de méthamphétamine lors d'administrations quotidiennes de 10 mg (4 fois par jour). (10)(16)(15)

Les clairances totales et clairances rénales sont équivalentes pour les deux énantiomères (R) et (S). Pour la forme (R) de la méthamphétamine, la clairance totale est légèrement inférieure. Quelle que soit la forme d'isomère consommée, on observe une stéréosélectivité des métabolites (pOH-AMP et AMP) retrouvés dans les urines. Ce qui peut amener à considérer le métabolite pOH-MA (le moins affecté par la stéréosélectivité) comme le meilleur bio marqueur à utiliser dans la détection de méthamphétamine dans les urines lors d'abus. (10)(16)(15)

IV. LES VOIES D'ADMINISTRATION

A. Les différentes formes de consommation de la méthamphétamine

La méthamphétamine se présente sous plusieurs formes : comprimés, forme cristalline et forme poudre.

- Les **comprimés de méthamphétamine**, communément appelés « Yaba » en Asie de l'Est et du Sud-Est, sont de petits comprimés de faible pureté, ils contiennent entre 5 et 20 mg de méthamphétamine par comprimé. Ces petits comprimés sont disponibles sous différentes formes et couleurs et sont couramment ingérés ou fumés après avoir été broyés. Bien que les prix puissent varier considérablement, ces comprimés sont largement disponibles à bas prix. (8)(18)(19)



Figure 10 : Comprimés de Yaba composés de méthamphétamine. (8)

- La **méthamphétamine cristalline**, également appelée « *crystal* » (en Europe), « *ice* » (en Amérique du Nord) ou « *shabu* » (en Asie de l'Est et du Sud-Est), se présente sous forme de cristaux incolores (broyés) de différentes tailles et dont la pureté est bien supérieure à celle des comprimés. La pureté de la méthamphétamine cristalline varie de 80 à 95 %. Elle est suffisamment volatile, pour être consommée par voie inhalée : fumée ou en insufflations nasales. Elle se consomme aussi par voie injectable. (2)(8)(18)(19)



Figure 11 : Cristaux de méthamphétamine. (8)

- La **méthamphétamine** sous forme de **poudre** est administrée de la même manière que la poudre d'amphétamine, c'est à dire soit inhalée par voie nasale « sniffée », soit dissoute et injectée. La méthamphétamine en poudre est plus susceptible de contenir des produits de coupe et a généralement une pureté inférieure à celle de la forme cristalline. (11)

B. Impact de la voie d'administration

L'impact de l'utilisation de méthamphétamine sur la santé est influencé par la voie d'administration adoptée. Les effets seront plus rapides si la méthamphétamine est fumée ou injectée. (3)

La prise de la méthamphétamine par **voie fumée**, sous sa forme cristalline, est particulièrement plus préoccupant au niveau de la santé publique. Lorsqu'elle est fumée, la méthamphétamine atteint le cerveau beaucoup plus rapidement et ce mode d'utilisation est particulièrement associé à un risque élevé de dépendance et de problèmes de santé. (2)(20)

Cependant, contrairement à d'autres régions du monde où la consommation par voie fumée des cristaux est de plus en plus répandue, en Europe, la méthamphétamine se trouve presque exclusivement sous forme de poudre et elle est principalement **injectée**. L'injection de méthamphétamine entraîne un risque élevé de dépendance, mais aussi des risques d'infection virale (VIH, hépatite...). (2)(20)

C. Les schémas de consommation de la méthamphétamine

Bien que les schémas de prise de méthamphétamine varient considérablement d'un utilisateur à l'autre, avec notamment des consommations occasionnelles, le schéma d'utilisation typique, dans un cadre de consommation chronique, serait : une administration de doses répétées, 4 à 6 doses par jour en moyenne, sur une durée de 4 jours. Sur un mois le nombre moyen de doses administrées varierait autour d'une vingtaine. Les doses de méthamphétamine oscillent de 300 mg à 550 mg, avec certains cas rapportés allant jusqu'à 1400 voir 1665 mg. (15)(21)(22)

V. PHARMACOLOGIE GENERALE

A. Rappel sur les transmissions mono-aminergiques

Tableau 2 : Les neurotransmetteurs mono-aminergiques et leurs principaux effets : (8)

Dopamine (DA)	Noradrénaline (NAD)	Sérotonine (5-HT)
Contrôle le centre de récompense et de plaisir du cerveau.	Affecte les parties du cerveau où l'attention et les actions de réponse sont contrôlées.	Affecte une variété de processus physiologiques, allant de l'humeur à l'appétit et à la mémoire.

Lorsque ces neurotransmetteurs s'entrecroisent, plusieurs effets supplémentaires apparaissent, et laisse apparaître la complexité de la relation au niveau de ce système monoaminergique. (8)

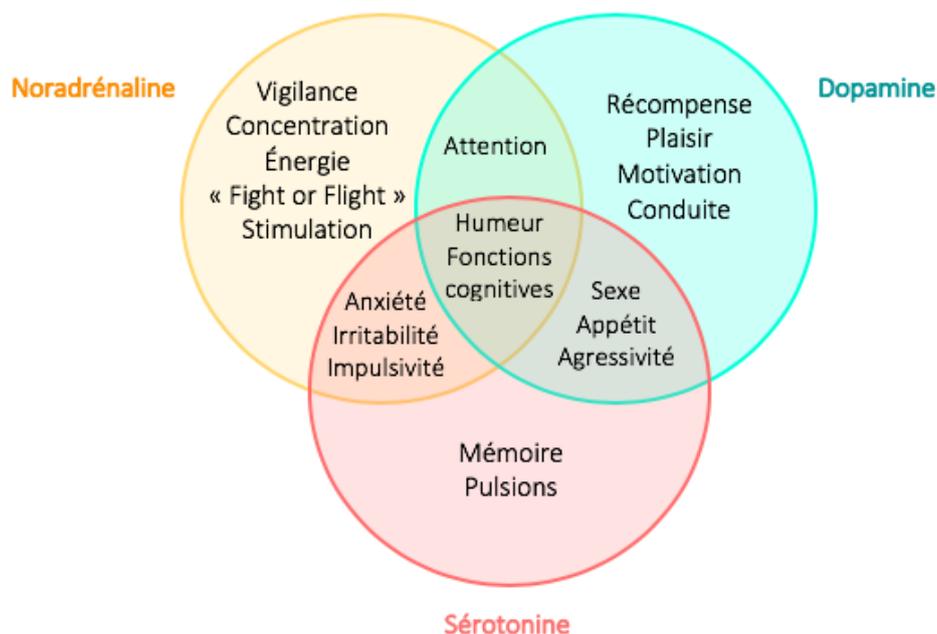


Figure 12 : Relations croisées des monoamines.

Les parties suivantes sur la transmission dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique, s'appuient sur les cours magistraux de Physiologie du Système Nerveux et de Pharmacologie dispensés en Pharmacie.

1. La transmission dopaminergique

Il existe trois grandes voies dopaminergiques centrales :

- **La voie nigrostriée** : Les corps cellulaires des neurones se trouvent dans la substance noire (ou substance nigre) et les axones se projettent vers le striatum dorsal et médian c'est-à-dire dans le noyau caudé et le putamen. Cette voie représente 80 % des neurones dopaminergiques, et elle a pour fonction d'activer la motricité, les mouvements volontaires.
- **La voie méso-corticolimbique** : subdivisée en deux voies.
 - o La **voie méso-limbique**, les corps cellulaires des neurones se trouvent au niveau de l'Aire tégmentale ventrale (ATv) (proche de la substance noire) et ils se projettent sur le striatum ventral au niveau du noyau accumbens.
 - o La **voie méso-corticale**, les corps cellulaires des neurones se trouvent au niveau de l'ATv et se projettent sur le cortex frontal.Cette voie gère l'émotion, l'anxiété, les fonctions cognitives, la motivation et le plaisir.
- **La voie tubéro-infundibulaire** : Les neurones sont localisés au niveau de l'hypothalamus avec une projection vers l'hypophyse. La libération de dopamine par cette voie inhibe la sécrétion de prolactine par l'hypophyse.

Les deux types de récepteurs à la dopamine sont :

- Les récepteurs **D1-like** : leur localisation est uniquement en post-synaptique. Leur activation par fixation de la dopamine entraîne un effet excitateur sur le neurone, par dépolarisation et augmentation de la fréquence du potentiel d'action au niveau du neurone récepteur. Ceci va entraîner l'activation de la cellule cible.
- Les récepteurs **D2-like** : sont localisés en pré-synaptique et en post-synaptique. Leur activation par fixation de la dopamine a un effet contraire. Entraînant une inhibition de la dépolarisation du neurone récepteur et donc inhibition de l'activité de la cellule cible. En pré-synaptique, l'activation de ce récepteur permet la recapture de dopamine au niveau pré-synaptique.

2. La transmission noradrénergique

La noradrénaline est :

- Un neuromédiateur du SNC (pas majoritaire) : va agir sur le cycle du sommeil, l'éveil, la vigilance, les émotions et désordres affectifs, et sur le phénomène d'apprentissage et de mémoire.
- Un neuromédiateur **post-ganglionnaire** du **SNP** (Système Nerveux Périphérique) **sympathique** (majoritaire).

Les corps cellulaires de la voie noradrénergique sont regroupés au niveau du bulbe et de la région pontique avec des voies noradrénergiques numérotées de A1 à A7.

Le système sympathique a son centre de commande au niveau du cerveau, le neurone pré-ganglionnaire se trouve au niveau de la moelle épinière (SNC). Ce neurone se projette au niveau du ganglion pour stimuler un récepteur nicotinique à l'acétylcholine. Lorsque ce récepteur est stimulé, il y a libération de NAD par un **neurone post-ganglionnaire** qui se projette et innerve l'organe effecteur et contrôle son fonctionnement (les muscles lisses, les glandes, le système cardiaque).

Les récepteurs adrénergiques sont de deux types α et β . A faible concentration, la noradrénaline a une meilleure affinité pour les α . Ces récepteurs à la noradrénaline sont :

- **$\alpha 1$** : localisation uniquement post-synaptique. Leur activation entraîne un effet excitateur, avec une action sur la contraction des muscles lisses vasculaires et génito-urinaires.
- **$\alpha 2$** : trouve une localisation pré et post-synaptique. Prépondérance pour ces récepteurs au niveau du SNC.
 - o En présynaptique, son activation a un effet inhibiteur avec un rétrocontrôle négatif sur la libération de noradrénaline, donc inhibition de l'exocytose du neuromédiateur. Au niveau central cela peut entraîner sédation, diminution de la vigilance, dépression.
 - o En post-synaptique, son activation a un effet excitateur avec une contraction des muscles lisses vasculaires. Cependant ces récepteurs sont très peu nombreux.
- **$\beta 1, 2$ et 3** : ont des localisation pré et post-synaptique. Sur ces récepteurs l'adrénaline a une meilleure affinité que la NAD.
 - o **$\beta 1$** en post-synaptique, surtout localisé au niveau du cœur. Son activation entraîne des effets inotrope et chronotrope positifs.
 - o **$\beta 2$** en présynaptique : son activation entraîne un rétrocontrôle positif sur la libération de NAD.
 - o **$\beta 2$** en post-synaptique : son activation a un effet inhibiteur par la relaxation des muscles lisses vasculaires, bronchiques, uro-génitaux, et active la glycolyse.
 - o **$\beta 3$** en post-synaptique, son activation entraîne la lipolyse.

3. La transmission sérotoninergique

Les neurones sérotoninergiques sont impliqués dans un grand nombre de processus physiologiques : régulation de l'humeur, du sommeil, de l'appétit, de la température, de la perception de la douleur, de la tension artérielle, et intervient également dans la régulation des nausées et des vomissements.

Les voies sérotoninergiques sont majoritairement présentes :

- Au niveau du **tube digestif**, dans des cellules particulières, les cellules entérochromaffines. Cette localisation représente 80 % de la sérotonine totale de l'organisme. Elle a un rôle dans la motilité intestinale.
- Au niveau du **SNC** en partant principalement des noyaux raphé dorsal ou médian du tronc cérébral. Les neurones se projettent ensuite vers le ganglion basal et les diverses parties du système limbique, avec une large distribution dans l'ensemble du cortex cérébral.
- Au niveau des **plaquettes sanguines**, où la sérotonine a une action sur la coagulation sanguine en activant la vasoconstriction des muscles lisses vasculaires.

La sérotonine étant largement répartie, le nombre de ses récepteurs est très important, il s'élève à sept sous-types différents qui sont :

- 5-HT1 (1A, 1B, 1D, 1E-F) présents au niveau du SNC.
- 5-HT2 (2A, 2B, 2C) présents au niveau des muscles, du SNC, du cortex etc... ils sont très divers.
- 5-HT3 présents au niveau du SNC et des cellules entériques.
- 5-HT4 présents au niveau du SNC et des muscles lisses.
- 5-HT5 (A, B) et 5-HT6-7 présents au niveau du SNC.

B. Pharmacologie de la méthamphétamine

La méthamphétamine est un psychostimulant qui agit en augmentant les concentrations de plusieurs neurotransmetteurs au niveau du cerveau : la **dopamine**, la **sérotonine** et la **noradrénaline**. C'est un agent dopaminomimétique (d'où son potentiel de dépendance), sympathomimétique indirect, et à forte dose la méthamphétamine possède des effets sérotoninergiques. La combinaison de ces processus produit des effets stimulants par hyperstimulation des neurones post-synaptiques. (3)(8)(10)(23)

1. Mode d'action de la méthamphétamine

La méthamphétamine agit sur l'augmentation des concentration des neurotransmetteurs par l'intermédiaire de divers mécanismes (9)(10)(24) :

- Libération des monoamines à partir des vésicules de stockage vers le cytosol.
- Action sur les transporteurs des monoamines :
 - o Inhibition de l'activité du transporteur vésiculaire monoaminergique 2 (VMAT2).
 - o Inversion des transporteurs à la noradrénaline (NET), sérotonine (SERT) et dopamine (DAT).
 - o Réduction de l'expression du transporteur de la dopamine (DAT).
- Inhibition de l'activité des monoamines oxydases (MAO) et augmentation de l'activité de la tyrosine hydroxylase (TH).

Ce qui entraîne une augmentation des taux cytoplasmiques de dopamine, sérotonine et noradrénaline. (10)

a) Libération vésiculaire des monoamines

Il existe deux hypothèses pouvant expliquer le mécanisme par lequel la méthamphétamine redistribue les monoamines vésiculaires au cytosol : l'hypothèse de la base faible et la compétition sur le transporteur VMAT. (23)(24)

• Première hypothèse : la méthamphétamine agit comme une base faible.

La méthamphétamine est une base faible lipophile accepteur de protons avec un pK de 9,87. (10)(23)(24) L'entrée de la méthamphétamine dans la vésicule synaptique est due à sa diffusion lipophile. Cette base faible qui est perméable à la membrane, pénètre dans la vésicule et se lie aux protons libres présents, alcalinisant le pH acide existant et diminuant ainsi l'énergie permettant l'accumulation des neurotransmetteurs. (23)(24) En effet en temps normal, le gradient de pH acide dans les vésicules synaptiques fournit l'énergie nécessaire pour concentrer les neurotransmetteurs dans la vésicule. De plus, une fois chargée, la méthamphétamine est moins perméable aux membranes et s'accumule dans la structure acide qu'est la vésicule synaptique. Cette méthamphétamine intra-vésiculaire provoque donc une perte de neurotransmetteurs vésiculaires (Dopamine, Sérotonine, Noradrénaline) vers le cytosol. (10)(23)(24)(25)

- Deuxième hypothèse : la méthamphétamine est un antagoniste compétitif des VMAT2.

La méthamphétamine agit comme un substrat des transporteurs vésiculaires des monoamines (VMAT), principalement les VMAT2, et interagit en tant qu'antagoniste compétitif. Elle est donc en compétition avec les catécholamines qui sont les substrats physiologiques de ce transporteur. La méthamphétamine inverse le sens de transport des VMAT et redistribue les catécholamines de l'intérieur des vésicules vers le cytosol. (10)(26) Le mécanisme sur la façon dont se produit le transport inverse est encore inconnu. (23)(24)

Il est plus intéressant d'associer ces deux hypothèses. En effet, la seule action de la méthamphétamine sur le transporteur VMAT 2 serait trop faible pour expliquer l'inhibition de l'absorption des monoamines vésiculaires. Et il est certain que le rôle de la méthamphétamine en tant que base faible n'est pas le seul mécanisme expliquant cette libération de monoamines des vésicules synaptiques au cytosol. Ces nombreuses questions concernant les effets de la méthamphétamine sur les vésicules sont encore à l'étude. (23)(24)

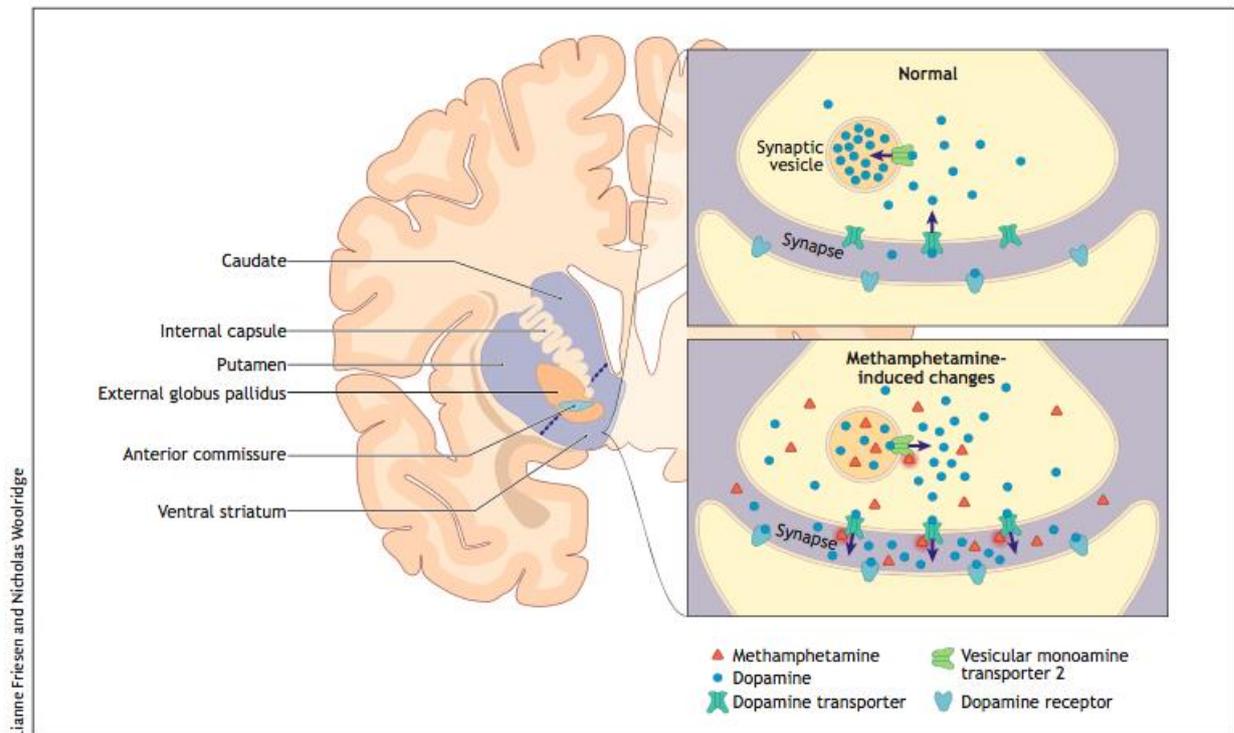


Figure 13 : Schéma du striatum humain, composé du noyau caudé, du putamen et du striatum ventral (à gauche) et d'une synapse (à droite). (27)

b) Action sur les transporteurs monoaminergiques

La méthamphétamine agit en tant qu'antagoniste compétitif de plusieurs transporteurs de catécholamines tels que : le transporteur à Dopamine (DAT), le transporteur à Noradrénaline (NET), le transporteur à Sérotonine (SERT) et le transporteur vésiculaire de monoamines de type 2 (VMAT 2). En raison de sa similarité structurale avec les substrats de ces transporteurs, la méthamphétamine agit sur ces derniers en inversant leur fonction endogène. (15)(16)

Au niveau des transporteurs **VMAT 2** : dans les conditions physiologiques normales, ce transporteur permet la recapture des catécholamines du cytosol vers l'intérieur des vésicules de stockage. En présence de méthamphétamine, le transporteur inverse son action permettant le relargage des catécholamines du milieu intra-vésiculaire vers le cytosol de la terminaison nerveuse. (16)(28)

Au niveau des transporteurs **DAT**, **NET** et **SERT** : dans les conditions physiologiques normales, ces transporteurs permettent la recapture des catécholamines spécifiques à chaque transporteur, de la fente synaptique vers le cytosol de la terminaison nerveuse. En présence de méthamphétamine, ces transporteurs inversent leur sens d'action et permettent la libération des catécholamines dans la fente synaptique. (15)(16)

Après l'administration de méthamphétamine, chez les animaux, on observe à long terme une diminution des marqueurs axonaux de DA et de 5-HT dans le cerveau, incluant les neurotransmetteurs eux-mêmes ainsi que leurs transporteurs. Les résultats d'une étude réalisée chez l'homme montrent une densité réduite de DAT chez des sujets ayant consommés de la méthamphétamine. Ces résultats suggèrent que la réduction à long terme de la densité de DAT chez les utilisateurs de méthamphétamine peut être liée à des lésions des axones dopaminergiques et de leurs terminaisons axonales. Ces résultats corroborent l'hypothèse d'une neurotoxicité de la méthamphétamine qui sera développé dans une prochaine partie. (29)

c) Inhibition de l'activité des MAO et augmentation de l'activité de la TH

Un autre procédé par lequel la méthamphétamine peut influencer sur la libération des neurotransmetteurs, outre les effets sur les transporteurs plasmatiques et vésiculaires, consiste à augmenter la quantité de monoamines en inhibant les **MAO**, médiateurs clés du catabolisme des monoamines. (23)(24) Ces MAO dégradent les monoamines dans la fente synaptique pour réguler leur concentration. La méthamphétamine inhibe ces MAO en agissant en tant qu'inhibiteur compétitif de ces enzymes, sans stéréosélectivité entre les sous types MAO-A et MAO-B. En conclusion, la méthamphétamine permet l'accumulation en excès des monoamines dans la synapse. (16)(23)(24)(28)

De plus, on sait depuis longtemps que la méthamphétamine améliore la synthèse intracellulaire de la dopamine, par la stimulation de l'activité de la **TH**. Le mécanisme par lequel la méthamphétamine augmente l'activité de la tyrosine hydroxylase est encore inconnu. (23)(24)(28)

Chez les animaux, l'administration de méthamphétamine entraîne à long terme, une diminution des enzymes contrôlant la concentration en monoamines, c'est-à-dire la tyrosine hydroxylase et les monoamines oxydases. (29) Le mécanisme d'inhibition de la tyrosine hydroxylase par la méthamphétamine à des taux plus élevés reste inconnu, bien qu'on soupçonne qu'il soit induit par un rétrocontrôle provoqué par l'augmentation des taux de dopamine cytoplasmiques. (23)(24)

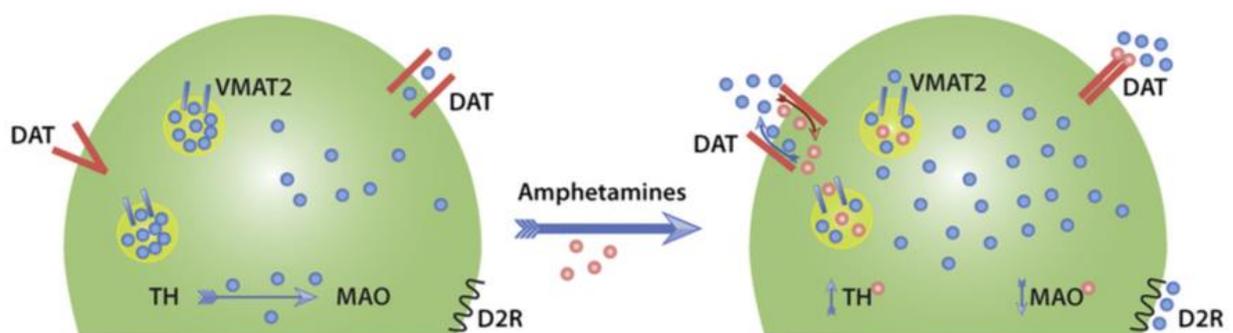


Figure 14 : Effets exercés par les amphétamines pour augmenter les niveaux dopaminergiques extra-synaptiques. (24)

En condition physiologique (cellule de gauche) :

- La **TH**, enzyme cytosolique, synthétise le précurseur de la dopamine (DA), la L-DOPA, tandis que la DA intracellulaire est métabolisée par la **MAO**. (24)
- Le transporteur **DAT** réaccumule la DA extracellulaire dans le cytosol. La DA est concentrée, via le transporteur **VMAT2**, dans les vésicules synaptiques, grâce au gradient acide interne. (24)

En présence d'amphétamines (cellule de droite) :

- Les amphétamines vont : activer la **TH**, inhiber la **MAO**, et redistribuer la DA intra-vésiculaire dans le cytosol par inversion du transporteur **VMAT** et / ou par alcalinisation du pH de la vésicule synaptique. Ce qui a pour conséquences d'augmenter la concentration de DA intracellulaire. (24)
- Le transporteur **DAT** va être inversé pour libérer la DA intracellulaire. Les amphétamines agissent aussi comme des inhibiteurs compétitifs et ralentissent ainsi la recapture par le DAT. (24)

2. Action sur les récepteurs post-synaptiques

Les monoamines libérées en présence de méthamphétamine agissent sur les principales voies dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques du cerveau. (16)

- **Dopamine** : active les récepteurs des voies méso-limbique, méso-corticale, et nigrostriée. Le taux élevé de dopamine libérée permet l'activation de ces voies et entraîne une euphorie immédiate après l'ingestion de la drogue. (15)(16)(21) Dans le cerveau, la dopamine joue un rôle crucial dans un certain nombre de fonctions, notamment le contrôle du mouvement, la régulation des réactions émotionnelles et le système de récompense. La dopamine joue également un rôle important dans le système cardiovasculaire, le système hormonal et le système nerveux central. (21)
- **Noradrénaline** : active les récepteurs des régions médiales et basales du cerveau antérieur : impliqué dans l'éveil, l'hippocampe : pour la consolidation de la mémoire, et le cortex préfrontal : pour les processus cognitifs. (15)(16)(30) À faible dose, l'éveil induit par la méthamphétamine s'accompagne d'altérations des processus cognitifs (par exemple, l'attention). Le système noradrénergique module une variété d'activités et de comportements liés à l'éveil et à l'attention. (30)
- **Sérotonine** : les neurones sérotoninergiques affectés sont dispersés partout dans le cerveau. Ces neurones régulent la respiration, l'hyperthermie, la perception de la douleur, les conduites sexuelles, la satiété, l'impulsivité, l'anxiété, le sentiment de récompense, et les fonctions cognitives. (15)(16)(31)

En raison de sa capacité à élever les niveaux centraux synaptiques de Dopamine, Noradrénaline et Sérotonine, la méthamphétamine possède la capacité d'influencer la neurotransmission monoaminergique, et donc le traitement sensoriel. En plus des effets de récompense et de stimulation locomotrice décrites ci-dessus, les personnes qui s'administrent cette drogue signalent une sensibilisation accrue à l'environnement sensoriel et une capacité accrue de travail mental et physique. (30)

Cependant, la distribution des catécholamines étant assez vaste autant au niveau central que périphérique, il est complexe de déterminer l'action de la méthamphétamine sur le système monoaminergique. (15)(16) Plusieurs facteurs ajoutent à la complexité des effets psychostimulants sur les monoamines :

- Les sous-types de récepteurs sont multiples pour la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine, avec des affinités de liaison différentes, des effets de second messenger et une large distribution au niveau du système nerveux central. (15)
- Les voies neuronales interagissent les unes avec les autres. (15) Notamment avec l'éveil induit par la prise de méthamphétamine qui est étroitement lié à une augmentation des efflux de noradrénaline et de dopamine, ces deux voies interagissant ensemble dans une variété de sites sous-corticaux. (32)
- Et certains effets des amphétamines sont modulés au niveau périphérique. (15)

VI. TOXICITE DE LA METHAMPHETAMINE

A. Données générales

Pour des doses faibles à modérées (5 à 30 mg) de méthamphétamine, l'activation rapide et soutenue du système nerveux sympathique est responsable d'un **toxidrome adrénérgique** reconnaissable de la méthamphétamine : une euphorie, l'éveil, la réduction de la fatigue, une humeur positive, une tachycardie, une hypertension, une mydriase, une hyperthermie périphérique, une réduction de l'appétit, une désinhibition comportementale, une amélioration à court terme dans les domaines cognitifs (y compris une attention soutenue) et une anxiété. (15)(16)(17)

Il y a peu d'études à des doses plus élevées. Une des rares études portant sur l'administration intraveineuse de méthamphétamine à forte dose (55 à 640 mg) a montré des effets subjectifs marqués, suivis de symptômes psychotiques. Les résultats obtenus montrent que (15)(33) :

- 5 personnes sur 12 ont développé une hypertension,
- 4/12 ont développé des pensées ou des comportements agressifs,
- 8/12 ont parlé presque continuellement au cours de l'expérience,
- Toutes les personnes ont signalé des maux de tête lancinants.

Les **effets cliniques aigus** de la méthamphétamine identifiés dans de nombreuses études sont répertoriés dans le tableau 3. (15)

Les **effets cliniques toxiques** de la méthamphétamine mis en évidence dans différentes études tels que les problèmes cardiaques (hypertension, dissection aortique, syndrome coronaire, hypertension artérielle pulmonaire, myocardiopathie), les problèmes dentaires (xérostomie, bruxisme, ostéonécrose de la mâchoire) et les problèmes neuropsychiatriques (altération de la fonction cognitive, psychose, anxiété, dépression) sont développés en suivant dans cette partie.

Tableau 3 : Effets cliniques de la méthamphétamine en fonction de la dose, et mécanismes pharmacologiques associés. (15)

EFFETS	DOSE	POSSIBLE MECANISMES
Effets subjectifs		
Éveil : stimulant, énergique, dynamique, vigoureux, fatigue réduite, « course à l'esprit » = <i>mind-racing</i> .	>/= 5mg	- Facilité par la stimulation des récepteurs adrénergiques alpha et beta au niveau du cerveau antérieur basal médian. - Stimulation des récepteurs D1 et D2 impliquée dans le phénomène d'excitation induit par la méthamphétamine. - Activation dans le cortex cingulaire antérieur et le striatum ventral.
Euphorie : <i>high</i> , exaltation, « bon effet » de la drogue.	>/= 5mg	Libération de dopamine dans le noyau accumbens.
Détente : baisse de la tension, confiance en soi, sociabilité.	>/= 10mg	La stimulation des récepteurs 5HT1 et 5HT2B de la sérotonine a un effet anxiolytique.
Anxiété : dysphorie, « mauvais effet » de la drogue, nervosité.	>/= 30mg	Peut provenir d'une stimulation adrénergique excessive, éventuellement par stimulation des récepteurs alpha 1 du cortex préfrontal, des récepteurs sérotoninergiques 5HT3 et / ou une stimulation excessive de la dopamine dans le striatum.
Loquacité/bavardage	>/= 50mg	" <i>Mind-racing</i> " en corrélation avec une activation du cortex cingulaire antérieur et du striatum ventral. Neurones moteurs du visage sont innervés par les neurones alpha-moteurs trigéminés sérotoninergiques.
Paranoïa	>/= 55mg	Symptômes psychotiques en lien avec une activation excessive de la dopamine dans le striatum.
Hallucinations auditives et visuelles	>/= 55mg	- Hallucinations auditives associées à une activation accrue du thalamus, de l'hippocampe et du striatum ventral. - Hallucinations visuelles associées à une activation accrue des cortex moteurs paralimbiques et primaires.

EFFETS	DOSE	POSSIBLE MECANISMES
Effets physiologiques		
Augmentation du rythme cardiaque	>/= 10mg	Augmentation de la fréquence cardiaque chez les rats en activant les récepteurs bêta-adrénergiques dans le tissu cardiaque ou les nerfs provenant des ganglions para-vertébraux. Stimulation cardiaque innervée au niveau central par des voies noradrénergiques impliquant le cerveau et le tronc cérébral.
Augmentation de la pression sanguine	>/= 10mg	Augmentation de la fréquence cardiaque chez les rats par activation des récepteurs alpha-adrénergiques dans le tissu cardiaque ou les nerfs des ganglions para-vertébraux. Une tension artérielle élevée peut entraîner des maux de tête.
Augmentation de la respiration	30mg	Action sur les récepteurs alpha-adrénergiques dans les centres respiratoires du tronc cérébral inférieur. Modulation de la respiration par la sérotonine via les récepteurs 5HT2 du motoneurone phrénique.
Élévation de la température corporelle	30mg	Libération excessive de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine dans l'hypothalamus. Augmentation du transfert énergétique mitochondrial par la noradrénaline. Rétention de chaleur facilitée par la vasoconstriction.
Mydriase	>/= 30mg	Contraction du muscle dilatateur de l'iris entraînée par stimulation des récepteurs alpha1 adrénergiques.
Activation psychomotrice	>/= 55mg	La libération dopaminergique nigrostriatale, la stimulation indirecte des récepteurs alpha 1 préfrontaux, la libération de dopamine dans le noyau accumbens et l'activation des récepteurs 5HT1A centraux de la sérotonine peuvent modifier l'activité motrice. Action au niveau périphérique sur les muscles.
Réduction de l'appétit	>/= 5mg	Activation des récepteurs : <ul style="list-style-type: none"> - Alpha 1 dans le noyau para-ventriculaire - Bêta 2 de la zone hypothalamique latérale - Récepteurs dopaminergiques D1 et D2 méso-limbiques - Récepteurs de la sérotonine 5HT1 et 5HT2

EFFETS	DOSE	POSSIBLE MECANISMES
Effets cognitifs aigus		
Réponse altérée de la sensibilité	10mg	La liaison au récepteur dopaminergique D2 dans le striatum peut altérer la réponse à la sensibilité.
Amélioration de l'attention : attention soutenue et partagée.	30mg	La liaison des récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum ventral et le cerveau antérieur basal sont en corrélation avec l'attention. La stimulation de l'attention peut être facilitée par la liaison au récepteurs alpha 1 et bêta dans le cerveau antérieur basal médial.
Amélioration de la capacité de raisonnement	30mg	La stimulation des récepteurs D1 et alpha 2 dans le cortex frontal facilite le travail de mémoire.
Amélioration de la reconnaissance de formes (ces effets diminuent avec la consommation chronique)	30mg	La stimulation des récepteurs D1 et alpha 2 dans le cortex frontal facilite le travail de mémoire.
Amélioration de la coordination motrice	30mg	L'activation dopaminergique dans le striatum, en particulier le putamen, module l'activité motrice.

B. Overdose

1. Caractéristiques communes d'un surdosage

Les caractéristiques communes d'un surdosage sont (15) :

- L'agitation, la dilatation des pupilles, la tachycardie, l'hypertension et la respiration rapide.
- D'autres caractéristiques comme des frissons, une dyspnée, des douleurs thoraciques, une hyperthermie (température extrême supérieure à 41,5°C) et une insuffisance cardiaque, hépatique et/ou rénale.
- Le coma ou les crises convulsives (3 à 4 % des cas) surviennent moins fréquemment.

Les cas non mortels sont généralement associés à une tachycardie, à une hypertension et à une altération de l'état mental qui peut prendre la forme d'une agitation (environ 20 % des cas), des idées suicidaires (6 à 12 %) et / ou d'une psychose aiguë (7 à 12 %). On observe une rhabdomyolyse dans 14 % des cas. (15)

2. Les causes les plus fréquentes de décès

Le plus souvent, le décès résulte d'une cause multi-organique pouvant regrouper : des **lésions cardiaques** (cardiomyopathie, un œdème pulmonaire, une congestion pulmonaire, une fibrillation ventriculaire, une insuffisance cardiaque aiguë...), une **hémorragie cérébro-vasculaire** (attribuée à l'hypertension), ou une **hyperthermie**. (15)(34)

Ces différentes causes organiques s'appuient sur des preuves histopathologiques, ainsi que physico-chimiques retrouvées en post-mortem lors de nombreuses études d'overdose à la méthamphétamine : (35)

- Une **nécrose du myocarde** : la cardiomyopathie serait le résultat final de l'hypertrophie chronique du myocarde induite par la méthamphétamine, lors d'une exposition chronique à forte dose. (35)(36) Mais d'autres modifications analogues à la cardiomyopathie, telles que des ventricules dilatés, une hypertrophie du myocarde, une cardiofibrose, un dérèglement du myocarde et un œdème pulmonaire peuvent être observés. (34)
- Une **hémorragie intracérébrale** provoquée par les spasmes des artères cérébrales et l'hypertension qui suit la prise de méthamphétamine. Des données angiographiques montrent qu'une fibrinolyse, une malformation artérioveineuse avec des microanévrismes dans les petits vaisseaux intracérébraux sont aussi à l'origine de l'hémorragie. (34)(35)(37)(38)
- Une **rhabdomyolyse**, une myoglobulinurie et une insuffisance rénale aiguë. La myoglobine est un marqueur de lésions musculaires, son augmentation dans les reins est corrélée aux lésions musculaires induites par la consommation de méthamphétamine. (35)(39)

- Une **hyperthermie** (supérieure à 41°), qui résulte de la tachycardie et de l'augmentation de la température corporelle. Elle est mise en cause dans quelques cas de décès dus à la méthamphétamine. (15)(40)(41)

D'autres décès sont dus à une **infection secondaire** à l'injection ou à une **pneumopathie d'inhalation**. (15) Sachant que l'administration de drogue par voie intraveineuse est très souvent réalisée avec du matériel non stérile, ou usagé, les conséquences sont un risque d'infection. Plusieurs rapports indiquent une morbidité due à une hépatite virale ou une septicémie. (42)

Il y a aussi une proportion significative de décès liés à des **accidents**, à des **suicides** et à des **homicides**, ce qui suggère de graves troubles psychologiques et comportementaux pour des consommations de méthamphétamine à des doses toxiques. (15)

Plusieurs études, dont une menée à grande échelle sur un échantillon de 1 649 décès liés à la méthamphétamine, nous permettent d'obtenir la proportion entre les décès d'origine naturelle contre ceux d'origine non naturelle. (43)(44) Les causes de mort naturelle ne représentent que 22,3 % du nombre total de décès, ce qui est nettement inférieur à la fréquence des décès non naturels (77,7 %). Dans cette majorité on retrouve le décès par toxicité accidentelle (43,2 %), les suicides (18,2 %), les autres formes d'accident (14,9 %) et homicide (1,5 %). Un patient hospitalisé dépendant à la méthamphétamine présente plus de risque de développer une dépression et / ou une psychose. Ces deux facteurs sont susceptibles de contribuer à un risque élevé de décès par suicide. (44)

3. Les concentrations de méthamphétamine toxiques

Des auteurs ont proposé des concentrations plasmatiques toxiques de méthamphétamine comprises entre 200 et 5 000 mg/L et des taux mortels > 10 000 mg/L. Ces chiffres ne doivent être considérés qu'à titre indicatif, des décès ayant été signalés à des concentrations plasmatiques aussi faibles que 90 mg/L, alors qu'un sujet était vivant avec une concentration plasmatique à 9460 mg/L. (15)

Au Japon, les critères de Nagata détaillent les différents niveaux d'intoxication classés selon la concentration sanguine de méthamphétamine :

- Taux mortel : supérieur à 3 mmol / 100 g
- Niveau grave : de 2 à 3 mmol / 100 g
- Niveau intermédiaire : entre 0,3 et 2 mmol / 100 g
- Niveau faible : inférieur à 0,2 mmol / 100 g

Le niveau mortel et le niveau grave ont été décrits comme s'il n'y avait pas d'autre cause de décès en dehors de la prise de méthamphétamine, comme si aucune déficience interne et / ou externe n'était observée, et que la méthamphétamine avait considérablement contribué à la mort de l'individu. (34)(39)

C. Cardiotoxicité

La méthamphétamine agit en bloquant la recapture de noradrénaline, ce qui entraîne une **augmentation de l'activité sympathique**. Les effets de cette augmentation de l'activité sympathique ont des répercussions sur le système cardiovasculaire. (45) Des études chez l'animal ont montré que la méthamphétamine avait des effets inotropes cardiaques positifs et négatifs et qu'elle était directement toxique pour le myocarde. (46)

Les utilisateurs de méthamphétamine présentent un risque élevé de pathologie cardiaque : les complications cardiovasculaires sont la **deuxième cause de décès** chez les consommateurs de méthamphétamine. (47)(48) En Australie, sur 371 cas de décès liés à la méthamphétamine, les complications cardiovasculaires étaient la principale cause directe de décès après l'overdose (14 % des décès). Dans cette étude, 54 % de la cohorte présentaient une pathologie cardiovasculaire. (47)

Les symptômes physiques cardiaques les plus courants lors d'une intoxication aiguë à la méthamphétamine sont : des douleurs thoraciques, des arythmies cardiaques (par exemple une tachycardie), des palpitations et une hypertension. Il existe un risque d'infarctus du myocarde, d'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ou de dissection aortique aiguë et d'anévrismes, voire de mort subite. (10)(15)(48)

Parmi les pathologies cardiovasculaires fréquemment observées on retrouve : l'**hypertension**, la **dissection aortique**, le **syndrome coronaire aigu**, l'**hypertension artérielle pulmonaire** et la **myocardiopathie** associée à la méthamphétamine. (47)

Tableau 4 : Complications cardiaques de la méthamphétamine. (47)

Effets de la méthamphétamine	Résultat clinique
Tachycardie, hypertension	Hypertension maligne Vasospasme coronaire Infarctus aigu du myocarde Dissection aortique
Toxicité myocardique	Arythmies malignes Myocardiopathie
Hypertension artérielle pulmonaire	Insuffisance cardiaque droite
Déplétion en neurotransmetteurs	Dysrythmies Arrêt cardiaque
Injection intraveineuse de la drogue	Endocardite infectieuse

1. Hypertension

L'hypertension et la tachycardie induites par la méthamphétamine sont dues à un **état hyper-adrénergique**. Cet état est dû à une stimulation à la fois des récepteurs alpha-adrénergiques (vasoconstriction périphérique) et des récepteurs beta2-adrénergiques (vasodilatation périphérique). (47)(49) L'hypertension et la tachycardie augmentent avec l'utilisation de la méthamphétamine de manière dose-dépendante en raison de la stimulation adrénergique. (49)

Chez les consommateurs de méthamphétamine habituels, une augmentation de la pression artérielle peut entraîner une hypertension prolongée. Cette dernière entraîne une surcharge de pression prolongée qui provoque une hypertrophie ventriculaire. Parmi les autres modifications histopathologiques induites par l'effet de l'hypertension ainsi que l'effet direct de la méthamphétamine sur les myocytes cardiaques on retrouve : une nécrose, une hypertrophie du myocarde et une fibrose périvasculaire et / ou interstitielle. (49)

Des preuves histologiques d'une **hypertension** ont été observées dans **32,7 %** des cas de décès liés à la méthamphétamine. (49)

Les complications de cette hypertension peuvent être une augmentation de la pression cérébrale qui peut ensuite être à l'origine d'un accident vasculaire cérébral hémorragique et ischémique. (15)(50) De plus une hypertension sévère semblerait induire à terme une cardiomyopathie hypertrophique. (49)

2. Dissection aortique

La dissection aortique aigüe est un événement vasculaire catastrophique ayant un taux de mortalité élevé. Elle se produit à la suite d'une déchirure de l'intima aortique due à la dégénérescence du média aortique. (51)(52)

La dissection aortique est associée à divers facteurs, le plus courant étant l'**hypertension** (présente dans 78 % des cas). La méthamphétamine est un des autres facteurs de risque de survenue d'une dissection aortique. L'association entre la prise de méthamphétamine et la dissection aortique est très probablement due à son effet hypertenseur. En raison de la crise hypertensive massive associée à l'utilisation de méthamphétamine, on peut s'attendre à une augmentation de l'incidence des événements aortiques chez de jeunes patients sans stigmates manifestes du tissu conjonctif. (47)(51)(52)

3. Syndrome coronaire aigu

Parmi les autres effets indésirables cardiaques de la méthamphétamine, on retrouve le syndrome coronaire aigu (SCA), dans lequel la **douleur thoracique** est le symptôme principal. Le SCA désigne les manifestations cliniques de **l'ischémie aiguë du myocarde** : allant de l'angor instable et pouvant conduire jusqu'à l'infarctus aigu du myocarde. (46)(48)

Chez les consommateurs de méthamphétamine, la survenue d'une **ischémie du myocarde** (défaut d'oxygénation du muscle cardiaque) et / ou d'un **infarctus du myocarde** s'expliquent par l'interaction des mécanismes suivants : (46)(47)

- Vasospasme de l'artère coronaire,
- Formation de thrombus,
- Augmentation de la demande en oxygène du myocarde,
- Toxicité myocardique.

Dans une étude menée en Australie, sur un groupe de 156 patients se présentant aux urgences et ayant consommé de la méthamphétamine, 4,5 % se sont plaints de douleurs à la poitrine. Les données américaines suggèrent une incidence de **25 %** de SCA chez les consommateurs de méthamphétamine ayant ressentis des douleurs à la poitrine. (46)(47)(48)

4. Hypertension artérielle pulmonaire

Il existe un lien entre l'utilisation de méthamphétamine et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une maladie potentiellement mortelle caractérisée par une **insuffisance cardiaque progressive**. Historiquement, la prescription d'amphétamine comme anorexigène a entraîné de nombreux cas d'HTAP. (47)(53)(54)

L'utilisation chronique de méthamphétamine peut entraîner une hypertension pulmonaire par la forte **accumulation** de méthamphétamine dans les **poumons**. En effet, la consommation de méthamphétamine par voie inhalée ou fumée expose directement la drogue au système vasculaire pulmonaire. Le taux d'absorption de la drogue au niveau des poumons est plus rapide de 24 à 31 % par rapport à une dose injectée. De plus l'accumulation de la méthamphétamine est plus importante (30 %) que dans les autres organes solides. (10)(54)(55)

La méthamphétamine agit comme un **substrat** pour le **transporteur de la sérotonine**, impliqué dans la pathogenèse de l'HTAP. La sérotonine contribue au développement de l'hypertension pulmonaire par un effet vasoconstricteur et modulateur de croissance sur les cellules du muscle lisse, notamment au niveau du système vasculaire pulmonaire. Le transporteur de sérotonine lui-même est également important, car ses niveaux sont augmentés dans l'HTAP idiopathique. Sa surexpression chez la souris entraîne une augmentation modeste de la pression systolique ventriculaire droite et les antagonistes du transporteur de sérotonine peuvent bloquer la croissance des cellules musculaires lisses médiées par la sérotonine *in vitro*. (47)(55)

Comparativement à l'HTAP idiopathique, les patients atteints de HTAP provoquée par la méthamphétamine présentent un **statut fonctionnel pire**, un dysfonctionnement du ventricule droit et une tolérance à l'exercice. Leur survie à 5 ans est nettement inférieure à celle des patients atteints d'HTAP idiopathique. Par ailleurs, une étude montre que les patients ayant une HTAP idiopathique sont **10 fois** plus susceptibles d'avoir des antécédents d'abus de méthamphétamine que les patients présentant d'autres formes d'hypertension pulmonaire. (47)(53)(54)(55)

5. Myocardiopathie associée à la méthamphétamine

Le terme « myocardiopathie associée à la méthamphétamine » (MCAM) désigne une myocardiopathie non ischémique. C'est une maladie **chronique** d'apparition **progressive**. (47)(48)

a) Études animales et études cliniques humaines

Des études expérimentales ont conclu que l'administration chronique de méthamphétamine à des rats induisait des lésions cardiaques similaires à celles observées chez l'homme. (48) Atrophie, hypertrophie, infiltration cellulaire inégale, dégénérescence et trouble à éosinophiles, œdème, myolyse, fibrose et apparition de vacuoles sont des caractéristiques histologiques retrouvées chez les rats traités par méthamphétamine pendant plusieurs semaines. (56)

Des études d'autopsie de consommateurs de méthamphétamine ont démontré la toxicité cardiaque induite par les catécholamines pouvant entraîner une nécrose du myocarde, une myocardite et, par la suite, une fibrose du myocarde. (56)(57) Une **fibrose** modérée à sévère, liée à l'exposition prolongée à la méthamphétamine, est un **facteur prédictif** de la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (**FEVG**) chez les consommateurs de méthamphétamine. (56)

b) Physiopathologie de la mycardiopathie associée à la méthamphétamine

La MCAM est une maladie complexe et multifactorielle. Les différents mécanismes intervenants dans la **lésion du myocarde** sont dus à un **excès de catécholamine** pouvant entraîner : des effets toxiques directs sur le myocarde, un vasospasme récurrent des artères coronaires, une tachycardie, une hypertension et une ischémie. (48)(56)(57)

Il existe différents types de MCAM (47)(49) :

- La mycardiopathie **dilatée**
- La mycardiopathie **hypertrophique**
- La mycardiopathie **de stress** (Syndrome de Takotsubo)

Parmi celles-ci, la mycardiopathie dilatée est le type le plus courant de MCAM. (48)(49)

Les caractéristiques cliniques de la MCAM, retrouvées sont :

- Une dyspnée et / ou une insuffisance cardiaque grave associées à une **FEVG** gravement **diminuée** et, par conséquent, à des pressions de remplissage élevées. (56)(57) Les répercussions sont une dilatation des cavités cardiaques, notamment du ventricule gauche, entraînant des régurgitations mitrale et tricuspide fréquentes. (56)

Une dilatation plus sévère peut être un facteur important contribuant à la prévalence élevée de thrombus intracardiaques touchant un tiers de nos patients. (56)

- Une angine de poitrine attribuée à un **spasme transitoire de l'artère coronaire**. (56)

Ceci entraîne un risque accru de décès, d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque. (56)

L'arrêt d'administration de méthamphétamine chez les rats permet une récupération progressive des modifications du myocarde. (56) Ces observations suggèrent que la pathologie myocardique serait réversible à l'arrêt de l'exposition à la méthamphétamine. Le **sevrage** à la méthamphétamine est associé à une **amélioration** des symptômes et de la fonction cardiaque. (56)(57)

c) Épidémiologie de la maladie

La MCAM est une maladie qui touche de **jeunes patients** à prédominance masculine. (56) Ces jeunes patients qui consomment de la méthamphétamine présentent non seulement un risque plus élevé de développer une mycardiopathie, mais également de présenter une forme plus sévère de mycardiopathie. (57) Le risque de mycardiopathie est multiplié par **3,7**. De plus, la maladie va en s'aggravant de façon plus sévère chez les consommateurs de méthamphétamine par rapport aux patients présentant une mycardiopathie sans méthamphétamine. Le pronostic des mycardiopathies chez les consommateurs de méthamphétamine est très mauvais. (15)(47)

6. Anomalies cardiaques sur électrocardiogramme

Les électrocardiogrammes d'un groupe de 158 consommateurs de méthamphétamine ont montré que l'anomalie ECG la plus fréquente était **un allongement de l'intervalle QT**. Cette anomalie a été retrouvée chez **27 %** des consommateurs du groupe. Il s'agit d'un risque de dysrythmie ventriculaire. Une autre analyse de 627 ECG a mis en évidence une **ischémie myocardique** dans **6,5 %** des cas. (47)

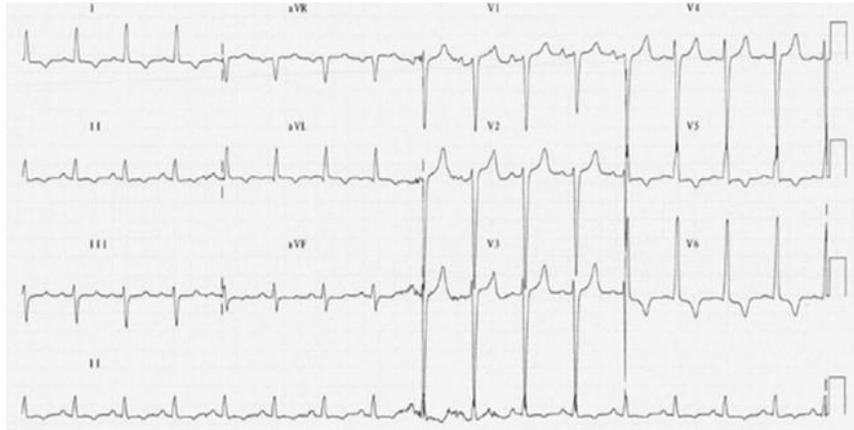


Figure 15 : ECG d'un homme de 42 ans, avec antécédent de consommation de méthamphétamine depuis 10 ans. Observation d'une hypertrophie ventriculaire gauche avec un intervalle QT prolongé (480 ms). (47)

D. Toxicité bucco-dentaire

La « **meth mouth** » est définie comme un dommage grave des dents après une longue période de consommation de méthamphétamine. (45)(58)

1. Les facteurs favorisants

La prévalence plus élevée de caries et de maladies parodontales chez les consommateurs de méthamphétamine est liée à : une hyposalivation, une mauvaise hygiène buccale, une alimentation riche en glucides (consommation importante de boissons gazeuses sucrées), des régurgitations ou vomissements. Un facteur supplémentaire serait la nature acide de la méthamphétamine qui, par contact avec les dents après inhalation, exercerait une action caustique. Les boissons gazeuses contiennent généralement des taux élevés d'acide phosphorique et citrique, ce qui peut entraîner une perte de tissus durs dentaires induite par le pH acide de ces boissons. (45)(59)(60)(61)(62)

Les études ont montré que les personnes ayant une longue consommation de méthamphétamine ont un risque plus élevé de développer une **mauvaise santé bucco-dentaire**. Le taux de caries, de dents manquantes ou de dents rebouchées chez ceux qui ont abusé de cette drogue pendant plus de 4 ans est significativement plus élevé. (58)(61) De plus, la durée des effets de la drogue (12 heures) entraîne de longues périodes au cours desquelles les utilisateurs ne se brossent pas les dents. (60)

Dans la plupart des enquêtes sur la santé bucco-dentaire, la prévalence et la gravité des caries dentaires chez les consommateurs de méthamphétamine étaient plus élevées que dans la population générale. (61)

2. La « meth mouth »

Le tableau clinique de la « meth mouth » regroupe : des lésions carieuses étendues ou caries rampantes, une xérostomie (bouche sèche) avec érosion de l'émail, une usure importante des dents, un bruxisme et un trismus. (45)(58)(59)(60)

Les **caries rampantes** sont la principale caractéristique de la « meth mouth ». Les lésions sont localisées sur toutes les surfaces lisses et sur les interfaces proximales des dents antérieures. Les dents sont décrites comme « noircies, colorées, souillées, en décomposition, émietées ou cassantes ». Souvent, les dents sont en si mauvais état qu'elles sont irrécupérables et qu'elles doivent être extraites. (45)(59)(60)(63)

Les caries observées chez les utilisateurs chroniques de méthamphétamine sont caractéristiques. Les lésions carieuses progressent lentement et passent par des périodes d'arrêt au lieu d'une progression effrénée. Les raisons de cette tendance, semblent être que certains utilisateurs de méthamphétamine pratiquent de temps en temps une certaine hygiène buccale personnelle et peuvent donc légèrement contrôler le taux progressif de carie dentaire. (45)



Figure 16 : Début de cas de « meth mouth » chez un jeune toxicomane. (59)



Figure 17 : « Meth mouth », caries rampantes chez un utilisateur chronique de méthamphétamine. (45)

3. Xérostomie

L'abus de méthamphétamine peut induire une xérostomie, **état de sécheresse de la bouche**, par réduction du débit, de la production de salive, et une diminution du pH salivaire. La xérostomie augmente considérablement le risque de carie dentaire, d'érosion de l'émail et de grincement des dents (ou bruxisme). (45)(58)

L'effet de la méthamphétamine sur la xérostomie s'explique par :

- Une stimulation des récepteurs α -2-adrénergiques dans le système vasculaire des glandes salivaires, provoquant une vasoconstriction et une réduction du flux salivaire (hyposalivation). Cette hyposalivation diminue les propriétés protectrices de la salive, telles que la neutralisation des acides (produits par la plaque) et la reminéralisation de l'émail dentaire. Le risque de carie est donc augmenté. (45)(61)(63)

Une étude a montré une diminution de 73 % de la sécrétion salivaire parotidienne chez les consommateurs d'amphétamines. (62)

- Une diminution du pH salivaire, ce qui augmente le risque d'érosion dentaire. (58)(59)(61)

L'état de **déshydratation** généralisé, dû à une perte d'eau totale de l'organisme, induit par la drogue est un facteur de risque de la xérostomie. Cette déshydratation est liée à une élévation du métabolisme et à une activité physique induite par la méthamphétamine, contribuant également au phénomène de la xérostomie. (45)(62)(62) Le degré de déshydratation joue un rôle important dans la régulation de la salivation. Lorsque la teneur en eau du corps est réduite de 8 %, le flux salivaire est presque réduit à zéro. La déshydratation généralisée ressentie par les consommateurs de méthamphétamine joue donc probablement un rôle dans la sensation de sécheresse buccale perçue. (62)

4. Bruxisme et Trismus

Le bruxisme consiste en des mouvements latéraux de la mâchoire, inconscients, aussi appelé **grincement de dents**. Le trismus, lui, est la **contraction** constante et involontaire des **muscles** de la **mâchoire**. (64)(65)

La méthamphétamine augmente intensément l'activité motrice des muscles du visage, entraînant une mastication excessive (trismus) et un bruxisme. Cette mastication excessive associée au grincement des dents, sont responsables d'une usure inhabituelle des dents pouvant aller jusqu'à la destruction de la dentition des consommateurs. Le bruxisme et le trismus peuvent également provoquer une activité de la mâchoire para-fonctionnelle, des troubles parodontaux ou temporo-mandibulaires, pouvant aussi être responsables de l'usure dentaire excessive. (45)(59)(63)

5. Ostéonécrose de la mâchoire

Il pourrait y avoir une association entre l'abus général de méthamphétamine et le développement d'une ostéonécrose de la mâchoire. Plusieurs rapports de cas concernant des patients consommant de la méthamphétamine, après des extractions dentaires ou une chirurgie buccale, ont présenté des tableaux cliniques d'ostéonécrose des mâchoires. (58)

La méthamphétamine provoquerait ces ostéonécroses en agissant sur les tissus mous et la vascularisation. En effet, des plaies cutanées nécrotiques étendues, ne cicatrisant pas, ont été signalé, ainsi que des nécroses de tissu sanguin et musculaire. Deux mécanismes possibles, seuls ou combinés, pourraient conduire à une ostéonécrose de la mâchoire liée à la méthamphétamine. (58)(66)

- Le premier mécanisme possible implique des caries rampantes, une xérostomie, une plaque dentaire abondante et une négligence prolongée de la santé bucco-dentaire chez les consommateurs de méthamphétamine. Ces effets dévastateurs sur la dentition constituent une **porte d'entrée** pour les **microorganismes** aux structures osseuses. De plus, l'effet psychotrope de la méthamphétamine réduit la douleur, voire même en empêche la perception. Ce qui favorise l'auto extraction de dents en tant que comportement psychopathologique d'autodestruction chez les consommateurs de méthamphétamine. Les plaies résultantes sont sujettes aux infections bactériennes, virales et fongiques et à l'invasion non contrôlée ultérieure de micro-organismes, responsables du développement d'une ostéonécrose. (66)
- Le second mécanisme se concentre davantage sur un **impact toxique** direct sur les structures osseuses. Lors de la synthèse chimique de la méthamphétamine, l'éphédrine est réduite en utilisant du phosphore rouge ou blanc. Le chauffage du **phosphore blanc**, en particulier, libère une vapeur toxique, qui peut être inhalée par le fabricant par voie orale et nasale, ce qui entraîne une ostéonécrose de la mâchoire. (58)(66)

Cette deuxième hypothèse semble être conforme à la pathogenèse de l'ostéonécrose de la mâchoire observée dans l'intoxication au phosphore de travailleurs à la fin du XIXe et au début du XXe siècle. Il a été démontré aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, que chez des ouvriers d'une usine de production d'allumettes, l'inhalation de vapeur de phosphore toxique avait provoqué chez eux des plaies ne cicatrisant pas et une ossature de la mâchoire exposée. De plus, la gravité de ces conséquences est en corrélation avec le temps passé à travailler dans l'usine. (58)(66)

Pour conclure, une combinaison des deux mécanismes de pathogenèse de l'ostéonécrose serait possible, regroupant un impact toxique direct ou un mécanisme plus indirect avec un point d'entrée dentaire pour les agents pathogènes. (66)

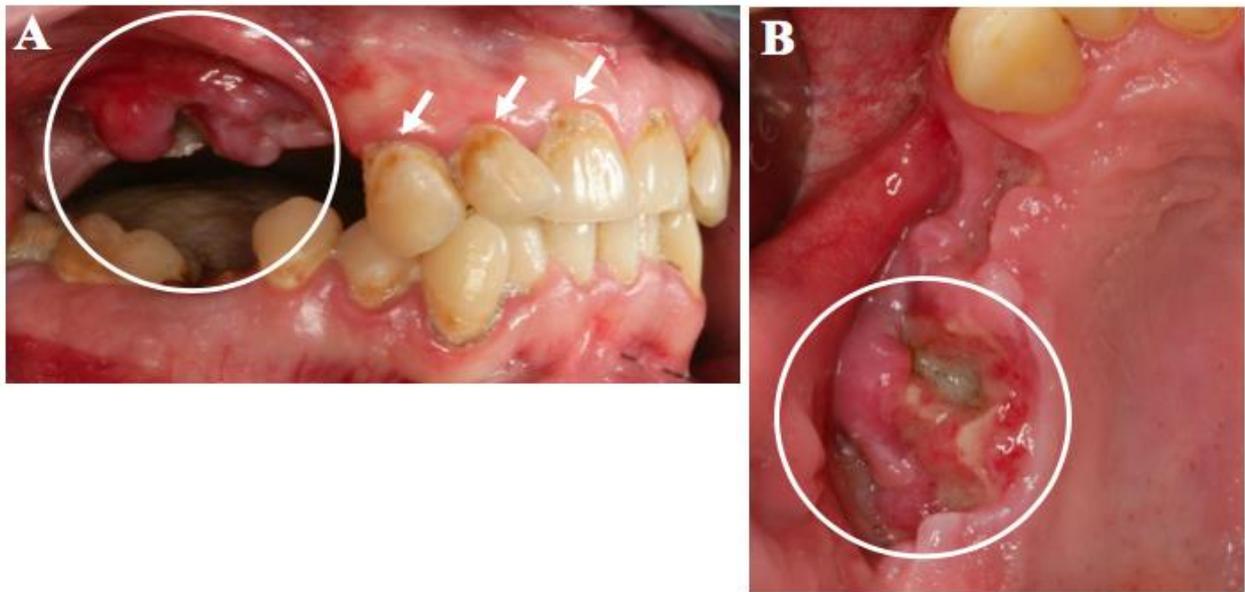


Figure 18 : Situation buccale et dentaire d'un jeune patient après de longues années d'abus de méthamphétamine. (58)

Sur la photo A : des lésions carieuses cervicales caractéristiques (flèches blanches) avec un retard de cicatrisation de la mâchoire exposée. Une surinfection des tissus est visible autour de l'os maxillaire (cercle blanc), deux semaines après l'extraction de la dent. Sur la photo B : une vue sur l'os du maxillaire exposé (cercle blanc). (58)



Figure 19 : Ostéonécrose large de la mâchoire supérieure chez un patient consommant de la méthamphétamine depuis 25 ans, et la fabriquant à son domicile depuis 20 ans. (66)

6. Prévention du risque de toxicité bucco-dentaire

Cette prévention passe par promouvoir des **mesures d'hygiène buccale** quotidiennes et régulières, en utilisant de préférence une brosse à dents électrique avec une minuterie intégrée de deux minutes. Il est conseillé aux patients de limiter la consommation de boissons gazeuses à l'heure des repas, en évitant de boire entre deux repas. Les chewing-gums sans sucre sont vivement encouragés et il est conseillé aux patients de mâcher un morceau au moins trois fois par jour pendant au moins cinq minutes, de préférence jusqu'à 20 minutes. Une supplémentation quotidienne en fluor sous forme de rinçage, de gouttières, de gel / dentifrice à appliquer au pinceau doit être prescrite, ainsi que l'utilisation d'un schéma agressif d'application de vernis au fluor. (62)

Le respect de ces recommandations est une préoccupation évidente en raison du taux élevé de récurrence chez les consommateurs de méthamphétamine en convalescence qui ont besoin de rappels plus fréquents pour surveiller leur état de santé bucco-dentaire. Cependant, la situation sociale instable et la marginalisation des consommateurs reste un frein majeur à l'application de ces mesures préventives. (62)

E. Neurotoxicité : les effets neuropsychiatriques

La méthamphétamine est une drogue **neurotoxique** pour le système nerveux central. (67) Sa consommation chronique est en lien avec le développement de troubles cognitifs ainsi que de troubles psychiatriques détaillés en suivant.

1. Données pharmacologiques animales

La neurotoxicité de la méthamphétamine a été démontrée chez la souris, le rat, le cobaye, le chat et le singe. (68) Les expériences réalisées sur les primates ont montré que l'administration de méthamphétamine, sur une période donnée et à des doses représentant le schéma de consommation illicite, pouvait entraîner une neurotoxicité prolongée pouvant nécessiter jusqu'à 4 ans pour permettre un rétablissement complet. (15)(68)

Les animaux de laboratoire ayant reçu de fortes doses répétées de méthamphétamine, présentent des appauvrissements importants et durables en DA et en 5-HT dans le cerveau, ainsi qu'une réduction marquée et à long terme de l'activité de la tyrosine hydroxylase, et de la concentration en DA et en 5-HT et le nombre de transporteurs de DA et de 5-HT. (68)

Les primates chez qui on a administré 8 mg / kg de méthamphétamine pendant 8 heures (environ l'équivalent de quatre doses de 140 mg administrées à une personne pesant 70 kg), ont présenté une **densité des DAT** striatale réduite jusqu'à **70 %** 2 à 3 semaines après l'administration de la dose. Les diminutions les plus importantes se produisant après des doses plus élevées de méthamphétamine. (15)(68)

Dans un autre groupe de primates, l'administration de doses de 2 mg / kg de méthamphétamine administrées à 6 heures d'intervalle a réduit la densité de DAT nigrostriatale de **80 %** après 7 jours. (15)(69)

2. Données pharmacologiques chez l'homme

Une exposition répétée à des concentrations modérées à élevées de méthamphétamine a été associée à des effets néfastes sur les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques, entraînant une perte potentiellement irréversible des terminaisons nerveuses et / ou des corps cellulaires neuronaux. Ces dommages neuronaux touchent généralement les axones et les extrémités, alors que les corps cellulaires sont plutôt épargnés. (16)(15)

D'après les études menées, une consommation abusive et chronique de méthamphétamine semble entraîner, à terme, un **déficit dopaminergique**. (70) De plus lors d'une consommation chronique, des études ont montré une réduction : de la densité de DAT striatale, de la disponibilité des récepteurs D2, de la densité VMAT-2 et de la densité SERT. (15)(16)(71)

La neurotoxicité associée à la méthamphétamine et les modifications cérébrales neurochimiques qui en découlent affectent : l'humeur, la cognition, la mémoire, la coordination psychomotrice. Les monoamines sont en corrélation avec l'apparition de symptômes psychotiques et ont aussi des propriétés addictives. (15)(71)

Les effets neurotoxiques sont associés à des changements comportementaux et cognitifs : (16)(15)(71)(22)

- Diminution de la densité de **DAT** : déficits de la mémoire et mauvaise coordination psychomotrice.
- Diminution de la densité de **SERT** : agressivité accrue.
- Diminution de la disponibilité des **récepteurs D2** est prédictif d'une augmentation des chances de rechute.

Les symptômes psychotiques sont corrélés à la diminution de la densité de DAT dans le cortex frontal et à la densité de SERT globale. (15)

3. Les effets neuropsychiatriques

Au cours de la consommation de méthamphétamine peuvent apparaître divers effets neuropsychiatriques. (22)

Les effets neuropsychiatriques **aigus**, apparaissant au moment de la prise de méthamphétamine, regroupent : des déficits cognitifs tels que des troubles de récupération de la mémoire, des symptômes psychotiques (hallucinations, délire), une anxiété, une insomnie et une agressivité. (22)

Dans les cas d'**usage chronique** de la méthamphétamine l'utilisateur peut présenter : une addiction à la méthamphétamine, une psychose, une anxiété avec une insomnie, un déclin cognitif marqué, des idées suicidaires allant jusqu'aux tentatives de suicide. (22)

Au cours du **syndrome de sevrage**, les principaux symptômes observés sont : une fatigue intense, une dépression, des troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), une agitation, une irritabilité, une mauvaise concentration et des troubles de l'appétit. La fatigue est certainement liée à la reconstitution des stocks de monoamines. Le syndrome de sevrage peut être sévère, mais ne met pas la vie des consommateurs en danger. (22)(72)

a) Altération de la fonction cognitive

L'abus chronique de méthamphétamine a des effets sur la fonction neuropsychiatrique tels que des déficits de la **mémoire épisodique**, la **fonction exécutive**, la **fonction motrice**, et la **vitesse de traitement de l'information**. Parmi ceux-ci, les plus grandes déficiences concernent la mémoire épisodique. (16)(17)(22) Des effets plus faibles ont également été observés sur : l'attention / la mémoire de travail, le langage. (16)(22)

Les effets de la méthamphétamine sur la fonction exécutive sont : une distraction, une impulsivité. Les consommateurs agissent de manière inappropriée malgré les incitations sociales contraires et manquent de buts. Les personnes ayant un trouble de l'usage préfèrent des récompenses immédiates plus modestes que des plus grandes proposées plus tardivement. Une autre conséquence de la fonction exécutive altérée est la persévérance : l'incapacité de changer de comportement même lorsque celui-ci devient destructeur. (17)

La méthamphétamine exerce une influence puissante sur le **comportement** et la **prise de décision**. (17)

Les **déficiences cognitives** semblent persistantes car les anciens utilisateurs de méthamphétamine qui deviennent abstinents présentent des déficits de mémoire plusieurs mois après la fin de la consommation de la drogue. Ces déficits cognitifs se répercutent dans la vie quotidienne, celle-ci est désorganisée en raison de capacités d'adaptation limitées. (22)

b) Troubles psychiatriques

Outre les déficits cognitifs, la méthamphétamine peut être à l'origine de troubles psychiatriques. Au cours d'une utilisation fréquente et à haute dose, surviennent : une **addiction**, des **épisodes psychotiques**, des **hallucinations paranoïaques**, un **délire**, une **anxiété** et des troubles de l'humeur de type **dépression**. (10)(16)(17)(22) Ces effets sont notamment plus marqués chez les utilisateurs de méthamphétamine par voie intraveineuse et pour une utilisation à long terme. (10)

- La méthamphétamine a un potentiel addictif puissant, qui sera détaillé dans le point VII.
- La **psychose** induite par la méthamphétamine est souvent difficile à distinguer d'une schizophrénie paranoïde aiguë. La consommation régulière de méthamphétamine est associée à une incidence élevée de symptômes psychotiques chroniques ; **26 à 46 %** des utilisateurs développent une psychose associée à la méthamphétamine. (15)(17)(22) Les consommateurs de méthamphétamine ont trois fois plus de risques de présenter des symptômes psychotiques. De plus, chez les consommateurs chroniques ce risque est encore plus élevé. (22)(73) Enfin, la psychose est plus fréquente chez ceux qui s'injectent la méthamphétamine. (22)

Cet **état psychotique** est caractérisé par les symptômes suivants qui sont les plus courants : des **hallucinations paranoïaques**, des délires et des discours incohérents. Un sentiment de persécution (71%) et une sensation de « lecture des pensées » (40%) sont également courants. (15)(17)(22)(73) Les hallucinations induites par la méthamphétamine sont principalement auditives (dans 85 % des cas), visuelles (46 %) et tactiles (21 %). (15)(17)(22)(73)

La consommation de méthamphétamine a été associée à des comportements **impulsifs, agressifs, antisociaux** et, dans certains cas, à des **homicides**. L'hostilité coïncide en partie avec les symptômes psychotiques provoqués par la méthamphétamine : cette hostilité est récurrente et plus fréquente lors d'épisodes graves et persistants de psychose. (22)

L'apparition des symptômes psychotiques varie de 7 minutes à 34 heures après l'administration de la dose de méthamphétamine. Les symptômes ne durent généralement que quelques heures, disparaissant après une semaine d'abstinence dans certains cas mais peuvent persister plus longtemps dans d'autres. D'après une étude, dans plus de 50 % des cas les symptômes psychotiques se résolvent spontanément et peuvent ne pas nécessiter d'antipsychotiques à long terme. (15)(17)(22)(73) Les symptômes psychotiques vont en se détériorant avec l'augmentation de la durée et de la fréquence de la consommation de méthamphétamine. Son évolution est donc plus facilement visible chez les personnes qui utilisent des concentrations plus élevées de méthamphétamine pendant des périodes prolongées. (15)(17)

- Les utilisateurs de méthamphétamine peuvent présenter une **dépression** et des **idées suicidaires** au cours de la période de consommation active de la drogue et de la période de sevrage. Le risque est aussi accru au cours de la période d'abstinence. Encore une fois, les consommateurs de drogues injectables sont plus vulnérables. (22)

Les transitions d'humeur et les comportements impulsifs sont une partie du nombre de syndromes psychiatriques que la méthamphétamine peut entraîner, le résultat le plus grave étant l'augmentation du risque de suicides. (22)

VII. POTENTIEL D'INDUCTION DE DEPENDANCE

A. Définition de la dépendance et de l'addiction

La définition donnée en 1981 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dit que la dépendance est un « *syndrome pour lequel la consommation d'un produit devient une exigence supérieure à celle d'autres comportements qui avaient auparavant une plus grande importance* ». (72)

Définition du DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition n°5) : (74)

L'addiction à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

- 1) La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
- 2) Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance.
- 3) Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer de ses effets.
- 4) Il existe un « *craving* » ou une envie intense de consommer la substance.
- 5) L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
- 6) Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance.
- 7) Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
- 8) Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
- 9) L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.
- 10) Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
- 11) Il existe un sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Syndrome de sevrage caractérisé à la substance.
 - b. La substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

On distingue en général la **dépendance physique**, qui est la réaction de l'organisme en l'absence de produit, de la **dépendance psychique**, représentée par les troubles de l'humeur. Alors que la dépendance physique tend à disparaître après quelques jours d'abstinence, la dépendance psychique peut subsister plusieurs années après l'arrêt de la consommation. (72)

L'état de dépendance apparaît progressivement avec la répétition des prises. Dans sa forme extrême, il se caractérise par un besoin impérieux du produit, poussant l'individu à sa recherche compulsive : le « *craving* ». (72)

B. Rôle des monoamines dans l'addiction à la méthamphétamine

1. Le système dopaminergique

Dans le mécanisme de la dépendance, le système dopaminergique est très important car il participe à l'activation du « **circuit de la récompense** ». Ainsi les neurones dopaminergiques activés vont stimuler ce circuit et provoquer une sensation de satisfaction. On pense que la dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans l'aspect motivationnel de la consommation de la drogue. (27)(72)

Le circuit de la récompense inclut comme structures limbiques : le noyau accumbens, l'amygdale, l'hippocampe et une structure corticale, le cortex préfrontal. Les deux régions les plus sensibles de ce circuit sont : l'aire tegmentale ventrale (ATV) et l'hypothalamus. C'est de l'ATV que partent les axones dopaminergiques qui innervent le circuit de la récompense, à l'exception de l'hypothalamus. Ce dernier reçoit des informations filtrées et traitées par les structures limbiques et corticales, il est la cible finale du circuit de la récompense. De plus l'hypothalamus peut aussi projeter vers l'ATV pour contrôler en retour l'activité des neurones dopaminergiques. (72)

Des expériences ont été menées pour comprendre les répercussions sur la sécrétion dopaminergique lors de la non obtention d'une récompense, c'est-à-dire dans le cas d'une frustration. Ce sont sur des primates « éduqués » par un apprentissage signal / récompense qu'ont été démontré les variations d'activité des neurones dopaminergiques selon l'obtention ou non d'une récompense après perception d'un signal précurseur à la récompense. (72)(75)

- Si la récompense est obtenue, l'hypothalamus envoie un message d'activation aux neurones libérant la dopamine, cette activation dépasse le seuil de base. (72)(75)
- Si la récompense attendue ne vient pas, l'absence de retour de la part de l'hypothalamus entraîne la baisse d'activité de ces mêmes neurones. L'activité neuronale dopaminergique se retrouve en dessous du niveau de base. (72)(75)

L'étude d'imagerie cérébrale montre que la prise de méthamphétamine augmente la libération de dopamine dans des régions riches en dopamine du striatum : le **noyau caudé**, le **putamen** et le **noyau accumbens**, ceci permettant d'activer le circuit de la récompense. La dernière zone, le noyau accumbens, est notamment étudiée pour le phénomène d'addiction. Des études cliniques chez le rat montre qu'après injection de psychostimulants, l'augmentation des taux de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens est corrélée au changement comportemental de l'animal : hyper-motricité compulsive, regain d'énergie. De plus, l'hyperactivité locomotrice se renforce au fil des prises et peut même persister plusieurs mois après le sevrage. (27)(72)(76)

Des études animales ont montré que la méthamphétamine pouvait causer à court terme mais aussi de façon permanente une diminution des taux de dopamine au niveau cérébral. Une dose élevée de méthamphétamine endommagerait les terminaisons nerveuses des neurones dopaminergiques au niveau striatale. D'après ces résultats, de tels dommages se produiraient également chez les personnes exposées à la méthamphétamine. De plus, certains consommateurs présentent une baisse du taux de transporteur de la dopamine (DAT), marqueur des terminaisons nerveuses de la dopamine, dans le striatum. (27)(77)

L'autopsie des cerveaux de consommateurs de méthamphétamine ont montré de faibles niveaux de dopamines dans le noyau caudé (- 61 %) et dans le putamen (- 50 %). Le putamen est relié aux fonctions motrices alors que le noyau caudé plutôt aux fonctions cognitives. Ce qui suggère que les doses de méthamphétamine consommées sont suffisantes pour provoquer une déplétion de ce neurotransmetteur, notamment au niveau du noyau caudé pouvant expliquer les troubles cognitifs parfois invalidants chez ces usagers de drogues. (27)(77)

La baisse d'activité neuronale dopaminergique, lors d'un sevrage à la méthamphétamine, est associée au mal-être directement en relation avec la dépendance psychique. Les faibles niveaux de dopamine, observés chez les consommateurs de méthamphétamine, pourraient expliquer à la fois les sentiments désagréables lors du sevrage de la méthamphétamine mais aussi certains troubles cognitifs. (27)(72)(75)

2. Le système adrénérgique et sérotoninérgique

La dopamine joue un rôle fondamental dans le processus d'addiction et de dépendance, en tant que dernier maillon modulateur de l'activation du « circuit de récompense ». Cependant elle n'est pas la seule à intervenir, d'autres systèmes modulateurs tels que les neurones noradrénergiques et sérotoninérgiques ont leur rôle à jouer dans le phénomène de dépendance de la méthamphétamine. (72)

Des travaux menés sur des souris ont démontré le rôle du système noradrénergique et sérotoninérgique lors de la consommation de drogues psychostimulantes : (72)(78)

- Activation et stimulation du récepteur alpha1-adrénergique
- Activation et stimulation du récepteur sérotoninérgique 5HT2A

L'activation de ces neurones permettent à leur tour l'activation des neurones dopaminérgiques puis la libération de dopamine. (72)(79)

L'analyse de ces deux composantes s'est poursuivie et il a été démontré un couplage, une régulation réciproque entre ces deux types de neurones. En effet l'absence du récepteur 5HT2A chez une souris mutée entraîne une hyper-réactivité des neurones noradrénergiques, et inversement, l'absence du récepteur alpha1-adrénergique entraîne l'hyper-réactivité des neurones sérotoninérgiques. (72)(79)(80)

Le résultat le plus important de ce travail est la démonstration qu'une administration répétée de psychostimulant (amphétamine) augmente la réactivité des neurones noradrénergiques et sérotoninérgiques de façon permanente, le couplage entre ces systèmes disparaît jusqu'à un mois après la dernière administration du psychostimulant (amphétamine). (72)

La disparition de ce lien de régulation serait responsable du malaise que ressentent les utilisateurs de méthamphétamine au cours de la période de sevrage, et être une des origines de la pharmacodépendance. Le phénomène de rechute interviendrait dans le but de soulager ce malaise, car seule la drogue permettrait de rendre supportable la disparition du couplage entre les deux ensembles neuronaux. C'est donc ce caractère exclusif du recours à la drogue qui signe la dépendance. (72)

C. Dépendance et addiction à la méthamphétamine

La dépendance à la méthamphétamine est considérée comme un trouble chronique et récurrent. (16) L'utilisation prolongée de la méthamphétamine conduit à une addiction. L'évolution de la consommation, qu'elle soit ponctuelle ou chronique, peut suivre les étapes suivantes : (3)(59)

- Le « **Rush** » : l'effet de la méthamphétamine fumée ou injectée est associé à une tachycardie, à une forte transpiration et à une augmentation de la pression sanguine. Le « rush » peut mettre entre 5 minutes et 20 minutes à venir, selon la voie d'administration.
- Le « **High** » : est une attitude euphorique et une sensation d'hyperactivité, avec un regain d'énergie mentale et physique qui dure plusieurs heures, compte tenu de la longue demi-vie de la substance.
- La « **Frénésie** » : est une longue période de 3 à 15 jours au cours de laquelle le consommateur tente de maintenir un niveau élevé constant en ingérant des doses de plus en plus élevées de méthamphétamine.
- Le fait de « **Bidouiller** » ou la sensation de « **démangeaison** » se développent à la fin d'une frénésie, lorsque des doses élevées de méthamphétamine ne produisent plus de « rush » ni de « high ». Ce stade de la dépendance est associé à une hyperesthésie de la peau et à des hallucinations tactiles qui imitent la présence d'insectes sous la peau, symptôme très caractéristique des psychostimulants.

Il a été observé que le *craving* à la méthamphétamine, qui est une compulsion à consommer la substance, est présent pendant au moins 5 semaines après l'abstinence, rendant l'utilisateur vulnérable à une rechute pendant les premières semaines d'abstinence. Le *craving* constitue un facteur prédictif de la consommation ultérieure de méthamphétamine au cours du phénomène de sevrage. (16)

Aux dernières étapes de l'addiction, lorsque de nouvelles doses ne peuvent être acquises, suivent quelques jours de léthargie qui empêchent les activités normales. Enfin, après un ou deux mois, le consommateur ressent les symptômes du syndrome de sevrage. (59)

L'abus de méthamphétamine peut être catégorisé en trois phases de consommation : (59)

- Utilisation **occasionnelle** ou de **faible intensité**. L'individu ingère des comprimés de méthamphétamine ou inhale de la poudre pour atteindre des « high ».
- Utilisation **non contrôlée**. L'individu fume ou s'injecte de la méthamphétamine pour obtenir des effets rapides et intenses, déclenchant une dépendance psychologique essentielle.
- Utilisation à **haute intensité**. L'individu est psychologiquement et physiquement dépendant, exigeant des doses toujours plus élevées.

VIII. PRODUCTION DE LA METHAMPHETAMINE

A. Utilisation thérapeutique

Des médicaments contenant de la méthamphétamine ont été approuvés pour une utilisation thérapeutique.

Aux États-Unis, la méthamphétamine est actuellement commercialisée sous le nom de **Desoxyn®** par le laboratoire Recordati. Elle a l'indication dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans et est recommandée comme un traitement adjuvant dans l'obésité chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans, en cas d'échec d'autres traitements. (8)(6)(81)

En France a été commercialisé de la méthamphétamine en comprimés, sous le nom de Tonedron®. Ses indications étaient en France, en 1972 (1951) : "surmenage physique et intellectuel, psychasthénie, narcolepsie, parkinsonisme post-encéphalique, toxicomanie, obésité".

Il existait aussi du Tonedron-Aspirine vitaminé C et K®, dont les indications étaient :

- « 1/ la grippe et les affections saisonnières, *a frigore* ou allergiques (coryza, laryngo-trachéobronchite, sinusite et rhume des foies) »,
- « 2/ les maladies rhumatismales aiguës et chroniques (fièvres rhumatismales avec arthralgies et myalgies, R.A.A., polyarthrites, spondylarthrites, processus arthrosiques). »

La commercialisation de ces deux médicaments a été arrêtée en 1975. (82)(83)

B. Classement international et contrôles

1. Classement international de la méthamphétamine et de ses précurseurs

La méthamphétamine est sous contrôle international, elle est inscrite au **Tableau II de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes**. L'ONU (Organisation des Nations Unies) a qualifié les substances répertoriées dans le Tableau II comme « des substances dont la consommation abusive représente un risque important pour la santé publique et qui ont une utilité thérapeutique médiocre à modérée ». (2)(8)(20) La méthamphétamine est classée comme drogue illicite dans tous les États membres de l'Union européenne. (20)

La forme (S)-(+)-enantiomère est inscrite au Tableau II, le mélange racémique (50 % de forme (S)- et 50 % de forme (R)-) est aussi listé dans le même Tableau II, alors que la forme (R)-enantiomère n'est pas identifiée dans le tableau de la convention. (2)(8)

Pour ce qui est des précurseurs, l'éphédrine et la pseudoéphédrine « en vrac » sont placées sous contrôle international et inscrites au **Tableau I de la Convention des Nations Unies** contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988. Toutefois, les préparations pharmaceutiques contenant de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine (par exemple, les médicaments contre le rhume sous forme de comprimés) ne bénéficient pas d'un contrôle aussi strict. (2)(84)

2. Mise en place de contrôles pour les spécialités à base d'éphédrine et de pseudoéphédrine

Pour tenter de réduire l'abus de méthamphétamine, les efforts ont été concentrés sur la limitation de l'accès à la méthamphétamine et notamment l'accès à ses précurseurs. (3)

En raison du détournement de spécialités pharmaceutiques à base d'éphédrine ou de pseudoéphédrine, certaines autorités nationales (notamment aux États-Unis) ont pris la décision de mettre ces produits en **accès limité** pour endiguer la production de méthamphétamine à partir de ces composants. Cela a permis d'améliorer le contrôle de la production illicite de méthamphétamine par les organismes de réglementation et les forces de l'ordre. (2)(10)(18)

Aux **États-Unis**, où la méthamphétamine est la substance la plus synthétisée illicitement, des réglementations autour de ses précurseurs ont été mis en place. (85)

En 1989, la loi sur le détournement et le trafic de produits chimiques a réglementé l'éphédrine et la pseudoéphédrine sous forme de poudre en vrac. Les distributeurs de ces produits en vrac doivent désormais s'enregistrer auprès de la *Drug Enforcement Administration* (DEA) et tenir un registre des ventes et des clients. (85)

En août 1995, la loi sur le détournement et le contrôle des produits chimiques domestiques a réglementé la distribution des spécialités contenant de l'éphédrine en tant que seul principe actif. (85)

En octobre 1996, la *Comprehensive Methamphetamine Control Act* (CMCA) a réglementé la distribution de médicaments contre le rhume contenant de l'éphédrine associée à d'autres principes actifs. (85)

En octobre 1997, la CMCA a réglementé les produits contenant de la pseudoéphédrine, qu'ils contiennent ou non d'autres principes actifs. (85)

Selon une étude, ces réglementations ont permis une réduction significative du nombre d'hospitalisations liées à la méthamphétamine au cours des périodes qui ont suivi la mise en application de ces lois. (85)

En Europe, l'agence de réglementation des médicaments et des produits de santé du Royaume-Uni a limité les ventes au comptoir de produits contenant ces précurseurs à compter du 1er avril 2008. L'Institut national tchèque pour le contrôle des drogues a également modifié l'autorisation de mise sur le marché à partir du 1er mai 2009 afin de restreindre les médicaments en vente libre contenant de la pseudoéphédrine ou de l'éphédrine. (20)

En France, en mars 2014, les spécialités par voie orale contenant uniquement de la pseudoéphédrine ont été classées sur liste II (Sudafed[®], Humex Rhinite Allergique[®]). Cependant, les laboratoires fabricants ont décidé en juillet et septembre 2013 d'arrêter la commercialisation de ces spécialités qui ne sont désormais plus disponibles. (86)(87)(88) Il faut noter que les spécialités contenant de la pseudoéphédrine en association avec d'autres principes actifs (paracétamol, ibuprofène, cétirizine, tioprolidine) n'ont pas été concernées par ce classement sur liste. (88)

C. Les tendances de la fabrication illicite de la méthamphétamine, et de ses précurseurs

1. Le marché des précurseurs de synthèse de la méthamphétamine

La production illicite de méthamphétamine nécessite l'utilisation de précurseurs de synthèse. Les trois principaux précurseurs : l'éphédrine, la pseudoéphédrine et le 1-phényl-2-propapone (P-2-P), également connu sous le nom de BMK (benzylméthylcétone), sont fabriqués et commercialisés dans le monde entier à des fins légales. Les deux premiers sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique, comme composants dans des médicaments d'automédication pour traiter le rhume, disponibles en pharmacie sans ordonnance. (2)(10)(18)(84)

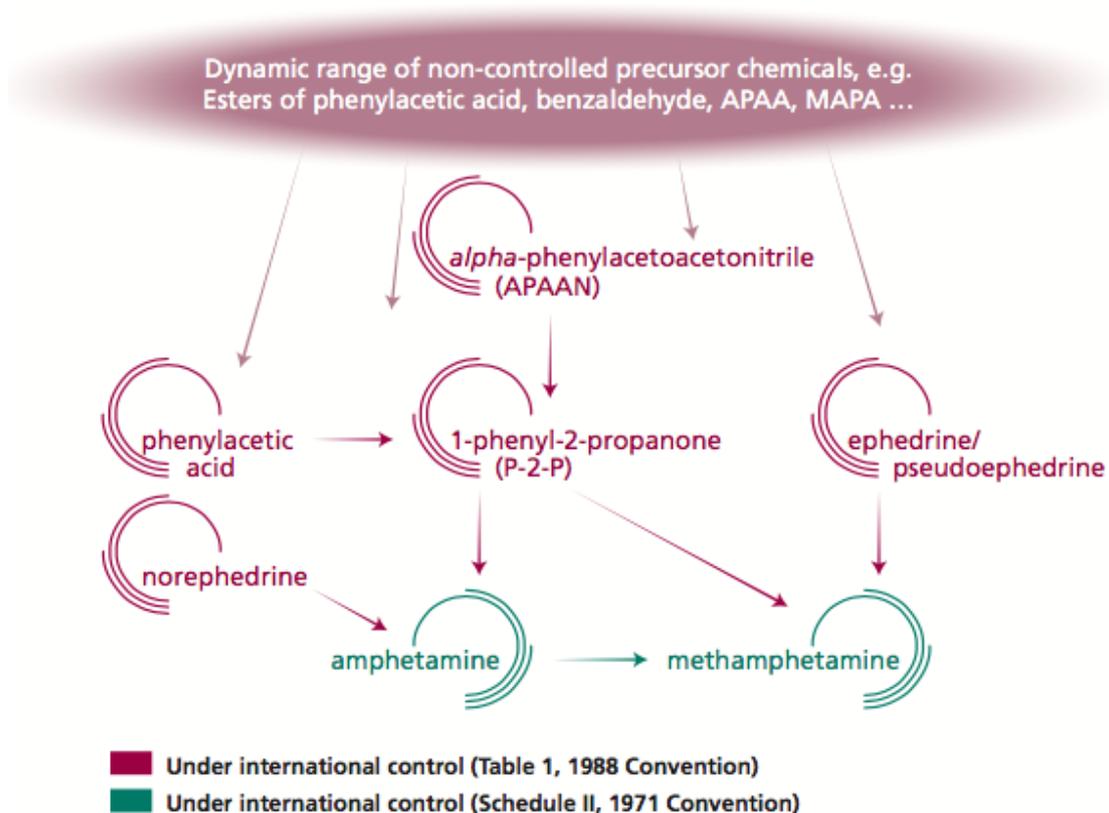


Figure 20 : Précurseurs pour la synthèse des amphétamines, dont la méthamphétamine. (18)(19)
Source : UNODC, Laboratory and Scientific Section.

La figure 20 montre les substances utilisées pour la fabrication de méthamphétamine. Dans le grand ovale rose en haut, ce sont les substances qui ne sont pas sous contrôle international. En rose, ce sont les précurseurs de synthèse sous contrôle international, tels que l'éphédrine, la pseudoéphédrine et le P-2-P (ou BMK). Et en bleu, les produits finis, sous contrôle international, l'amphétamine et la méthamphétamine. (18)(19)

a) La situation mondiale

La production légale de précurseurs à travers le monde :

L'éphédrine et la pseudoéphédrine sont disponibles à moindre coût dans le monde entier, bien que les contrôles renforcés semblent les avoir rendues un peu plus difficiles à obtenir. Étant donné que ces précurseurs ont de nombreuses utilisations légales, en particulier dans l'industrie pharmaceutique, de très grandes quantités sont commercialisées chaque année dans le monde entier. (2)

Au cours de la période 2016 à 2017, le commerce licite d'éphédrine et pseudoéphédrine était à hauteur de : (84)

- 1 020 tonnes de pseudoéphédrine et un peu plus de 100 tonnes d'éphédrine.
- Sur ces quantités, 33 % sont du produit en vrac et 67 % des préparations pharmaceutiques. Le plus gros exportateur en volume a été l'Inde, suivi de l'Allemagne, et le plus gros importateur, les États-Unis, suivis de la Suisse. (84)

La production illégale de précurseurs à travers le monde :

Historiquement, l'éphédrine et la pseudoéphédrine en vrac étaient les précurseurs préférés des trafiquants, mais ces derniers ont dû trouver de nouvelles voies de synthèse pour contourner les contrôles mis en place pour restreindre leur utilisation en tant que précurseurs de la méthamphétamine. Le P-2-P ou BMK est aussi utilisé pour fabriquer de la méthamphétamine, il est lui-même un précurseur de la pseudoéphédrine et de l'éphédrine. Le BMK est la solution de rechange la plus courante. (10)(18)(84)

C'est en premier au Mexique que les trafiquants se sont servis de BMK pour synthétiser la méthamphétamine, puis cette méthode s'est répandue au-delà du Mexique, comme en Asie (Myanmar, Chine) et en Europe (Pologne, Lituanie, Pays-Bas). (10)(18)

Les principaux fabricants des trois précurseurs sont (2) :

- Pour la fabrication d'**éphédrine** et de **pseudoéphédrine** : la Chine, l'Allemagne et l'Inde.
- Pour le **BMK** : la Chine, l'Inde, le Japon, les États-Unis et la Russie principalement pour le BMK retrouvé en Europe.

Les chiffres des saisies d'éphédrine et de pseudoéphédrine :

- Les quantités d'éphédrines saisies en 2016 ont fluctué entre **35 et 40 tonnes**, ce qui est bien inférieur aux quantités saisies au cours des cinq années précédentes. (84)
- **43 tonnes** des deux précurseurs en vrac et **1 million** de comprimés de préparations pharmaceutiques, ont été saisies en 2013. (18)
- En Chine les déclarations de saisies sont de (18) :
 - o **16,7 tonnes** des deux précurseurs en vrac en 2013,
 - o **31,5 tonnes** d'éphédrine en vrac en 2014,
 - o **23,5 tonnes** toujours d'éphédrine en 2015.
- En Inde il a également été signalé des saisies record de **plus de 10 tonnes** d'éphédrine et de **8,5 tonnes** de pseudoéphédrine en 2016. (18)
- Parmi les autres saisies notables en Asie du Sud-Est, on dénombre une saisie de **3,5 tonnes** de préparations pharmaceutiques à base de pseudoéphédrine au Myanmar en 2013. (18)

Les chiffres des saisies de BMK :

- En 2014 de grandes saisies de BMK sont relevées au Mexique, en Chine, en Pologne, en Lituanie et aux Pays-Bas (par ordre décroissant de quantités saisies). (2)
- En 2015, des saisies similaires sont retrouvées au Mexique (plus de **16 500 litres**), en Pologne (près de **7 000 litres**) et en Chine (près de **5 500 litres**). (2)
- En 2016, les autorités chinoises ont saisi plus de **11 500 litres**, soit plus de deux fois les quantités saisies en 2015. Au Mexique plus de **7 000 litres** (moins de la moitié de 2015), et en Ukraine **430 litres**. (84)

Pour contrer les contrôles internationaux renforcés, les trafiquants de drogue se sont adaptés et ont diversifié leurs approches : (2)(18)(19)

- Détournement de préparations pharmaceutiques contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine. Cependant la tendance va en diminuant, du fait de la mise en place de contrôles autour de ces préparations pharmaceutiques.
- Utilisation de nouveaux produits chimiques (pas encore sous contrôle) pour synthétiser de la méthamphétamine : phénylacétate d'éthyle, 2-phénylacétamide, benzaldéhyde, 1-phényl-2-nitropropène, nitroéthane. Souvent, ce sont des précurseurs pour la synthèse du précurseur P-2-P. L'analyse de la composition de la méthamphétamine saisie aux États-Unis au cours des années 2014 et 2015 reflète ce changement opéré par les trafiquants. (18)

b) La situation européenne

En 2016, 21 pays d'Europe ont déclaré avoir saisi environ **400 kg** d'éphédrine et de pseudoéphédrine et leurs préparations. Cela représente une baisse importante par rapport aux années précédentes. Le déclin est particulièrement visible pour les préparations à base de pseudoéphédrine, un peu plus de 30 kg ont été saisis en 2016, soit moins de 1 % des quantités de 2013. La République tchèque est le pays qui a signalé le plus de saisies. (84)

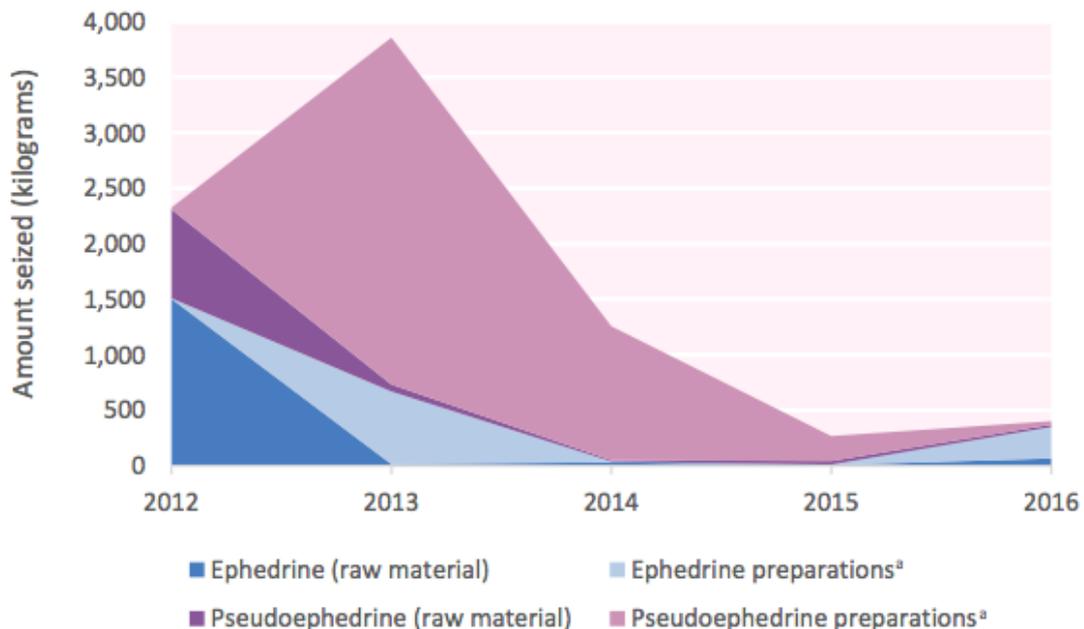


Figure 21 : Saisies d'éphédrine et de pseudoéphédrine et de leurs préparations signalées par les gouvernements des pays européens. (84)

a : excluant les préparations sous forme de comprimés

La République Tchèque a été un des plus grands producteurs mondiaux d'éphédrine du début des années 70 jusqu'aux années 2000. Au cours de cette période, l'éphédrine a été largement détournée pour fabriquer de la méthamphétamine. A la suite de l'imposition de restrictions sur le commerce de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine en vrac, les trafiquants se sont redirigés de plus en plus vers les médicaments à base de pseudoéphédrine (Solutan[®], Modafen[®], Paralen plus[®]). (2)(89) En 2009, la République Tchèque a imposé de nouvelles restrictions appliquées à la vente de spécialités à base de pseudoéphédrine. (20)

L'Europe est aussi un **territoire de transit** pour les envois internationaux de précurseurs en provenance d'Asie destinés à l'Amérique du Nord, et en particulier au Mexique. Ces expéditions en vrac traversent l'Union européenne, via les aéroports d'Amsterdam, Bruxelles, Francfort-sur-le-Main, Londres et Paris. (2)(89)

Trafic européen de BMK :

Depuis le milieu des années 2000, le trafic de BMK a évolué. Avant les mesures répressives, la quasi-totalité du BMK utilisées illicitement en Europe provenaient de Chine. À l'heure actuelle, le BMK provient principalement de Russie. (2) En Europe, en 2016, **2 506 litres** de BMK ont été saisis.

2. La production de méthamphétamine au niveau mondial

La production mondiale de méthamphétamine est concentrée en Asie de l'Est et du Sud-Est et en Amérique du Nord et Centrale (Mexique). Elle est aussi de plus en plus fabriquée en Océanie, en Amérique du Sud et en Afrique australe. (18)(20) La méthamphétamine est produite sur les marchés de consommation ou à proximité, ce qui réduit les risques liés au transport sur de longues distances et aux multiples passages frontaliers. Ses principaux marchés de consommation sont en Asie de l'Est et du Sud-Est, en Amérique du Nord et en Océanie. (2)(11)

La méthamphétamine trouvée sur les marchés illicites est principalement produite dans des **laboratoires clandestins**. Sa synthèse est facilitée par la disponibilité d'une variété de précurseurs et de méthodes pouvant être utilisés pour sa fabrication. (8)

Les laboratoires clandestins de méthamphétamine démantelés dans le monde en 2011 : (2)

- Aux États-Unis, le nombre de laboratoires a quadruplé, passant de 2 754 en 2010 à 11 116 en 2011.
- Le Mexique et le Canada ont déclaré chacun 159 et 35 laboratoires, en hausse par rapport à 2010.
- En Europe 350 laboratoires ont été signalés, dont 338 en République tchèque.
- En Océanie, 109 laboratoires de méthamphétamine ont été signalés par la Nouvelle-Zélande.

Les laboratoires de méthamphétamine, « *meth lab* » ou « *kitchen lab* » sont souvent hébergés dans des maisons, des usines, des chambres de motel ou des caravanes abandonnées. De plus, ils sont conçus pour être mobiles. Les laboratoires de méthamphétamine peuvent être installés et démontés rapidement, pour éviter toute détection par les forces de l'ordre. L'équipement peut facilement être rangé dans une voiture, une camionnette ou un camion et installé à un autre endroit. (2)(3)(12)

Les installations rudimentaires tels que les « *kitchen lab* » sont exploités par les utilisateurs eux-mêmes souvent pour leur propre consommation. Tandis que les locaux industriels, souvent dotés des dernières technologies de pointe, sont gérés par des gangs de criminels. (2)(19)

Les trafiquants utilisent des recettes facilement disponibles sur internet pour fabriquer la méthamphétamine. Le processus de fabrication est relativement **simple** (ne nécessitant pas beaucoup de travail) et **peu coûteux**, mais implique généralement des produits chimiques hautement toxiques et potentiellement explosifs. (2)(3)(12)(19)

3. La production de méthamphétamine au niveau Européen

L'Europe est un **petit producteur** de méthamphétamine, en 2006, elle ne représentait que **0,8 %** des saisies de méthamphétamine dans le monde. Cependant, depuis la fin des années 2000, les quantités de méthamphétamine produites en Europe augmentent. (2)(89)(90)

La production de méthamphétamine européenne est principalement concentrée en République tchèque. Plus récemment, des sites de production ont été signalés dans ses pays voisins, dont la Slovaquie, l'Allemagne, les Pays-Bas, la Pologne, la Bulgarie. (11)(20)(90)

Bien que peu d'installation de production de méthamphétamine ait été détectés ces dernières années, la Lituanie et l'Estonie signalent toutes deux que la méthamphétamine est fabriquée sur leur territoire pour s'exporter ensuite aux pays nordiques. (11)(20)(90)

Tableau 5 : Les laboratoires de méthamphétamine détectés et démantelés en Europe, 2011 à 2015. (91)

	Nombre de laboratoires par année				
	2011	2012	2013	2014	2015
EUROPE DE L'EST					
Biélorussie	-	1	-	-	-
Russie	4	2	1	-	-
EUROPE DU SUD-EST					
Bulgarie	3	4	35	12	-
Turquie	-	1	-	-	-
EUROPE DE L'OUEST ET EUROPE CENTRALE					
Autriche	2	7	5	9	9
Belgique	1	-	-	-	-
République Tchèque	338	235	261	272	263
Allemagne	10	13	9	3	9
Lituanie	-	1	2	-	2
Pologne	2	1	-	-	2
Slovaquie	-	7	7	-	-
Suisse	-	-	3	-	-

Source : Annual Report Questionnaire (ARQ)

Les autorités tchèques ont démantelé 261 laboratoires de méthamphétamine en 2016, soit presque le même nombre de laboratoires démantelés un an auparavant, sur un total de 291 laboratoires démantelés en Europe. La plupart des laboratoires étaient des « *kitchen lab* ». Cependant, les autorités s'inquiètent d'une augmentation de la production et de la distribution de méthamphétamine à grande échelle, avec la participation de groupes criminels organisés et d'une capacité de production annuelle estimée de méthamphétamine de plusieurs tonnes. (11)(84)(92)

En comparaison à la production en Asie, en Amérique du Nord et en Océanie (en grande partie réalisée dans de grandes installations), la production de méthamphétamine en République tchèque reste réduite à des « *kitchen labs* », gérés par les utilisateurs pour leurs propres besoins et pour certaines ventes limitées. En Europe, c'est la pseudoéphédrine qui est principalement utilisée comme précurseur. Localement, en Lituanie, la production à base de BMK est majoritaire. (2)(11)(20)(92)

IX. LE MARCHÉ DE LA METHAMPHETAMINE

A. Le commerce illicite au niveau mondial

Le marché de la méthamphétamine a subi des changements remarquables au cours de la dernière décennie. D'un marché où la fabrication était concentrée dans des sous-régions spécifiques, il est devenu un marché avec des flux de trafic mondiaux et des quantités de saisies mondiales multipliées par plus de six entre 2008 et 2016. Selon les données de l'UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime), les saisies de méthamphétamine rapportées par 55 pays étaient de **25 tonnes** en **2008**. Elles sont passées à **159 tonnes** en **2016**, rapportées par 74 pays dans le monde. (18)(19)

1. Étendue de l'offre de drogue au niveau mondial

Les saisies de drogues sont un indicateur indirect de l'offre, des itinéraires de circulation et de la disponibilité des drogues. (11)(20) Selon les données de l'UNODC, les amphétamines arrivent en deuxième position selon le nombre de saisies de drogues, et en quatrième position selon les quantités saisies. (18)

Positionnement des amphétamines par rapport aux autres drogues :

Nombre de cas de saisies rapportés dans le monde en 2015 : (18)

- La moitié des saisies (plus de 53 %) concerne le cannabis.
- En deuxième position les *amphetamine-type stimulants* (ATS) avec 16 % des saisies : principalement de la **méthamphétamine**, 12 % du total.
- Puis viennent les opioïdes (principalement de l'héroïne) et la cocaïne.

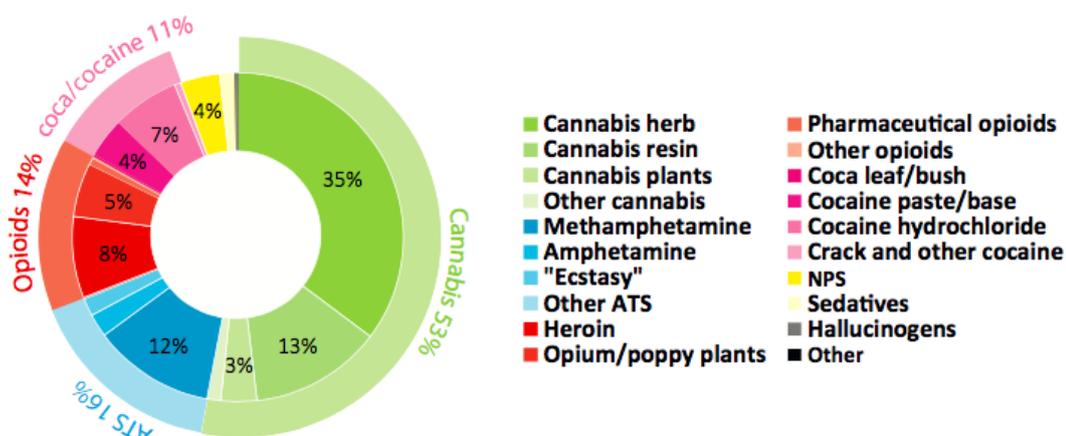
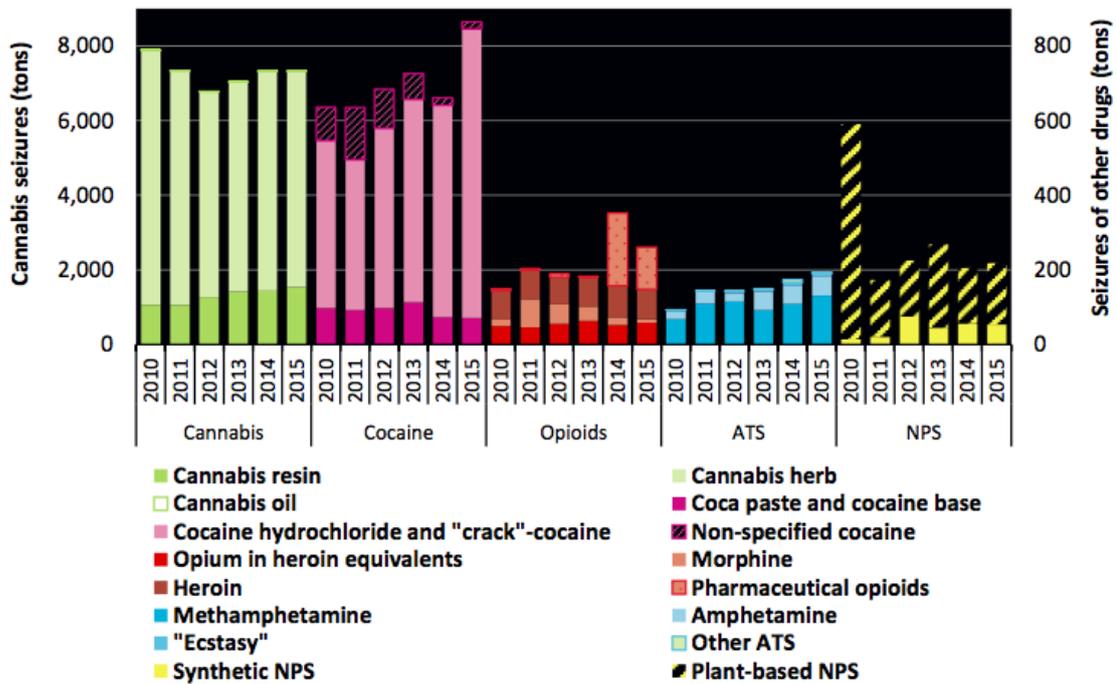


Figure 22 : Répartition du nombre total de saisies de drogue, 2015 (2,4 millions de cas). (18)

Source : UNODC, responses to the annual report questionnaire.

Les quantité de drogues saisies dans le monde entre 2010 et 2015 : (18)

- En première place on retrouve le cannabis avec des quantités saisies allant jusqu'à plus de 7 000 tonnes.
- Puis arrive la cocaïne avec des quantités saisies dépassant les 800 tonnes.
- Les ATS arrivent en quatrième position de ce classement. Dans ce groupe, la méthamphétamine représente la plus grande quantité saisie d'ATS.



Source: UNODC, responses to the annual report questionnaire.

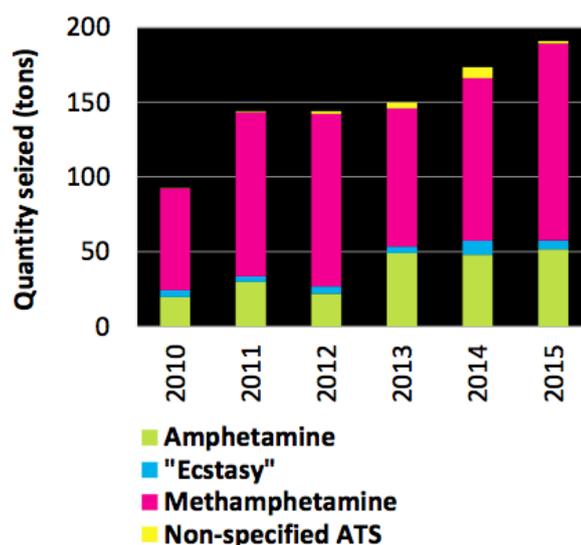
Note: A rate of 10:1 was used to convert seizures of opium into seizures expressed in heroin equivalents.

Figure 23 : Saisies mondiales de drogues, par quantité, 2010 à 2015. (18)

Positionnement de la méthamphétamine par rapport aux autres amphétamines :

La quantité totale d'ATS saisie entre 2010 et 2015 a doublé, passant de 93 tonnes en 2010 à 191 tonnes en 2015. (18)

On note une forte augmentation des quantités saisies de méthamphétamine, celle-ci dominant le marché mondial des ATS (61 à 80 % des amphétamines totale). De plus, entre 2015 et 2016, le nombre de saisies de méthamphétamine a représenté le troisième plus grand nombre de saisies de drogue signalés par des pays du monde entier, après le cannabis. (18)(19)



Source: UNODC, responses to annual report questionnaire, 2010-2015.

Figure 24 : Quantités de stimulants de type amphétamine saisies dans le monde entier, par type, 2010 à 2015. (18)

Prix et qualité de la méthamphétamine dans le monde :

Les prix de la méthamphétamine varient en fonction de la forme achetée. Les données rapportées par l'UNODC en 2016, en Asie de l'Est, du Sud-Est et en Océanie sont :

- Les comprimés de méthamphétamine « yaba » se sont vendus entre 2 et 54 \$ américains par comprimé. (19)
- La méthamphétamine cristalline « crystal meth », « ice » ou « shabu » s'est vendue entre 50 et 700 \$ américains par gramme. (19)

Les données de pureté concernent la méthamphétamine cristalline qui est généralement d'une pureté supérieure aux comprimés. Les données récentes, relevées en 2015, montrent que la pureté de la méthamphétamine peut dépasser les 95 % : par exemple, la Chine a relevé une pureté de 80 % et en Thaïlande la pureté des échantillons de méthamphétamine analysés allait au-delà des 90 %. (19)(54)

2. Les flux de trafics mondiaux de méthamphétamine

Les itinéraires de trafics mondiaux de méthamphétamine, autrefois cantonnés à des marchés indépendants, vont vers une tendance à se relier et s'étendre pour créer des itinéraires transnationaux. (18) L'analyse des flux de trafic mondiaux fait apparaître l'Asie de l'Est et du Sud-Est et l'Amérique du Nord comme les deux régions principales du trafic de méthamphétamine. (93)

Le trafic de méthamphétamine est non seulement important dans chacune de ces régions, mais la majeure partie du trafic mondial de méthamphétamine est également destinée à ces deux régions. (19)(93)

L'Europe Occidentale et Centrale servent principalement de points de transit pour les flux mondiaux de méthamphétamine, mais un certain nombre de pays européens sont aussi identifiés comme des pays de provenance de la méthamphétamine. (18)(93) Comme autres pays de provenance de la méthamphétamine, nous pouvons citer : l'Inde, l'Iran, le Nigéria et la Turquie. D'autres régions telles que l'Afrique Occidentale, Centrale et Australe seraient des zones de transit pour le trafic de méthamphétamine. (93)

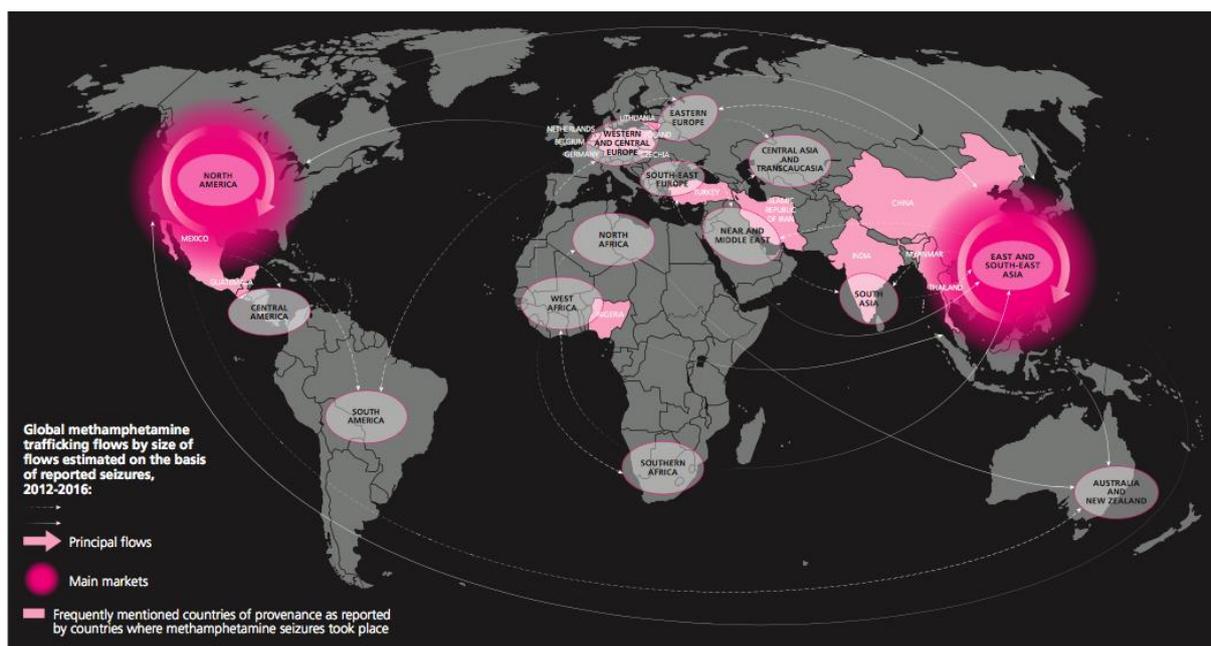
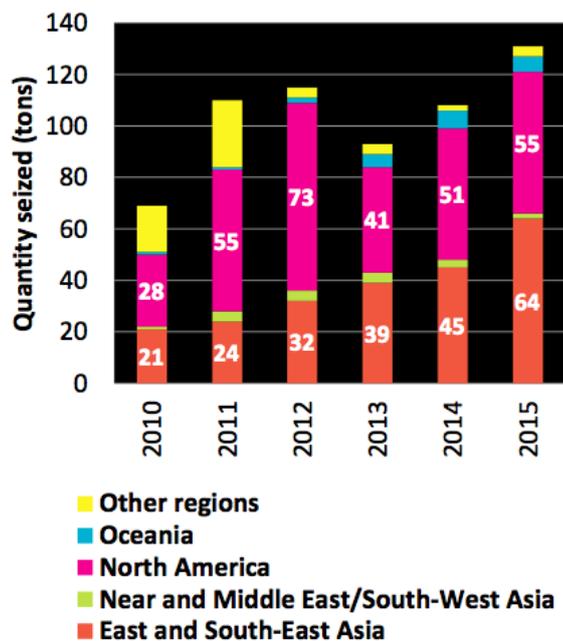


Figure 25 : Flux du trafic interrégional de méthamphétamine, 2012-2016. (93)

Source : Exploitation par l'UNODC des réponses au questionnaire destiné aux rapports annuels, et base de données sur les saisies de drogues. 2012-2016.

Notes : Le point de départ des flèches ne désigne pas nécessairement la source / le lien de fabrication de la méthamphétamine. Les flèches représentent la direction du trafic de méthamphétamine et non la quantité en jeu. (93)

En 2015, c'est en **Asie** de l'Est et du Sud-Est puis en **Amérique du Nord** que sont saisies les plus grandes quantités de méthamphétamine : **64 tonnes** pour l'Asie de l'Est et du Sud-Est et **55 tonnes** pour l'Amérique du Nord. (18) En 2016, les quantités de saisies de méthamphétamine ont continué d'augmenter avec **87 tonnes** saisies rien qu'en Amérique du Nord, témoignant du marché dynamique et en expansion de la méthamphétamine. (93)



Source: UNODC, responses to annual report questionnaire, 2010-2015.

Figure 26 : Quantités de méthamphétamine saisies dans le monde, par région, 2010 à 2015. (18)

Le marché de la méthamphétamine se développe davantage en Asie qu'ailleurs, en effet de plus en plus de routes de trafic de méthamphétamine sont découvertes, reliant des marchés autrefois coupés les uns des autres. Ceci met en évidence des itinéraires de trafic de méthamphétamine de plus en plus développés dans diverses sous-régions en Asie de l'Est et du Sud-Est. (18)

Aux États-Unis, la méthamphétamine est un problème de santé publique majeur, en 2016, elle est perçue comme la deuxième menace en matière de drogue après l'héroïne. Cette même année, la DEA a montré que 31,8 % des services de répression des drogues classaient la méthamphétamine comme la principale drogue dans leur région. La disponibilité de cette substance n'a cessé d'augmenter au cours des dernières années, passant de 39,5 % en 2013 à 45,4 % en 2016. (18)(93)

B. Le commerce illicite au niveau européen

1. L'offre de méthamphétamine

Avant 1989, il n'existait aucun marché illicite pour la méthamphétamine, et l'utilisation était concentrée à des groupes cachés de petits producteurs / consommateurs essentiellement en République Tchèque. À partir du début des années 90, le marché de la méthamphétamine a commencé à évoluer pour ressembler à un marché de la drogue plus typique. Au milieu des années 90, ce marché s'est professionnalisé et s'est combiné à celui de l'héroïne. (89)

Entre 2006 et 2011, le nombre de saisies de méthamphétamine a presque triplé, tandis que les quantités de méthamphétamine saisies ont été multipliées par six. Par exemple, sur l'année 2008, les saisies s'élevaient à **302 kg** de méthamphétamine. Puis en 2011, elles représentaient **une tonne**. Plus de 95 % de la méthamphétamine a été saisie dans les pays nordiques et baltiques, la Norvège et la Suède arrivant en tête des quantités saisies. (2)(11)(20)

Malgré le grand nombre de laboratoires découverts en République tchèque, les saisies signalées dans ce pays ne représentent qu'une faible proportion, environ 1 % du total européen. Cependant, les saisies en République tchèque et en Allemagne tendent à augmenter ces dernières années. L'Allemagne a vu ses quantités de saisies multipliées par 20 entre 2008 et 2012. (2)(11)(20)

Enfin, d'après les dernières données datant de 2018, environ 14 000 saisies auraient eu lieu en Europe, pour une quantité totale de **0,8 tonnes** de méthamphétamine. (92)

Les saisies de méthamphétamine ont connu une hausse sur la période allant de 2006 à 2012, et depuis les quantités saisies demeurent relativement stables. (92)

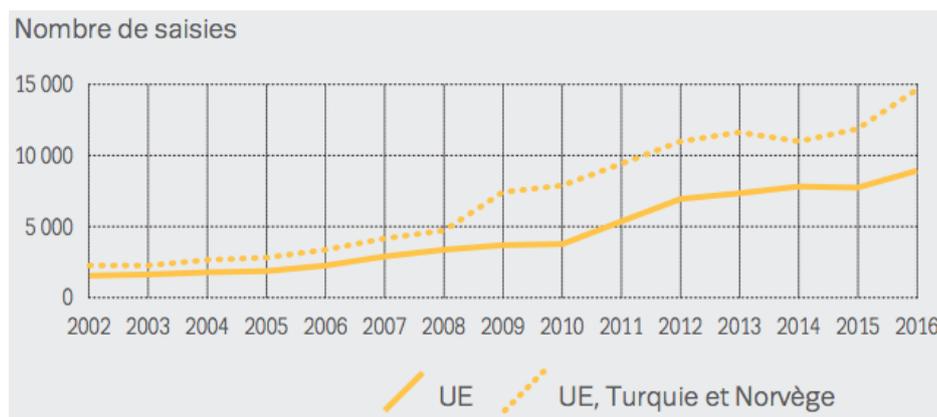


Figure 27 : Nombre de saisies de méthamphétamine en Europe entre 2002 et 2016. (92)

Prix et qualité de la méthamphétamine en Europe :

Le prix moyen de la méthamphétamine en Europe, en 2018, variait de 19 à 71 € par gramme (prix minimum de 15 € et prix maximum de 170 €). (92)

La pureté de la méthamphétamine variait de 25 % à 58 %, en 2018, en Europe (avec une pureté minimale relevée à 22 % et une pureté maximale relevée à 73 %). (92) Les adjuvants ou agents de coupe courants incluent la caféine, le glucose et d'autres sucres et, plus rarement, l'éphédrine ou la kétamine. (2)(89)

2. Les flux de trafic intra-européen

En Europe, le trafic de méthamphétamine est centré sur deux itinéraires intra-européens : (2)(11)(20)

- La première route part de la République tchèque pour exporter en voiture la méthamphétamine vers les pays limitrophes tels que l'Allemagne (principalement la Bavière et la Saxe) et la Slovaquie. (2)(11)(20)
- La seconde route relie les États baltes à la Norvège et la Suède. Ce trafic se fait par l'intermédiaire des véhicules des trafiquants lituaniens, qui empruntent les lignes de ferry partant des ports lituaniens, lettons et / ou estoniens et traversant la mer Baltique. (2)(11)(20)

D'après les données de l'EMCDDA, les quantités de méthamphétamine saisies en 2006 et 2007 sont beaucoup plus importantes pour le **trafic de la « route balte »** (Finlande, Lettonie, Lituanie, Norvège et Suède) que pour le **trafic transfrontalier** entre la République Tchèque et ses pays voisins (Allemagne, Autriche, Hongrie, Pologne et Slovaquie). (2)

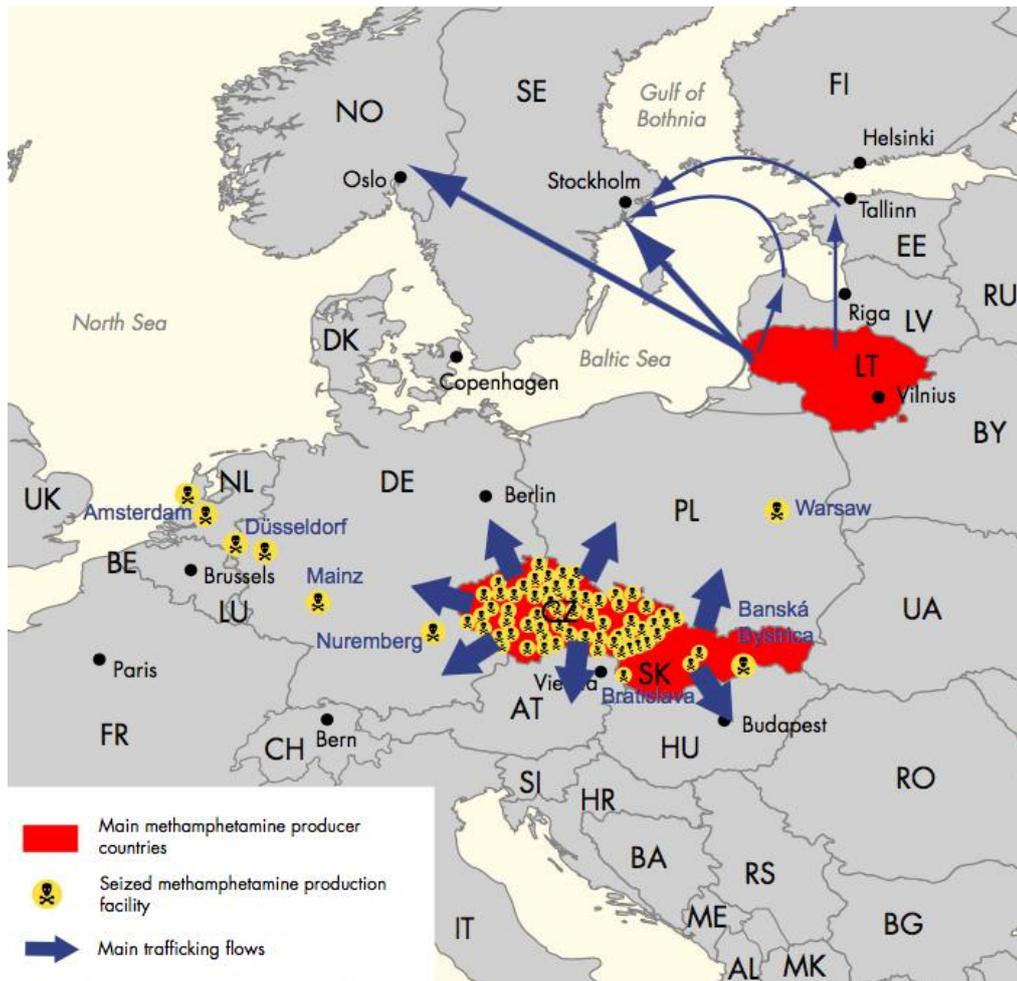


Figure 28 : Saisies de méthamphétamine produite en 2008 et les principaux flux de trafic. (2)

3. L'Europe : territoire de transit

Depuis la fin des années 2000, l'Europe est utilisée comme **zone de transit** pour la méthamphétamine produite hors Europe et destinée à des pays tels que l'Australie, l'Indonésie, le Japon et la Malaisie. Cette nouvelle tendance dans la circulation semble être liée à l'émergence de nouveaux sites de production situés en Afrique de l'Ouest (Gambie, Nigéria) et en Iran, ainsi certains pays européens (Belgique, France, Royaume-Uni) ont signalé une augmentation du nombre de saisies de méthamphétamine en route de l'Afrique vers l'Océanie. Aucune information ne permet de penser que la méthamphétamine produite en Afrique de l'Ouest est destinée au marché européen. (11)

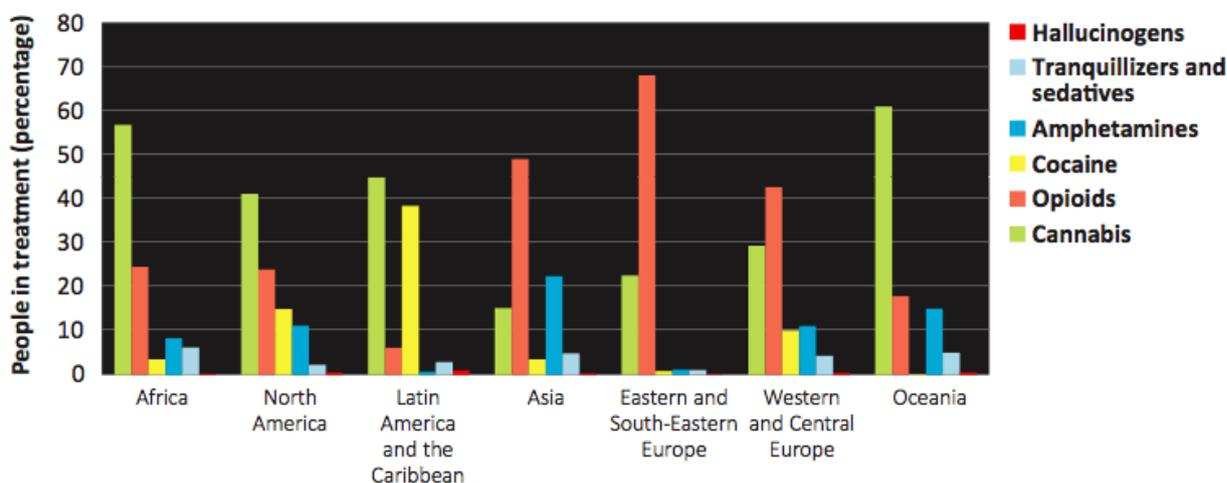
X. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'USAGE ET DE L'ABUS DE LA METHAMPHETAMINE

A. Épidémiologie de l'usage dans le monde

Après le cannabis, les ATS sont le deuxième groupe de drogue le plus largement consommé dans le monde, avec des niveaux de consommation dépassant souvent ceux de l'héroïne et / ou de la cocaïne. La méthamphétamine serait le stimulant de synthèse le plus largement consommé dans le monde. Sa consommation est maintenant reconnue comme une **épidémie mondiale**. (2)(3)(19)

Les amphétamines, regroupant l'amphétamine et la méthamphétamine, sont le deuxième groupe de drogues les plus consommées dans le monde, avec environ **35 millions de consommateurs** au cours de l'année 2015. De plus, la consommation de méthamphétamine est en augmentation dans de nombreuses régions : en Amérique du Nord, en Océanie et dans la plupart des régions d'Asie. (3)(18)

Selon les données de l'UNODC, les amphétamines représentent un problème majoritairement dans les régions d'Asie, en Amérique du Nord et en Océanie et dans une certaine mesure en Europe centrale et de l'Ouest. (18)



Source: UNODC, responses to annual report questionnaire.

Figure 29 : Principales drogues posant problème chez les toxicomanes sous traitement, par région, en 2015. (18)

Données de prévalence selon les régions du monde :

- En Amérique du Nord : la consommation de méthamphétamine aux États-Unis a augmenté entre 2013 et 2016, et la méthamphétamine constituait, en 2016, la deuxième substance la plus problématique aux États-Unis, après l'héroïne. La prévalence annuelle dans la population générale était de 0,5 % en 2012 et de 0,7 % en 2016. (19) Aux États-Unis, environ 12,3 millions d'Américains, soit 5 % de la population adulte, ont consommé de la méthamphétamine au moins une fois dans leur vie. Et environ 600 000 personnes consomment régulièrement cette drogue. (3)
- En Asie de l'Est et du Sud-Est : en 2015, une enquête sur la population générale a révélé que la méthamphétamine était la drogue la plus utilisée (0,09 %), après le cannabis (0,18 %). (19)
- En Océanie : la prévalence annuelle de la consommation de méthamphétamine en Australie sur la population générale était de 1,4 % en 2016, inférieure à celle de 2,1 % en 2013. (19)
- En Europe : La prévalence annuelle estimée de la consommation de méthamphétamine dans la population tchèque est restée stable à 0,8 % en 2014 et en 2015. (19)

Les taux de prévalence relativement élevés signalés à travers le monde suscitent une inquiétude et une vigilance accrues quant à la propagation potentielle de cette tendance dans les pays européens. (11)

B. Épidémiologie de l'usage en Europe

La consommation de méthamphétamine n'est pas nouvelle en Europe, mais elle reste moins populaire qu'aux États-Unis, en Australie ou en Asie. Bien que la consommation de méthamphétamine reste limitée, en particulier par rapport à d'autres stimulants comme la cocaïne et l'amphétamine, elle est la cause d'un préjudice important dans quelques pays d'Europe centrale. En République tchèque par exemple, c'est la drogue illicite la plus consommée après le cannabis. (2)(94)(89)

De plus, d'après les saisies importantes qui ont eu lieu ces dernières années dans les pays nordiques et les pays baltes, la méthamphétamine aurait tendance à remplacer l'amphétamine sur le marché des stimulants. (2)

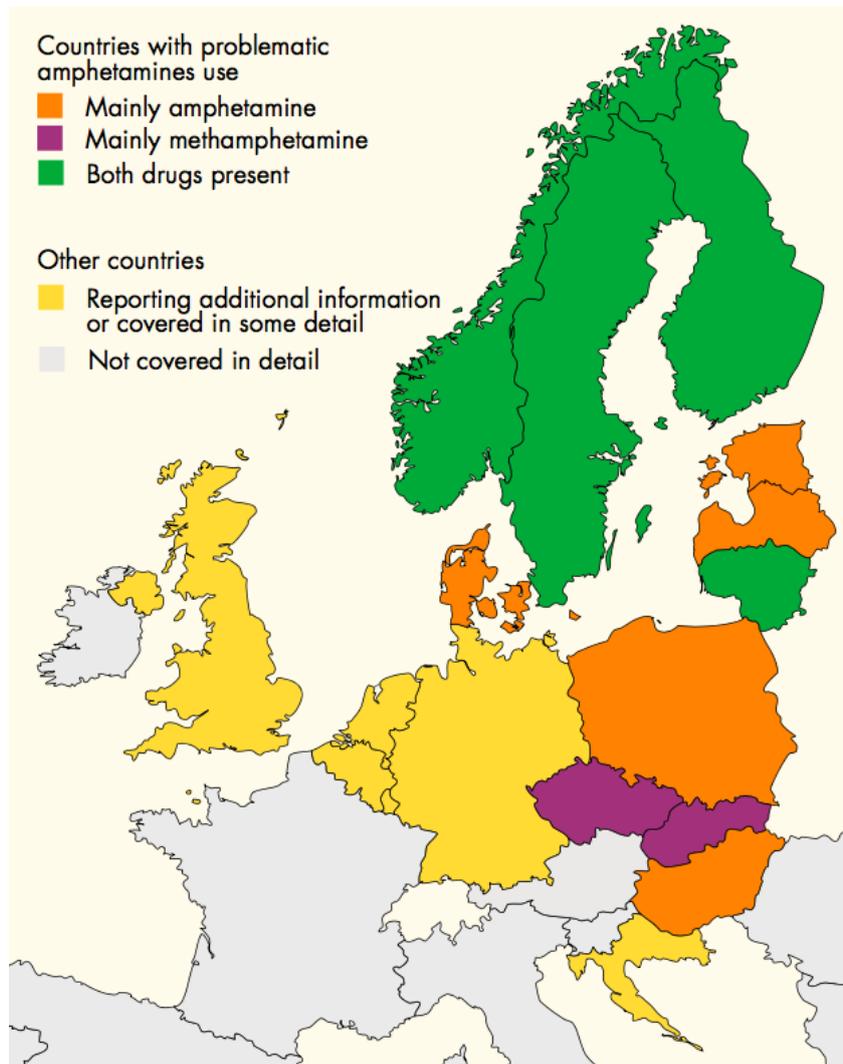


Figure 30 : Usage des amphétamines en Europe relevé en 2010. (20)

Cette carte met en évidence les pays ayant une utilisation significative d'amphétamines, regroupés en fonction de l'usage d'amphétamine et / ou de méthamphétamine au cours de l'année 2010. D'autres pays contribuant à la collecte de données (ou dans le cas de l'Allemagne, ayant une demande de traitement importante liée à cette drogue) sont également indiqués. (20)

1. Prévalence

D'après les dernières données de 2018 de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, près de **3,6 %** de la population européenne âgée de 15 à 64 ans (**11,9 millions** d'habitants) ont déclaré avoir consommé des amphétamines au moins une fois au cours de leur vie. Dans certains pays d'Europe orientale, les données de prévalence suggèrent que l'utilisation de la méthamphétamine tendrait à se répandre. (2)(54)(20)(92)

Depuis le début des années 1970, la consommation de méthamphétamine en Europe est concentrée en République tchèque et, plus récemment, en Slovaquie. Les prévalences les plus élevées en Europe se trouvent dans ses deux pays. (2)

- En République tchèque, en 2016, 0,50 % des personnes âgées de 15 à 64 ans ont consommé de la méthamphétamine. Sur la totalité des personnes ayant un trouble de l'usage recevant un traitement, 61 % le sont pour une consommation de méthamphétamine en tant que substance principale. (2)(89)(92)
- En Slovaquie, en 2007, entre 0,15 % et 0,40 % des personnes âgées de 15 à 64 ans ont consommé de la méthamphétamine. En 2004, la méthamphétamine est devenue la première drogue utilisée par les personnes ayant un trouble de l'usage en demande de traitement. (2)(89)
- Les taux de consommation de la drogue sous forme injectable sont élevés : 41 % en Slovaquie et 82 % en République tchèque. (2)(89)

Les données sur la situation dans les pays nordiques et baltes sont difficiles à interpréter, car les utilisateurs (en particulier ceux qui s'injectent la drogue) ont du mal à faire la différence entre la méthamphétamine et l'amphétamine. Celles-ci se présentant toutes deux sous forme de poudre blanche, sont très ressemblantes autant sur le plan esthétique que de la pureté. Il est impossible de les distinguer autant pour les utilisateurs que pour les trafiquants. Ceci contraste avec les autres régions du monde où la méthamphétamine est fabriquée et vendue sous forme cristalline « *ice* » (dénomination Etats-Unienne) ou « *crystal* » (dénomination européenne). (2)(11)(94)(20)

Les quelques données analysées suggèrent une augmentation lente mais remarquablement stable de la consommation de méthamphétamine. En effet, en 1999, la méthamphétamine était quasiment absente des rues norvégiennes, alors qu'en 2010, une grande partie du marché de drogue norvégien était détenu par la méthamphétamine. (2)(94) D'après cette étude, la Norvège pourrait bien être le pays consommant le plus de méthamphétamine en Europe. (94)

Toutefois, en Europe occidentale et du Sud, les pays ne signalent qu'une utilisation très limitée de la méthamphétamine, limitée pour l'essentiel à l'expérimentation dans certaines populations à haut risque. (2) Cependant, entre 2011 et 2017, la méthamphétamine semble avoir atteint Chypre, l'est de l'Allemagne, l'Espagne et le nord de l'Europe. (92)

2. Les facteurs favorisant et défavorables à l'arrivée de la méthamphétamine dans les consommations européennes

Les facteurs qui pourraient favoriser le développement de la consommation de méthamphétamine européenne :

Une des raisons de la préférence pour cette drogue est que la méthamphétamine est beaucoup moins chère et plus facilement disponible que d'autres drogues comparables, comme la cocaïne. Cependant, en France, la méthamphétamine reste toujours une substance assez chère. Elle est aussi relativement facile à produire. Si le marché actuel venait à être perturbé (baisse de la disponibilité de cocaïne par exemple), la méthamphétamine pourrait trouver une place de choix, en particulier si sa consommation devenait à la mode. (66)(89)

Les jeunes Européens sont de plus en plus familiarisés avec cette substance, même s'ils ont moins de risque de la rencontrer. Beaucoup peuvent être exposés à la méthamphétamine lors de leurs voyages en Asie du Sud-Est, en Australie, en Amérique ou même à Berlin. (66)(89) De 2008 à 2013, la série *Breaking Bad* dont une partie de l'intrigue est basée autour de la production et la distribution de méthamphétamine, permet de faire connaître au grand public cette drogue déjà très présente aux États-Unis.

Les facteurs qui défavoriseraient le développement de la consommation de méthamphétamine européenne :

La raison pour laquelle la consommation de méthamphétamine en Europe n'a pas suivi le schéma observé dans d'autres parties du monde tient en partie à la nature saturée du marché des stimulants et à l'absence de tout attrait populaire pour la drogue. C'est une substance polyvalente : elle peut être fumée, injectée ou consommée par voie orale. Cependant, pour chacune de ces voies d'administration, un produit alternatif existe déjà sur le marché européen. Historiquement, un problème lié à la consommation d'amphétamine par injection, a été observé en Norvège, Suède et Finlande, et dans une moindre mesure au Royaume-Uni. Du point de vue du consommateur, la différence entre l'injection de méthamphétamine et d'amphétamine n'est pas flagrante. Il n'y a donc aucune raison valable d'introduire de la méthamphétamine dans un marché où l'amphétamine est relativement peu coûteuse et de haute qualité. (89)

Les données du Royaume-Uni suggèrent que l'augmentation de la consommation de cocaïne est associée à une diminution, voire un ralentissement, de la croissance de la consommation d'amphétamine et d'ecstasy. Les pays européens ayant un problème de méthamphétamine (République tchèque, Slovaquie) ou d'amphétamine (Norvège, Suède, Finlande) ont conservé une faible prévalence de consommation de cocaïne. (89)

C. Place de la méthamphétamine dans le phénomène du « *Chemsex* »

L'utilisation des amphétamines chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (**MSM** : Men who have Sex with Men) est un problème de santé publique de plus en plus présent en Amérique du Nord, en Asie, en Europe occidentale et dans le Sud-Ouest de l'Europe. (95)(96)(97)

Chez les MSM, la consommation de méthamphétamine est souvent associée à une activité sexuelle, pour intensifier et prolonger les rapports. (3) L'usage de drogues récréatives pour améliorer le plaisir sexuel est devenu une pratique courante dans les sous-cultures gays. L'association intentionnelle de méthamphétamine, d'ecstasy ou de GHB avec le sexe a été qualifiée de « *chemsex* ». (95)

1. Prévalence et population cible

La fréquence de l'abus de méthamphétamine dans ce groupe est supérieure à celle de la population en générale. Dans des pays à revenu élevé tels que le Royaume-Uni et les États-Unis, la prévalence de la consommation de méthamphétamine chez les MSM se situait entre 2,8 et 18,0 %. (3)(97)

A New-York, une étude a montré que la consommation de méthamphétamine était significativement plus élevée chez les hommes gays ou bisexuels dont l'âge moyen était de 33 ans. (96) Une autre étude menée en Malaisie a montré qu'une proportion significative des MSM qui utilisent la méthamphétamine proviendrait d'une classe sociale supérieure qui souhaiterait se dissocier des « toxicomanes ». (95)

En Europe, une étude anglaise a été réalisée sur le même principe chez des hommes homosexuels consommateurs de *crystal* par voie injectable. A Londres, environ un homme gay sur 10 consomme de la méthamphétamine en cristaux chaque année. Entre 2002 et 2005, 2 780 questionnaires ont été analysés. La majorité des hommes avaient un statut social important (65 %), et 14 % ont dit avoir consommé du *crystal* une à 2 fois par mois. (11)(98)(99)

En France, en 2018, une enquête d'addictovigilance a été ouverte pour mesurer l'évolution de la pratique du *chemsex* et ses conséquences. Les résultats montrent une augmentation de cette pratique et sa diffusion à l'ensemble du territoire français. Toutefois, les substances les plus utilisées en France sont les cathinones de synthèse, l'usage de méthamphétamine reste plus ponctuel mais non négligeable, d'autant plus que son utilisation semble en augmentation par rapport à la période d'étude précédente. (100)

2. Pourquoi le choix de la méthamphétamine ?

Parmi les drogues à usage récréatif, la forme cristallisée de la méthamphétamine par voie intraveineuse est une des substances préférées des consommateurs du groupe des MSM. Il est à noter que dans la majorité des cas il est question d'une polyconsommation de substances. (95)(100)

La méthamphétamine augmente considérablement la libido, ainsi que le désir et le plaisir sexuel et prolonge les activités sexuelles en retardant l'éjaculation des consommateurs. Elle rendrait les rapports plus agréables, facilite l'expérimentation et la désinhibition sexuelle. L'un des avantages de la méthamphétamine serait l'énorme énergie gagnée, une « énergie nucléaire », procurant aux consommateurs une endurance accrue qui leur permet de s'engager dans des activités sexuelles pendant des heures voir jusqu'à trois jours. Cependant l'effet désinhibiteur atténue la conviction des consommateurs que les préservatifs sont importants, voire nécessaires, lors des rapports, augmentant les risques liés aux relations sexuelles non protégées. (95)(97)

Les consommateurs déclarent préférer le « *chemsex* » à une sexualité sobre. Certains vont même jusqu'à préciser que les psychostimulants sont si étroitement liés au sexe, ils ne peuvent avoir de relations sexuelles que s'ils en consomment. (95)

XI. NATURE ET AMPLEUR DES PROBLEMES DE SANTE PUBLIQUE

A. Étendue des problèmes de santé publique liée à la consommation de méthamphétamine

La consommation et l'usage d'amphétamines représentent une part considérable de la charge mondiale de morbidité imputable aux troubles liés à l'abus de drogues, juste après ceux liés à la consommation d'opioïdes. Parmi les amphétamines, la méthamphétamine est celle qui représente le plus grand danger pour la santé mondiale. Sa consommation se répand particulièrement en Amérique du Nord et en Asie, et on observe un nombre croissant d'utilisateurs à la recherche d'un traitement. (2)(18)

Comme indiqué précédemment, certaines pratiques qui tendent à se répandre combinent l'utilisation de méthamphétamine à un risque augmenté de contracter et transmettre des maladies sexuelles. (3) L'utilisation en fumant ou en s'injectant la substance entraîne un effet rapide et une biodisponibilité élevée conduisant à une consommation compulsive, comparés aux personnes qui sniffent ou avalent le médicament. Cette consommation compulsive peut conduire les consommateurs de méthamphétamine à des comportements sexuels à risque de transmission de maladies infectieuses telles que le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). (101)(102)

Au cours des dernières années, de plus en plus de décès liés à la consommation de méthamphétamine ont été signalés. Les décès peuvent être une conséquence directe de la consommation de drogue, telle qu'une surdose non intentionnelle ou intentionnelle (suicide), et également une cause indirecte. Parmi les causes indirectes figurent : une infection par le VIH ou le VHC, et les décès accidentels (accidents de la route sous l'influence de drogues). Le risque de contracter le VIH ou l'hépatite C existe à la fois par l'injection de la substance et par un comportement sexuel à risque. (19)(102)

L'OMS a révélé qu'en 2016, le nombre de décès imputables à l'utilisation de méthamphétamine avait enregistré la plus forte augmentation parmi toutes les drogues. En Australie, des études ont révélé que le nombre de décès liés à la méthamphétamine avait doublé entre 2009 et 2015. Aux États-Unis, le *Centers for Disease Control* a signalé que la méthamphétamine était mentionnée dans 85 à 90 % des décès liés à l'utilisation de psychostimulants entre 2010 et 2015, et le nombre de décès a presque triplé, passant de 1 854 à 5 716 décès sur la même période. (19)

B. Traitement et mesures de prévention

1. Traitement

À l'heure actuelle, il existe peu d'options efficaces pour les personnes cherchant un traitement pour le trouble de l'usage de la méthamphétamine. Aucun traitement pharmacologique curatif n'est actuellement disponible malgré de nombreux essais thérapeutiques réalisés. (9)(16)

La prise en charge est **pluridisciplinaire**, combinant le traitement symptomatique des troubles cardiovasculaires, dentaires et neuropsychiatriques avec un traitement de soutien et des interventions psychosociales. Un suivi addictologique et une psychothérapie sont également une base thérapeutique essentielle. La thérapie cognitivo-comportementale appliquée au trouble lié à l'usage de méthamphétamine a montré de bons résultats cliniques. (3)(9)(16)

2. Mesures de prévention

La première prévention la plus importante à mettre en place est l'accès de la population à une information claire et à la portée de tout le monde sur la méthamphétamine, particulièrement pour les groupes les plus vulnérables (jeunes marginaux, utilisateurs de drogues injectables, homosexuels masculins). (98)

Parmi les mesures recommandées pour réduire les maladies infectieuses liées à l'injection de la méthamphétamine figurent : 15/07/2019 12:03:00

- La distribution de matériel d'injection stérile,
- Des interventions de sensibilisation auprès des consommateurs, visant à réduire les comportements dangereux en matière d'injection et de rapports sexuels à risques.

En République tchèque, une innovation en termes de prévention a vu le jour : la distribution de gélules ou capsules en gélatine vides pour encourager la consommation orale de la méthamphétamine. Ces mesures visent à réduire les risques liés à l'injection, comme le risque d'infections virales. (92)(101)

XII. CONCLUSION

La consommation de méthamphétamine constitue une situation préoccupante sur l'ensemble du globe. Les données sur les saisies en Europe indiquent que, au cours de la dernière décennie, la disponibilité de la méthamphétamine a augmenté. En France, sa consommation reste encore marginale et cible essentiellement les milieux gays festifs. Cependant, elle semble en augmentation et l'ANSM a demandé l'ouverture d'une enquête d'addictovigilance afin de faire un point sur les consommations problématiques de la méthamphétamine en France.

La méthamphétamine pose un problème de santé publique important, du point de vue de ses conséquences cliniques notamment. Son action, sur les principales voies dopaminergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques, est associée à des effets toxiques importants comme les effets cardiovasculaires, neurocognitifs et psychiatriques qui peuvent mettre la vie des consommateurs en danger.

Au vu de la multitude de ces effets indésirables, la gestion clinique des personnes présentant un trouble de l'usage de méthamphétamine peut nécessiter la prise en charge de chacun de ces effets, associée à une prévention de santé sexuelle ou encore une gestion du problème de dépendance et de santé mentale.

La production clandestine de méthamphétamine soulève des inquiétudes sérieuses pour la santé et la sécurité publique. En effet, le processus de production de la méthamphétamine est peu coûteux avec des substances comme l'éphédrine et la pseudoéphédrine, qui se trouvent en vente libre dans les pharmacies. De plus, un changement dans la fabrication de la méthamphétamine est observé ces dernières années avec le passage au précurseur P-2-P également appelé BMK. Enfin, l'affinement des méthodes de production permet d'obtenir une méthamphétamine plus pure et donc plus puissante.

Les rapports récents sur la prévalence, la production et les stocks mettent en garde sur le risque de continuer à voir augmenter et s'étendre la consommation de méthamphétamine à travers le monde. Pour tenter de réduire l'offre de méthamphétamine, des réglementations limitant la disponibilité des précurseurs ont été mises en place.

L'efficacité des interventions psychosociales, notamment la thérapie cognitivo-comportementale reste modeste mais nécessaire car c'est une des seules thérapies proposées à l'heure actuelle. Cependant, ces traitements prennent beaucoup de temps, sont coûteux et les résultats sont relativement médiocres avec des périodes de suivi plutôt longues. Malheureusement, aucun traitement curatif pour traiter le trouble de l'usage de la méthamphétamine n'est actuellement disponible.

XIII. REFERENCES

1. EMCDDA | interactive source table [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index224262EN.html>
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Europol. Methamphetamine: a European Union perspective in the global context. EMCDDA–Europol joint publications No 1. Luxembourg: EUR-OP; 2009.
3. Romanelli F, Smith KM. Clinical effects and management of methamphetamine abuse. *Pharmacotherapy*. août 2006;26(8):1148-56.
4. Anglin MD, Burke C, Perrochet B, Stamper E, Dawud-Noursi S. History of the Methamphetamine Problem. *J Psychoactive Drugs*. 1 juin 2000;32(2):137-41.
5. François Pomès. Les junkies d'Hitler : La Pervitine (méthamphétamine) dans l'Allemagne Nazie et la Wehrmacht. Diffusé sur RMC découverte et LCP. [Internet]. [cité 30 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x597lhx>
6. Logan BK. Amphetamines: An Update on Forensic Issues. *J Anal Toxicol*. 1 juill 2001;25(5):400-4.
7. Metamfetamine Hydrochloride. MARTINDALE - Complete Drug Ref. :4.
8. United Nations. Terminology and information on drugs. Vienna: Publishing and Library Section, United Nations Office; 2016.
9. Karila L, Petit A, Cottencin O, Reynaud M. Dépendance à la méthamphétamine : de nombreuses conséquences et complications. *Presse Médicale*. déc 2010;39(12):1246-53.
10. Abbruscato TJ, Trippier PC. DARK Classics in chemical neuroscience: methamphetamine. *ACS Chem Neurosci*. 6 avr 2018;9(10):2373-8.
11. EMCDDA, editor. Exploring methamphetamine trends in Europe, EMCDDA Papers, Publications Office of the European Union. Luxembourg, 2014.
12. Allen A, Cantrell TS. Synthetic reductions in clandestine amphetamine and methamphetamine laboratories: A review. *Forensic Sci Int*. août 1989;42(3):183-99.
13. Allen AC, Kiser WO. Methamphetamine from ephedrine: I. chloroephedrines and aziridines. *J Forensic Sci*. 1 juill 1987;32(4):953-62.
14. Kunalan V, Nic Daéid N, Kerr WJ, Buchanan HAS, McPherson AR. Characterization of Route Specific Impurities Found in Methamphetamine Synthesized by the Leuckart and Reductive Amination Methods. *Anal Chem*. sept 2009;81(17):7342-8.
15. Cruickshank CC, Dyer KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*. Fév 2009;104(7):1085-99.
16. Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend*. 1 oct 2015;1(0):11-21.
17. Rusyniak DE. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. *Neurol Clin*. août 2011;29(3):641-55.
18. United Nations Publications. World Drug Report 2017. Vienna: United Nations Publications; 2017.

19. UNODC, editor. "Methamphetamine continues to dominate synthetic drug markets". Global SMART Update Volume 20, 2018 Aug.
20. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, éditeur. Problem amphetamine and methamphetamine use in Europe. Luxembourg: Publ. Office of the European Union; 2010. 35 p. (Selected issue / European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction).
21. Homer BD, Solomon TM, Moeller RW, Mascia A, DeRaleau L, Halkitis PN. Methamphetamine abuse and impairment of social functioning: A review of the underlying neurophysiological causes and behavioral implications. *Psychol Bull.* 2008;134(2):301-10.
22. Harro J. Neuropsychiatric adverse effects of amphetamine and methamphetamine. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 21 mai 2019]. p. 179-204. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774215000070>
23. Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. *Prog Neurobiol.* avr 2005;75(6):406-33.
24. Sulzer D. How Addictive Drugs Disrupt Presynaptic Dopamine Neurotransmission. *Neuron.* Fev 2011;69(4):628-49.
25. Mosharov EV, Larsen KE, Kanter E, Phillips KA, Wilson K, Schmitz Y, et al. Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and α -synuclein causes selective death of substantia nigra neurons. *Neuron.* 30 avr 2009;62(2):218-29.
26. Wimalasena K. Vesicular monoamine transporters: Structure-function, pharmacology, and medicinal chemistry. *Med Res Rev.* juill 2011;31(4):483-519.
27. Kish SJ. Pharmacologic mechanisms of crystal meth. *Can Med Assoc J.* 17 juin 2008;178(13):1679-82.
28. Vergo S, Johansen JL, Leist M, Lotharius J. Vesicular monoamine transporter 2 regulates the sensitivity of rat dopaminergic neurons to disturbed cytosolic dopamine levels. *Brain Res.* déc 2007;1185:18-32.
29. McCann UD, Wong DF, Yokoi F, Villemagne V, Dannals RF, Ricaurte GA. Reduced Striatal Dopamine Transporter Density in Abstinent Methamphetamine and Methcathinone Users: Evidence from Positron Emission Tomography Studies with [^{11}C]WIN-35,428. *J Neurosci.* 15 oct 1998;18(20):8417-22.
30. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev.* avr 2003;42(1):33-84.
31. Hornung J-P. The human raphe nuclei and the serotonergic system. *J Chem Neuroanat.* déc 2003;26(4):331-43.
32. Berridge CW. Neural substrates of psychostimulant-induced arousal. *Neuropsychopharmacology.* nov 2006;31(11):2332-40.
33. Bell DS. The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 1 juill 1973;29(1):35-40.
34. Inoue H, Ikeda N, Kudo K, Ishida T, Terada M, Matoba R. Methamphetamine-related sudden death with a concentration which was of a 'toxic level'. *Leg Med.* mai 2006;8(3):150-5.
35. Ago M, Ago K, Hara K, Kashimura S, Ogata M. Toxicological and histopathological analysis of a patient who died nine days after a single intravenous dose of methamphetamine: A case report. *Leg Med.* juill 2006;8(4):235-9.

36. Smith HJ, Roche AHG, Jagusch MF, Herdson PB. Cardiomyopathy associated with amphetamine administration. *Am Heart J.* juin 1976;91(6):792-7.
37. Olsen ER. Intracranial hemorrhage and amphetamine usage: review of the effects of amphetamines on the central nervous system. *Angiology.* juill 1977;28(7):464-71.
38. Shibata S, Mori K, Sekine I, Suyama H. An autopsy case of subarachnoid and intracerebral hemorrhage and necrotizing angitis associated with methamphetamine abuse. *No Shinkei.* nov 1988;40(11):1089-94.
39. Ishigami A, Tokunaga I, Gotohda T, Kubo S. Immunohistochemical study of myoglobin and oxidative injury-related markers in the kidney of methamphetamine abusers. *Leg Med.* mars 2003;5(1):42-8.
40. Kojima T, Un I, Yashiki M, Noda J, Sakap K, YAMAMOTCr K. A fatal methamphetamine poisoning associated with hyperpyrexia. *Forensic Sci Int.* 1984;24:87-93.
41. Jordan SC, Hampson F. Amphetamine Poisoning Associated with Hyperpyrexia. *Br Med J.* 17 sept 1960;2(5202):844-844.
42. Kalant H, Josseau O. Death in amphetamine users: causes and rates. *CMA J.* Fev 1975;112:299-304.
43. Logan BK, Fligner CL, Haddix T. Cause and manner of death in fatalities involving methamphetamine. *J Forensic Sci.* janv 1998;43(1):28-34.
44. Kuo C-J, Chen C-C. Commentary on Darke et al. (2017) : What is the real distribution of methamphetamine-related causes of death ? *Addiction.* déc 2017;112(12):2202-5.
45. Hamamoto D, Rhodus N. Methamphetamine abuse and dentistry. *Oral Dis.* janv 2009;15(1):27-37.
46. Turnipseed SD, Richards JR, Kirk JD, Diercks DB, Amsterdam EA. Frequency of acute coronary syndrome in patients presenting to the Emergency Department with chest pain after methamphetamine use. *J Emerg Med.* mai 2003;24(4):369-73.
47. Paratz ED, Cunningham NJ, MacIsaac AI. The cardiac complications of methamphetamines. *Heart Lung Circ.* avr 2016;25(4):325-32.
48. Kaye S, McKetin R, Duflo J, Darke S. Methamphetamine and cardiovascular pathology: a review of the evidence. *Addiction.* août 2007;102(8):1204-11.
49. Segawa T, Arita Y, Ogasawara N, Hasegawa S. Hypertensive heart disease associated with methamphetamine abuse. *J Cardiol Cases.* févr 2019;19(2):47-50.
50. McGee SM, McGee DN, McGee MB. Spontaneous intracerebral hemorrhage related to methamphetamine abuse: autopsy findings and clinical correlation. *Am J Forensic Med Pathol.* déc 2004;25(4):334-7.
51. Swalwell CI, Davis GG. Methamphetamine as a risk factor for acute aortic dissection. *J Forensic Sci.* janv 1999;44(1):23-6.
52. Wako E, LeDoux D, Mitsumori L, Aldea GS. The emerging epidemic of methamphetamine-induced aortic dissections. *J Card Surg.* sept 2007;22(5):390-3.
53. Ramirez RL, Perez VDJ, Zamanian RT. Methamphetamine and the risk of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med.* sept 2018;24(5):416-24.

54. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, Wilson DM, Segal JI, Jorden M, et al. Features and Outcomes of Methamphetamine-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2018;197(6):788-800.
55. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension ? *Chest.* déc 2006;130(6):1657-63.
56. Schürer S, Klingel K, Sandri M, Majunke N, Besler C, Kandolf R, et al. Clinical characteristics, histopathological features, and clinical outcome of methamphetamine-associated cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* juin 2017;5(6):435-45.
57. Yeo K-K, Wijetunga M, Ito H, Efird JT, Tay K, Seto TB, et al. The association of methamphetamine use and cardiomyopathy in young patients. *Am J Med.* févr 2007;120(2):165-71.
58. Pabst A, Castillo-Duque J, Mayer A, Klinghuber M, Werkmeister R. Meth Mouth—A Growing Epidemic in Dentistry? *Dent J.* 30 oct 2017;5(4):29.
59. De-Carolis C, Boyd Ga, Mancinelli L, Pagano S, Eramo S. Methamphetamine abuse and meth mouth in Europe. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 1 mai 2015;20(2):205-10.
60. Methamphetamine use and oral health. *Am Dent Assoc.* 31 août 2005;136(10):1491.
61. Ye T, Sun D, Dong G, Xu G, Wang L, Du J, et al. The effect of methamphetamine abuse on dental caries and periodontal diseases in an Eastern China city. *BMC Oral Health.* déc 2018;18(1):1-6.
62. Saini TS, Edwards PC, Kimmes NS, Carroll LR, Shaner JW, Dowd FJ. Etiology of Xerostomia and Dental Caries among Methamphetamine Abusers. *Oral Health Prev Dent.* 8 sept 2005;3(3):189-95.
63. Klasser DGD. Methamphetamine and its impact on dental care. *J Can Dent Assoc.* nov 2005;71(10):759-62.
64. Trismus. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Trismus_\(m%C3%A9decine\)&oldid=155169031](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Trismus_(m%C3%A9decine)&oldid=155169031)
65. Bruxisme. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bruxisme&oldid=158374455>
66. Rustemeyer J, Melenberg A, Junker K, Sari-Rieger A. Osteonecrosis of the maxilla related to long-standing methamphetamine abuse: a possible new aspect in the etiology of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg.* juin 2014;18(2):237-41.
67. Ferrucci M, Pasquali L, Paparelli A, Ruggieri S, Fornai F. Pathways of Methamphetamine Toxicity. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2008;1139(1):177-85.
68. Villemagne V, Yuan J, Wong DF, Dannals RF, Hatzidimitriou G, Mathews WB, et al. Brain Dopamine Neurotoxicity in Baboons Treated with Doses of Methamphetamine Comparable to Those Recreationally Abused by Humans: Evidence from [11C]WIN-35,428 Positron Emission Tomography Studies and Direct In Vitro Determinations. *J Neurosci.* 1 janv 1998;18(1):419-27.
69. Harvey DC, Lacan G, Tanious SP, Melega WP. Recovery from methamphetamine induced long-term nigrostriatal dopaminergic deficits without substantia nigra cell loss. *Brain Res.* juill 2000;871(2):259-70.
70. Rumpf J-J, Albers J, Fricke C, Mueller W, Classen J. Structural abnormality of substantia nigra induced by methamphetamine abuse: Abnormality of SN Induced by Methamphetamine. *Mov Disord.* déc 2017;32(12):1784-8.
71. London ED, Kohno M, Morales AM, Ballard ME. Chronic methamphetamine abuse and corticostriatal deficits revealed by neuroimaging. *Brain Res.* 2 déc 2015;1628:174-85.

72. Tassin J-P. Neurobiologie de l'addiction : proposition d'un nouveau concept. *Inf Psychiatr.* Fev 2007;83(2):91-7.
73. McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction.* oct 2006;101(10):1473-8.
74. Arlington. *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5.* VA :American Psychiatric Publishing. 2013.
75. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science.* 14 mars 1997;275(5306):1593-9.
76. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U A.* 1 juill 1988;85(14):5274-8.
77. Moszczynska A, Fitzmaurice P, Ang L, Kalasinsky KS, Schmunk GA, Peretti FJ, et al. Why is parkinsonism not a feature of human methamphetamine users? *Brain.* Fev 2004;127(2):363-70.
78. Drouin C, Darracq L, Trovero F, Blanc G, Glowinski J, Cotecchia S, et al. Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1 avr 2002;22(7):2873-84.
79. Auclair A, Drouin C, Cotecchia S, Glowinski J, Tassin J-P. 5-HT2A and α 1b-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioural sensitization to opiates and psychostimulants: 5-HT2A and α 1b-AR mediate behavioural sensitization. *Eur J Neurosci.* 2 déc 2004;20(11):3073-84.
80. Darracq L, Blanc G, Glowinski J, Tassin J-P. Importance of the noradrenaline–dopamine coupling in the locomotor activating effects of d-amphetamine. *J Neurosci.* 1 avr 1998;18(7):2729-39.
81. Desoxyn Monograph [Internet]. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/005378s026lbl.pdf
82. MÉTAMPHÉTAMINES [Desoxyn® (USA), Méthédrine® (ANG), Pervitin®(ALL), Tonédron® (FRA).
83. Dictionnaire VIDAL, 1972.
84. United Nations. Precursors and chemicals frequently used in the illicit manufacture of narcotic drugs and psychotropic substances, 2017. Vienna: Publishing and Library Section, United Nations Office; 2018.
85. Cunningham JK, Liu L-M. Impacts of federal ephedrine and pseudoephedrine regulations on methamphetamine-related hospital admissions. *Addiction.* sept 2003;98(9):1229-37.
86. ANSM. Autorisation - Minigraphie SUDAFED. [Internet]. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=62984944>
87. ANSM. Autorisation - Minigraphie HUMEX Rhinite Allergique. [Internet]. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=62396962>
88. AFSSAPS. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Compte-rendu de la 79ième réunion du 17 avril 2008. 2008;18.
89. Griffiths P, Mravcik V, Lopez D, Klempova D. Quite a lot of smoke but very limited fire - the use of methamphetamine in Europe. *Drug Alcohol Rev.* mai 2008;27(3):236-42.
90. EMCDDA, editor. *Perspectives on drugs, Synthetic drug production.* Lisbon, 2013.

91. UNODC, editor. Illicit manufacture. Number of clandestine laboratories detected, 2011-2015.
92. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, editor. Rapport européen sur les drogues 2018: Tendances et évolutions. Office des publications de l'Union européenne. Luxembourg, 2018. :96.
93. United Nations Publications. World Drug Report 2018. Vienna: United Nations Publications; 2018.
94. Bramness JG, Reid MJ, Solvik KF, Vindenes V. Recent trends in the availability and use of amphetamine and methamphetamine in Norway. *Forensic Sci Int.* janv 2015;246:92-7.
95. Lim SH, Akbar M, Wickersham JA, Kamarulzaman A, Altice FL. The management of methamphetamine use in sexual settings among men who have sex with men in Malaysia. *Int J Drug Policy.* mai 2018;55:256-62.
96. Halkitis PN. Longitudinal investigation of methamphetamine use among gay and bisexual men in New York city: findings from project BUMPS. *J Urban Health Bull N Y Acad Med.* 28 févr 2005;82(1):i18-25.
97. Thu Vu NT, Maher L, Zablotska I. Amphetamine-type stimulants and HIV infection among men who have sex with men: implications on HIV research and prevention from a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* Fév 2015;18(1):19273.
98. Chiadmi F, Schlatter J. Crystal meth : une forme de méthamphétamine. *Presse Médicale.* janv 2009;38(1):63-7.
99. Bolding G, Hart G, Sherr L, Elford J. Use of crystal methamphetamine among gay men in London. *Addiction.* nov 2006;101(11):1622-30.
100. ANSM. (consulté le 12/06/2019). Risques liés à la pratique du ChemSex. Rapport d'expertise, Comité technique des CEIP-A, janvier 2018.
101. EMCDDA, editor. Perspectives on drugs, Health and social responses for methamphetamine users. Lisbon, May 2014.
102. McKetin R, Ross J, Kelly E, Baker A, Lee N, Lubman D, et al. Characteristics and harms associated with injecting versus smoking methamphetamine among methamphetamine treatment entrants. *Drug Alcohol Rev.* mai 2008;27(3):277-85.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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.

Titre : Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la méthamphétamine

Résumé :

La méthamphétamine est un stimulant de synthèse qui fait partie du groupe des amphétamine type stimulant qui, après le cannabis, sont la deuxième drogue la plus largement utilisée dans certaines régions du monde, avec des niveaux de consommation dépassant souvent ceux de l'héroïne et / ou de la cocaïne.

Substance appartenant à la famille des amphétamines, elle est un psychostimulant puissant. Sa longue durée d'action et la variété de ses voies et formes d'administration la rendent très attractive. Par son action sur les principales voies monoaminergiques, la consommation de méthamphétamine est à l'origine de nombreuses atteintes organiques : cardiovasculaires, dentaires, neurologiques et psychiatriques, pouvant aller jusqu'au décès du consommateur.

Le fort potentiel addictif de la méthamphétamine en fait une question préoccupante au niveau de la Santé Publique mondiale. Des conséquences socio-économiques et juridiques majeures en découlent, obligeant les états les plus touchés à plus de fermeté en termes de réglementation autour de ses précurseurs de synthèse.

En Europe comme dans le monde le nombre de saisies de méthamphétamine augmente, ce qui renseigne sur l'offre, les itinéraires de circulation et la disponibilité de la substance.

En France, sa consommation, bien que modérée par rapport à d'autres pays d'Europe, est en augmentation, en particulier, dans le cadre du chemsex.

La place de la méthamphétamine dans le monde, en Europe et même en France, montre la nécessité de poursuivre les mesures de contrôle, d'interdiction et de prévention engagées par les pays les plus touchés, pour tenter d'enrayer le phénomène de sa propagation.

Mots clés : Méthamphétamine ; Psychostimulant ; Addictovigilance ; Pseudoéphédrine.

Title: Methamphetamine: evaluation of abuse and dependence

Abstract:

Methamphetamine is a synthetic stimulant that belongs to the group of amphetamine-type stimulants, which, after cannabis, are the second most widely used drug in some parts of the world, with consumption levels often exceeding those of heroin and/or cocaine.

This substance belonging to the amphetamines family, is a powerful psychostimulant. Its long duration of action and the variety of its routes and forms of administration make it very attractive. By acting on the main monoaminergic pathways, methamphetamine use can cause many organic disorders: cardiovascular, dental, neurological and psychiatric, which can lead to the death of the consumer.

The high addictive potential of methamphetamine makes it a serious global public health issue. Major socio-economic and legal consequences follow, forcing the most affected states to be more firm in terms of regulation around its synthetic precursors.

In Europe and worldwide the number of methamphetamine seizures is increasing, providing information on the supply, trafficking routes and availability of the substance.

In France, its consumption, although moderate compared to other European countries, is increasing, particularly in the context of chemsex.

The place of methamphetamine in the world, in Europe and even in France, shows the need to continue the control, prohibition and prevention measures undertaken by the most affected countries, in an attempt to curb the phenomenon of its spread.

Keywords: Methamphetamine ; Psychostimulant ; Addictovigilance ; Pseudoephedrine.

Intitulé et adresse de l'U.F.R. :

Centre d'addictovigilance, Service de pharmacologie médicale, CHU de Bordeaux.