



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2017

THESE n° 60

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 13 Juillet 2017

par

M. MANNKOUR Abdellah

Né le 14 Novembre 1990

A Sidi-Bel-Abbès (Algérie)

**AMPHETAMINES : HISTOIRE, UTILISATIONS ET
PERSPECTIVES**

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Mr FOUILLET Bruno, Maître de conférences

Mr THOLLOT Pascal, Docteur en pharmacie

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALLIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTÉ

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Gilles RODE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directrice : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques
Et Biologique Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur M. Yves MATILLON
- Département de formation
et centre de recherche en Biologie Humaine Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DEMARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités
Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon
(exISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et
d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DÉPARTEMENTS PÉDAGOGIQUES

**DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE
ET
PHARMACIE GALÉNIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE**

Monsieur Raphael TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU - HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

• **PHARMACIE GALÉNIQUE - COSMÉTOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU - HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU - HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTÉ
PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTÉ**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ÉCONOMIE DE LA SANTÉ**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPATH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIÈNE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGÉNIERIE APPLIQUÉE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MÉDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU - PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU - PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU - PAST)

- **MATHÉMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU - PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU- HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINÉTIQUE ET ÉVALUATION
DU MÉDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU - PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

**DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE,
PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU - PH)
Madame Léa PAYEN (PU - PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU - PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU - PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU - PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU - PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU - HDR)

- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr - PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU - PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU - PAST)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES

A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Guillaume MONNERET (PU - PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HÉMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALES ET
APPLIQUÉES AUX
BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU - PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU - PH - HDR)
Madame Florence MORFIN (PU - PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU - PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU - PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU - HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH - HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU - HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)
Monsieur Antoine ZILLER (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

SERMENT DE GALIEN



- J**e jure, en présence des maîtres de La faculté et de mes condisciples :
- D**HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT 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 DÉINTÉRESSEMENT.
- D**E 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.
- Q**UE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDÈLE À MES PROMESSES.
- Q**UE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET MÉPRISÉ DE MES CONFRÈRES SI J'Y MANQUE.

REMERCIEMENTS

À Monsieur ZIMMER Luc,

Je tiens tout particulièrement à remercier Mr. ZIMMER, qui a encadré mon travail de thèse et me fait l'honneur d'assurer la présidence du jury.

Au docteur ANDREA Pierre et tous mes collègues de *la Grande pharmacie des Marais*, à Villefranche sur Saône,

Je remercie Mr Andrea pour m'avoir formé et fait confiance tout au long de mon cursus et aux collègues de travail qui m'ont entouré.

Aux membres du jury,

Je tiens à remercier les *membres de mon jury* pour leur disponibilité.

Je tiens également à remercier :

Mes parents, pour m'avoir soutenu pendant ces six années, ainsi que le reste de ma famille. Je leur souhaite santé et bonheur.

Mes amis, pour le partage des bons et des mauvais moments, durant ces six années (Antony, Thomas, Virgile, Lola, Julien, Cyprien, Hamid, Bachir, les Yanis, Abdallah, Soumia, Safia, Audrey, Laurie)

Merci à *Elodie* pour la relecture attentive de ma thèse.

SOMMAIRE

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	9
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	15
LISTE DES TABLEAUX.....	17
LISTE DES FIGURES.....	20
INTRODUCTION.....	22
1. GÉNÉRALITÉS SUR LES AMPHÉTAMINES ET SES DÉRIVÉS.....	25
1.1 Histoire et découverte des amphétamines.....	26
1.2 Classe thérapeutique et pharmacologie.....	32
1.2.1 Structure et relation structure activité	32
1.2.2 Pharmacodynamie cellulaire.....	34
Les neuromédiateurs impliqués.....	36
La dopamine.....	36
La noradrénaline.....	38
La sérotonine.....	39
1.2.3 Pharmacocinétique.....	40
1.3 Liste et structure des amphétamines et dérivés.....	42
1.3.1 Les Amphétamines vraies.....	42
1.3.2 Dérivés amphétaminiques : utilisation médicale avec AMM en France.....	43
1.3.3 Les amphétamines anorexigènes retirées du marché Français.....	44
1.4 Effets cliniques des amphétamines.....	46
1.4.1 Au niveau central.....	46
1.4.2 Au niveau périphérique.....	46
1.5 Toxicologie	46
1.5.1 Toxicologie aiguë.....	47
1.5.2 Toxicologie chronique.....	48
1.5.3 Traitement de l'intoxication.....	49

2. UTILISATION MÉDICALE DES AMPHÉTAMINES.....50

2.1 Indication médicale actuelle.....51

2.1.1 Troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité.....	51
2.1.1.1 Etiopathogénie.....	53
Facteurs de risques / aggravants.....	53
Etiopathiologie.....	54
Hypothèse d'un déficit dopaminergique.....	54
Hypothèse noradrénergique.....	55
Hypothèse génétique.....	56
2.1.1.2 Diagnostic.....	57
2.1.1.3 Manifestations cliniques.....	59
Le déficit d'attention.....	59
L'impulsivité.....	60
L'Hyperactivité.....	60
2.1.1.4 Prise en charge thérapeutique en France :	60
Le méthylphénidate.....	62
Législation et règles de dispensation.....	67
Focus sur la spécialité Medikinet®.....	71
2.1.1.5 Prise en charge thérapeutique à l'international.....	72
a) La dextroamphétamine.....	72
b) Les sels mixtes d'amphétamine.....	75
c) La méthamphétamine.....	76
2.1.2 Narcolepsie.....	81
2.1.2.1 Généralités et histoire.....	81
2.1.2.2 Etiopathogénie.....	82
Génétique.....	83
Neurobiologie et neurochimie : système hypocrétinergique.....	83
2.1.2.3 Diagnostic.....	86
Clinique.....	86
Polysomnographie et test itératif de latence d'endormissement.....	86
Mesure de l'hypocrétine-1.....	87
Typage HLA.....	88
2.1.2.4 Manifestations cliniques.....	88

	Somnolence diurne excessive.....	88
	La cataplexie.....	89
	Autres symptômes.....	89
2.1.2.5	Prise en charge thérapeutique.....	90
	Somnolence diurne.....	90
	Cataplexie.....	92
	Mauvais sommeil de nuit.....	92
2.1.3	La maladie de Parkinson	94
2.1.3.1	Généralités et épidémiologie.....	95
2.1.3.2	Physiopathologie.....	96
	Physiologie de la dopamine.....	97
	Synthèse des catécholamines.....	97
	Catabolisme de la dopamine.....	98
2.1.3.3	Manifestations cliniques.....	99
2.1.3.4	Traitements médicamenteux.....	99
	Traitement symptomatique.....	100
	Dopathérapie et agonistes Dopaminergiques.....	100
	Place des amphétaminiques dans le traitement de la maladie de Parkinson.....	102
	Algorithme thérapeutique et place de la sélégiline dans le traitement de la maladie de Parkinson	108
	Neurotoxicité.....	111
	Neuroprotection de la sélégiline.....	112
2.1.4	Aide au sevrage tabagique	114
2.1.4.1	Généralités.....	114
2.1.4.2	Complications du tabagisme.....	115
2.1.4.3	Phénomène de dépendance et sevrage tabagique.....	116
2.1.4.4	Prise en charge pharmacologique.....	120
	Les substituts nicotiniques.....	120
	Varénicline.....	120
	Bupropion.....	120
2.1.5	Traitement de sevrage à la cocaïne.....	129

2.1.5.1 Généralités.....	129
2.1.5.2 La cocaïne.....	131
2.1.5.3 Traitement amphétaminique de l'addiction à la cocaïne.....	135
2.1.6 Affections rhino-pharyngées.....	137
2.1.6.1 Généralités.....	137
2.1.6.2 Manifestations cliniques.....	138
2.1.6.3 Prise en charge thérapeutique.....	138
2.2 Indication médicale ancienne	145
2.2.1 L'obésité.....	145
2.2.1.1 Généralités et prévalence.....	145
2.2.1.2 Physiopathologie de l'obésité.....	147
2.2.1.3 Complications de l'obésité.....	147
2.2.1.4 Traitement anti-obésité.....	148
2.2.2 Effet anorexigène des amphétaminiques.....	149
2.2.2.1 Introduction et découverte des anorexigènes.....	149
2.2.2.2 Physiologie de la régulation centrale de l'apport alimentaire.....	150
a) Le noyau arqué.....	152
b) Le noyau ventro-médian.....	153
c) Le noyau paraventriculaire.....	153
2.2.2.3 Rôle des monoamines.....	154
2.2.2.4 Traitements anorexigènes	155
a) Dérivés amphétaminiques	156
b) Dérivés fenfluraminiques	157
c) Mediator®.....	161
d) Sibutramine.....	164
2.2.3 Perspective et avenir	167
2.2.3.1 Mysimba®	167
2.2.3.2 Qnexa®.....	169
2.2.3.3 Autres perspectives thérapeutiques	170
3. UTILISATION NON MÉDICALE DES AMPHÉTAMINES.....	171

3.1	Utilisation militaire.....	173
3.1.1	Utilisation historique	173
3.1.2	Utilisation actuelle.....	174
3.2	Utilisation dans le domaine sportif : agents dopants.....	178
3.2.1	Généralités.....	178
3.2.2	Lutte antidopage.....	181
3.2.3	Dopage aux amphétamines.....	184
3.2.3.1	Sports concernés.....	184
3.2.3.2	Produits utilisés	184
3.2.3.3	Effet recherchés.....	187
3.2.3.4	Effets indésirables.....	189
3.3	Utilisation festive.....	190
3.3.1	l'ecstasy.....	190
3.3.2	Autres produits apparentés à la MDMA	196
3.3.3	Nouvelle substance amphétaminique de synthèse	197
	Conclusion.....	199
	Bibliographie.....	201

LISTES DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

TDAH : Troubles Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité
DAT : transporteur de la dopamine
MPH : MéthylPHénidate
CYP : Cytochrome
LI : Libération Immédiate
SMR : Service Médical Rendu
MAO : Monoamines Oxydases
COMT : catéchol-O-MéthylTransférase
IMAO : Inhibiteur des Monoamines Oxydases
AD : Aldéhyde-Déshydrogénase
DOPAC : acide DihydroxyPhényl Acétique
HVA : acide HomoVanillique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
TILE : Test Itératif de Latence d'Endormissement
HLA : Human Leukocyte Antigen
ONU DC : Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime
MDMA : Méthylène-DioxyMéthAmphétamine
NA, 5HT, DA : Noradrénaline, Sérotonine, Dopamine
AVC, IDM : Accident Vasculaire Cérébral, Infarctus Du Myocarde
BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Ostructive
ISRS/N : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine et/ou Noradrénaline
MPTP : 1-Méthyl-4-Phényl-1,2,3,6-TetrahydroPyridine
MPP+ : Méthyl-4-Phényl Pyridinium
AFLD : Agence Française de Lutte contre le Dopage
POMC : neurones à Pro-OpiMélanocortine
CART : Cocain and Amphetamine Related Transcribed
AgRP : Agouti-Related Protein
NPY : NeuroPeptide Y
TRH : Hormone libératrice de la Thyrotropine
MCH : Hormone Concentratrice de la Mélanine
MSH : Hormone Stimulante de l'alpha-Mélanocyte

CRF : facteur libérateur de la corticotropine

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des amphétamines vraies étudiées.....	42
Tableau 2 : Liste des dérivés amphotaminiques étudiés.....	43
Tableau 3 : Liste des anorexigènes amphotaminiques étudiés.....	44
Tableau 4 : Spécialités à base de méthylphénidate disponibles en France.....	63
Tableau 5 : Structure et caractéristiques physico-chimiques du méthylphénidate.....	65
Tableau 6 : Les règles de délivrance des stupéfiants.....	68
Tableau 7 : Contre-indications absolues, relatives et précautions d'emploi.....	69
Tableau 8 : Spécialités amphotaminiques uniquement disponibles à l'international dans le traitement du TDAH.....	72
Tableau 9 : Spécialité, indications et AMM de la Dexedrine®.....	72
Tableau 10 : Structure et caractéristiques physico-chimiques de la dextroamphétamine.....	73
Tableau 11 : Spécialité, indications et AMM de l'Adderall®.....	75
Tableau 12 : Structure et caractéristiques physico-chimiques de l'Adderall®.....	75
Tableau 13 : Spécialité, indications et AMM du Desoxyn®.....	76
Tableau 14 : Structure et caractéristiques physico-chimiques du Desoxyn®.....	77
Tableau 15 : Contre-indications et effets indésirables de la méthamphétamine.....	78
Tableau 16 : Traitements de la maladie de Parkinson.....	102
Tableau 17 : Spécialités, indication, AMM et SMR de la sélégiline.....	102
Tableau 18 : Caractéristiques physico-chimiques de la sélégiline.....	103

Tableau 19 : Contre-indications et effets indésirables de la sélégiline.....	107
Tableau 20 : Spécialité, indication et AMM du bupropion.....	121
Tableau 21 : Caractéristiques physico-chimiques du bupropion.....	122
Tableau 22 : Contre-indications et effets indésirables du bupropion.....	125
Tableau 23 : Effets indésirables de la cocaïne.....	134
Tableau 24 : Spécialités en France contenant de la pseudoéphédrine.....	140
Tableau 25 : Caractéristiques physico-chimiques de la pseudoéphédrine.....	141
Tableau 26 : Contre-indications et effets indésirables de la pseudoéphédrine.....	143
Tableau 27 : Interprétation de l'IMC et le risque de maladies.....	146
Tableau 28 : Principaux signaux centraux impliqués dans la régulation de l'apport alimentaire et de l'appétit.....	152
Tableau 29 : Spécialités, indication et AMM du Ponderal® et de l'Isomeride®.....	158
Tableau 30 : Structure et caractéristiques physico-chimiques du D/L fenfluramine.....	159
Tableau 31 : Spécialité, indication et AMM du Mediator®.....	161
Tableau 32 : Structures et caractéristiques physico-chimiques du Mediator®.....	162
Tableau 33 : Spécialité, indication et AMM du Sibutral®.....	164
Tableau 34 : Structures et caractéristiques physico-chimiques du Sibutral®.....	165
Tableau 35 : Structures et caractéristiques physico-chimiques de la fénétylline.....	176
Tableau 36 : Substances interdites en permanence (en et hors compétition) et substances et méthodes interdites en compétition.....	181

Tableau 37 : Substances amphétaminiques spécifiées et Substances amphétaminiques non spécifiées.....	186
Tableau 38 : Caractéristiques physico-chimiques de l'ecstasy.....	192
Tableau 39 : Effets secondaires de l'ecstasy.....	196

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : <i>Ephedra sinica</i>	26
Figure 2 : Nagajasi Nagai.....	27
Figure 3 : Formule semi-développée de l'éphédrine.....	27
Figure 4 : Formule semi-développée de la méthamphétamine.....	27
Figure 5 : Gordon Alles.....	28
Figure 6 : Inhalateur de Benzedrine®.....	29
Figure 7 : Comprimés de Dexedrine®.....	30
Figure 8 : Formule semi-développée de la β -phényléthylamine et de l'amphétamine.....	32
Figure 9 : Structure générale des amphétamines.....	33
Figure 10 : Libération de neuromédiateurs sous amphétamine.....	35
Figure 11 : Formule semi-développée de la dopamine.....	36
Figure 12 : Les voies dopaminergiques cérébrales.....	37
Figure 13 : Formule semi-développée de la noradrénaline.....	38
Figure 14 : Formule semi-développée de la sérotonine.....	39
Figure 15 : Questionnaire de Connors.....	58
Figure 16 : Les orexines A et B et leurs récepteurs.....	83
Figure 17 : Circuits neuronaux du maintien de l'éveil.....	85
Figure 18 : Localisation des noyaux gris centraux (INSERM).....	96

Figure 19 : Neurotransmission dopaminergique.....	97
Figure 20 : Synthèse des catécholamines.....	98
Figure 21 : Catabolisme de la dopamine.....	98
Figure 22 : Métabolisme de la sélégiline.....	106
Figure 23 : Algorithme décisionnel dans l'initiation thérapeutique de la maladie de Parkinson	109
Figure 24 : Algorithme décisionnel si fluctuations motrices sous L-dopa.....	110
Figure 25 : Neurotoxicité du MPTP et neuroprotection de la sélégiline.....	113
Figure 26 : Circuits du système de la récompense.....	117
Figure 27 : Test de Fagerström.....	119
Figure 28 : Publicité pour le vin Mariani®.....	130
Figure 29 : Structure de la cocaïne.....	131
Figure 30 : Ephédrine.....	139
Figure 31 : Phénylpropanolamine.....	139
Figure 32 : Siège principal de la régulation centrale de l'apport alimentaire.....	152
Figure 33 : Répartition des substances dopantes dans les cas positifs recensés par l'AFLD entre 2007 et 2012.....	180
Figure 34 : Métabolisme du MDMA.....	195
Figure 35 : Structure du MDA.....	197
Figure 36 : Structure du MDEA.....	198
Figure 37 : Structure du MBDB.....	198

INTRODUCTION

Depuis toujours, l'homme a utilisé de nombreuses substances pour se tenir en forme, atténuer ses souffrances ou augmenter son plaisir. Pour cela, de nombreuses substances psychoactives existent comme les antidouleurs, les antidépresseurs, les anxiolytiques.

Dans ce travail, nous étudierons les **amphétamines**.

Les amphétamines sont des molécules psychostimulantes et psychoanaleptiques découvertes il y a plus d'un siècle. Elles ont été utilisées très rapidement dans le but d'augmenter la vigilance, de diminuer la fatigue, et l'appétit.

Les amphétamines sont un ensemble de molécules de synthèse appartenant à la famille des phényléthylamines. On distingue trois grands types d'amphétamines selon leurs propriétés : **les amphétamines psychostimulantes, hallucinogènes** ou **anorexigènes**. (1)

Les amphétamines se sont propagées au XXe siècle, sous diverses formes, avec indications et utilisations variées, en fonction des périodes. Elles ont été utilisées à des fins médicales comme antiasthmatiques par exemple, puis détournées pour leur pouvoir stimulant dans les milieux militaire, sportif et étudiant. (2)

En un siècle, l'utilisation médicale des amphétamines et de ses dérivés a énormément évolué ; passant d'une panacée sans ordonnance utilisée dans le traitement de différents troubles (dépression, asthénie, épilepsie, affections rhinologiques, mal des transports) à un médicament très contrôlé avec applications thérapeutiques limitées, aujourd'hui, à quelques pathologies. (3)

Après une étude historique et générale des amphétamines, nous nous intéresserons aux utilisations actuelles et anciennes de celles-ci. Nous aborderons les principales indications médicales puis, l'usage détourné de ce produit et de ses dérivés. Nous observerons l'évolution de cette famille de molécules et leur possible avenir en thérapeutique.

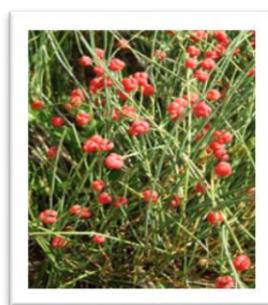
1. Généralités sur les **amphétamines et ses dérivés**

Le terme « amphétamine » est une abréviation chimique de la forme développée « **Alpha-Méthyl-Phénéthylamine** ». L'amphétamine est une phényléthylamine à laquelle a été ajouté un groupement méthyle (-CH₃) en position α (alpha) de sa chaîne. (4) Par extension, un grand nombre de molécules ayant cette structure chimique, dérive des amphétamines. Certains dérivés seront étudiés dans ce travail.

1.1 Histoire et découverte des amphétamines (5) (6) (7) (8) (9)

(10) (11) (12)

L'ancêtre commun de l'éphédrine, un (*Ephedra sinica*) une ans en Chine pour ses



toutes les amphétamines est un alcaloïde extrait du *ma-huang* plante utilisée depuis quatre mille ans en Chine pour ses vertus stimulantes.

Figure 1 : *Ephedra sinica*

(Source figure : *Ephedra Sinica ; A plant that cures. [En ligne]. 2013 (consulté le 10 novembre 2016).*
<http://thepoisondiaries.tumblr.com/post/35343648947/ephedra-sinica-a-plant-that-cures>)

Les amphétamines n'existent pas dans la nature, elles ont été synthétisées par l'homme.

En 1887, le chimiste Japonais Nagajasi Nagai extrait pour la première fois l'**éphédrine**, en raison de ses vertus stimulantes et bronchodilatatrices. En 1893, Nagai synthétise la méthamphétamine à partir de l'éphédrine. L'éphédrine est un alcaloïde sympathomimétique ayant une structure « phényléthylamine ».



Figure 2 : Nagajasi Nagai

(Source figure : Wikipédia. Nagai Nagayoshi. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

https://fr.wikipedia.org/wiki/Nagai_Nagayoshi

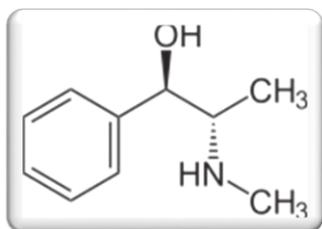


Figure 3 : Formule semi-développée de l'éphédrine (source : Wikipédia. Ephedrine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ephedrine.png>

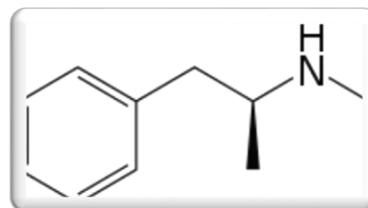


Figure 4 : Formule semi-développée de la méthamphétamine

(Source : Wikipédia. Méthamphétamine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

<https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9thamph%C3%A9tamine#/media/File:Methamphetamine-2D-skeletal-.svg>)

La même année, les problèmes de réapprovisionnement en *E. sinica* pousse le chimiste roumain, Lazar Edeleanu, à chercher un dérivé synthétique de l'éphédrine. Il nomme le composé synthétisé "phénylisopropylamine" appelé aussi « amphétamine ». Aucun usage médical n'en sera fait.

Par la suite, en 1923, deux chimistes, Chen et Schmidt établissent la structure chimique de l'amphétamine et l'utilisent en thérapeutique comme antiasthmatique.

Il faudra attendre 1927 pour qu'un chimiste Américain, Gordon Alles synthétise l'amphétamine découverte par Edeleanu 40 ans plus tôt. Gordon Alles teste cette molécule sur lui et nomme le composé « amphétamine ». Il découvre les effets stimulants de cette molécule :

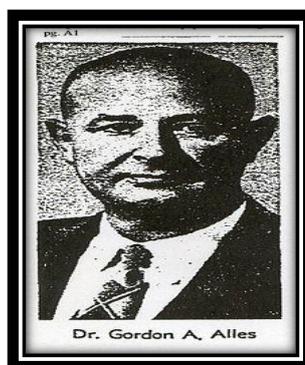


Figure 5 : Gordon Alles

(Source figure : Wikipédia. Gordon Alles. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

https://en.wikipedia.org/wiki/Gordon_Alles)

augmentation de la vigilance, euphorie et effet bronchodilatateur. Ce dernier effet pulmonaire sera approfondi par Gordon Alles.

En 1932, le laboratoire Smith Kline & French (ancien laboratoire intégré aujourd'hui au groupe pharmaceutique Glaxo Smith



Figure 6 : Inhalateur de Benzedrine®

(Source figure : Two in two days. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

<http://www.rickjoshua.com/two-in-two-days>)

Kline) achète le brevet de l'amphétamine déposé par Gordon Alles et lance l'inhalateur Benzédrine® pour les asthmatiques, mais également contre le rhume, comme décongestionnant nasal. La Benzédrine® est la première spécialité à base d'amphétamine commercialisée.

Cet inhalateur est un tube en aluminium de quelques centimètres à l'intérieur duquel on retrouve des feuilles de papiers poreux imbibés du principe actif.

Dans les années 40, aux Etats-Unis, la Benzédrine® se vend en libre accès et son usage est rapidement détourné. Devant le succès de cette substance, le laboratoire décide de mettre à disposition la Benzédrine® sous forme de comprimé après autorisation de l'American Medical Association (AMA).

Toutes les catégories socioprofessionnelles vont abuser de la Benzédrine® (travailleurs de force, routiers, professeurs, ...).

Plus tard, ce même laboratoire synthétise une nouvelle molécule, la dextro-amphétamine (Dexedrine®), isomère dextrogyre de l'amphétamine, plus active.



Figure 7 : Comprimés de Dexedrine®

(Source figure : Dexedrine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

<http://bodyopus.canalblog.com/archives/2010/03/03/27844498.html>

Celle-ci sera énormément utilisée pour traiter la narcolepsie, le trouble de l'attention avec hyperactivité, la dépression et l'obésité.

Dans les années 30 et 40, les amphétamines deviennent alors célèbres pour leurs propriétés psychostimulantes et sont détournées de leurs indications médicales (utilisation militaire lors de la Seconde Guerre mondiale). À la fin de la guerre, l'usage des amphétamines se généralise mondialement, notamment avec la méthamphétamine.

Après la guerre, le stock non utilisé pendant le conflit mondial est distribué en officine sans aucune prescription.

À la fin des années 50, une augmentation de la dépendance et des effets secondaires sont apparus, comme les psychoses, obligeant ainsi les responsables à une restriction d'utilisation des amphétamines. En France, l'usage des amphétamines est réglementé depuis 1955, celles-ci ne sont désormais obtenues qu'après des pharmaciens avec ordonnance.

Ensuite, dans les années 1960, c'est dans le milieu sportif que les amphétamines trouvent le succès. La mort de Tom Simpson, coureur cycliste britannique, sur les pentes du mont Ventoux en 1967 aura pour conséquence un contrôle accru en Europe et aux États-Unis.

Enfin, dans les années 70, les amphétamines sont consommées par les étudiants afin d'augmenter leurs performances intellectuelles ou lors des soirées étudiantes. Ce sont notamment les substances psychodysleptiques comme l'ecstasy.

Depuis les années 70, en France, certains dérivés amphétaminiques ont été utilisés pour leur propriété anorexigène ou « coupe faim » (affaire du Mediator®). Nous verrons que, de nos jours, l'industrie pharmaceutique cherche toujours à exploiter les propriétés des amphétamines pour lutter contre l'obésité.

Dans la dernière décennie, de nouvelles substances amphétaminiques de synthèse aux effets proches de l'ecstasy ont fait leur apparition sur le marché de la drogue (destinées aux soirées festives entre autres).

1.2 Classe thérapeutique et pharmacologie (12) (13)

1.2.1 Structure générale et relation structure-activité

- *Structure*

Malgré des propriétés pharmacologiques différentes, les dérivés amphétaminiques ont une structure chimique de base commune. La structure chimique des amphétamines est semblable à celle des neurotransmetteurs de type catécholamines comme la noradrénaline et la dopamine.

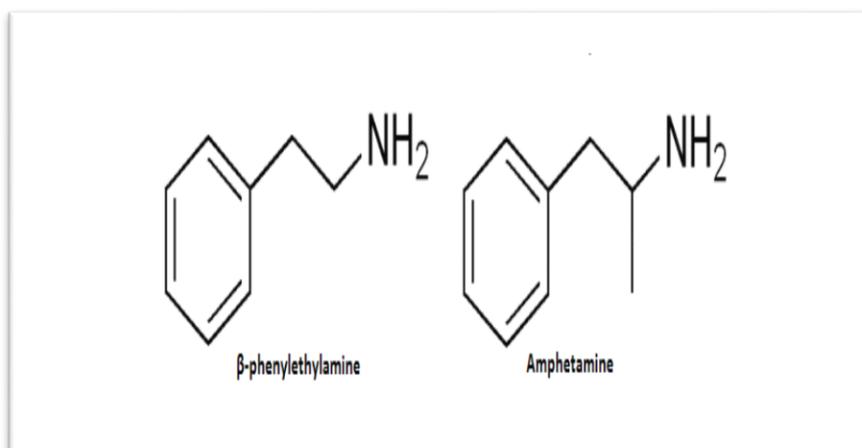


Figure 8 : Formule semi-développée de la β-phényléthylamine et de l'amphétamine

(Source figure : Des analogues d'amphétamines dans la boisson de pré-entraînement Craze ? [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). <http://www.espacecorps-espritforme.fr/des-analogues-amphetamines-dans-le-supplement-de-pre-entrainement-craze/2922>)

Les amphétamines (AlphaMéthylPHénETHylAMINE) sont un groupe de molécules synthétiques pharmacologiquement proches et dérivées de la β-

phényléthylamine. Ce noyau de base est caractérisé par 8 atomes de carbone et d'un atome d'azote.

Structurellement, comme les catécholamines, le cycle aromatique et la chaîne latérale « alkylamine » sont présents.

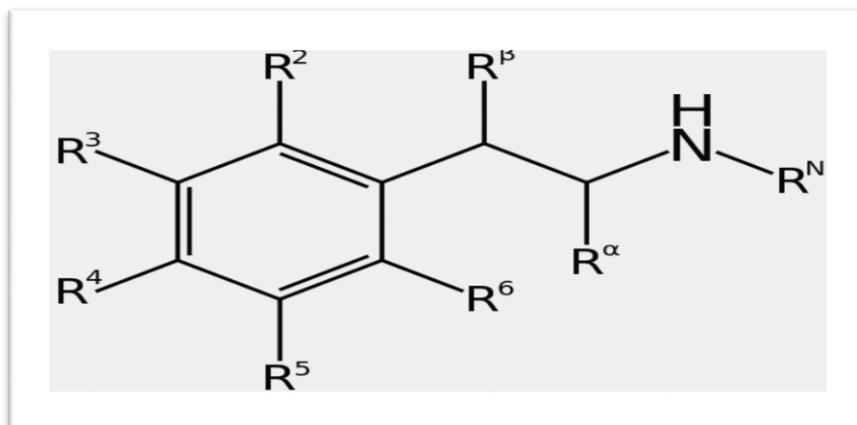


Figure 9 : structure générale des amphétamines

(Source : Phényléthylamine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Ph%C3%A9nyl%C3%A9thylamine>)

La modification de cette structure permet de modifier les effets de la molécule : effet stimulant (amphétamine, méthamphétamine, méthylphénidate), effet hallucinogène (ecstasy), effet anorexigène (fenfluramine).

- *Relation structure-activité*

L'ajout d'un **groupement électroattracteur d'électrons** (halogènes comme le fluor) sur le noyau phényle diminue les effets psychostimulants tout en gardant les effets anorexigènes.

L'ajout de **groupements carbonés** sur la fonction amine diminue les effets stimulants du système nerveux central et cardiovasculaire, en maintenant les effets anorexigènes.

L'ajout d'un groupement **méthyle en α** augmente la demi-vie de la molécule.

L'ajout d'un groupement **éthyle en α** renforce l'action sérotoninergique, diminue l'action dopaminergique et supprime les effets hallucinogènes.

L'amphétamine existe sous deux formes optiquement actives : la forme dextrogyre (ou D-) et lévogyre (ou L-). La D-amphétamine est la plus puissante des deux isomères et a donc été la plus utilisée en thérapeutique.

1.2.2 Pharmacodynamie cellulaire

Les amphétamines sont des psychostimulants du système nerveux central.

Les amphétamines sont des **agonistes sympathomimétiques indirects**. Elles n'agissent pas directement sur les récepteurs (noradrénergiques, dopaminergiques ou sérotoninergiques). Les amphétamines augmentent les concentrations synaptiques de sérotonine, noradrénaline et dopamine.

En effet, les amphétamines ont une action sur **la libération, la recapture** et la **dégradation** des monoamines endogènes.

Premièrement, les amphétamines augmentent de façon massive la libération de catécholamines dans la fente synaptique grâce au fonctionnement inversé des transporteurs.

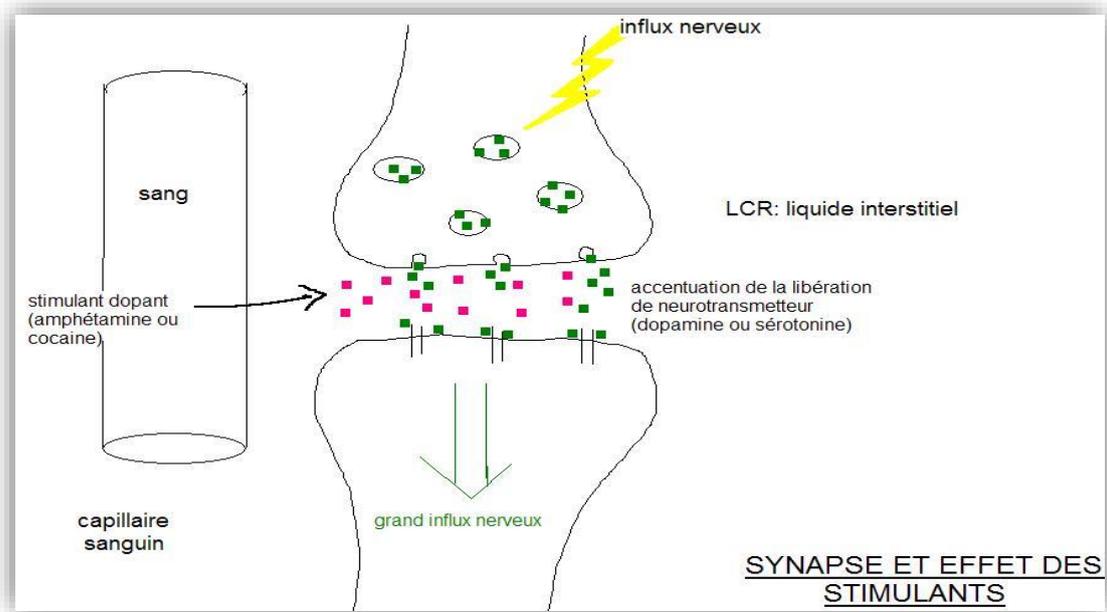


Figure 10 : libération de neuromédiateurs sous amphétamine

(Source figure : LES DIFFERENTS PRODUITS DOPANTS ET LEUR ACTION SUR L'ORGANISME.

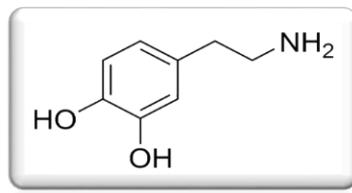
[En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). <https://tpesportetdopage.wordpress.com/les-causes-du-dopage-chez-le-sportif/>

Ensuite, ce mécanisme est complété par une inhibition de la recapture des monoamines. La conséquence de cette inhibition est une augmentation des concentrations des neurotransmetteurs.

Enfin, les amphétamines inhibent les monoamines oxydase (IMAO A et B), flavoenzymes de dégradation des neurotransmetteurs (NA, DA, 5HT). Ce

mécanisme a pour conséquence une augmentation accrue des concentrations synaptiques des neurotransmetteurs.

➤ Les neuromédiateurs impliqués



- Dopamine

Figure 11 : Formule semi-développée de la dopamine

(Source : *L'influence de la musique sur le cerveau. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).*
https://dopaminecerveaumusiqueson.wordpress.com/2016/01/07/ii_-la-dopamine-2/)

La dopamine a un rôle important au niveau central et périphérique.

Au niveau central, les neurones dopaminergiques régulent principalement trois voies :

- La voie nigrostriée régule la motricité (80% de la dopamine cérébrale au niveau du *locus niger* et du *striatum*) : implication dans la maladie de Parkinson.
- La voie mésocorticolimbique contrôle les émotions, l'anxiété et quelques fonctions cognitives (*aire tegmentale ventrale du*

mésencéphale, cortex frontal et structures limbiques comme le *noyau accumbens*) : implication dans les psychoses.

- La voie tubéro-infundibulaire contrôle la sécrétion de la prolactine (complexe hypothalamo-hypophysaire).

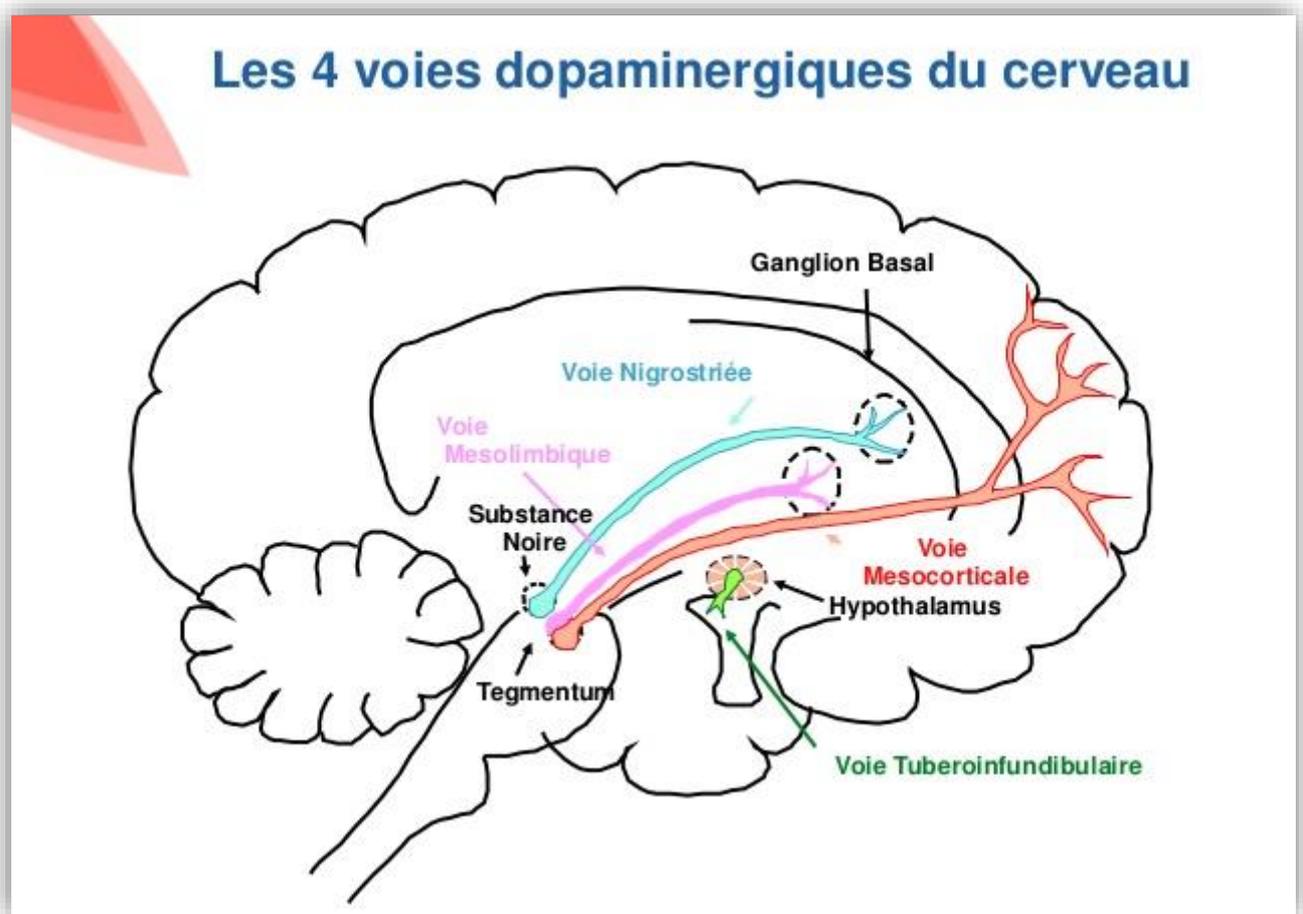
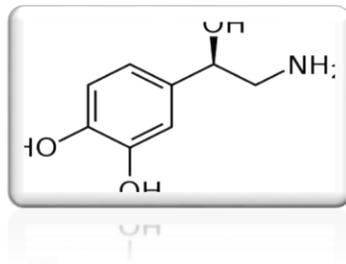


Figure 12 : les voies dopaminergiques cérébrales

(Source : S. BERRADA. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). <https://fr.slideshare.net/elmostafamakani/schizophrnie-35189269>)

L'augmentation de la dopamine dans les zones latérales de l'hypothalamus régule de manière dose-dépendante la sensation d'appétit. En revanche, des taux

élevés de dopamine dans les voies nigrostriées et mésocorticolimbiques sont impliqués dans les propriétés psychostimulantes des amphétamines (euphorie, stimulant psychomoteur...)



- *Noradrénaline*

Figure 13 : Formule semi-développée de la noradrénaline

(Source : *Noradrénaline*. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

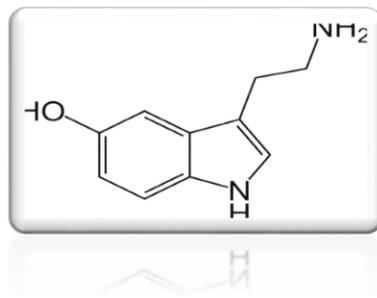
<http://www.hormone.wikibis.com/noradrenaline.php>)

Les neurones noradrénergiques cérébraux se situent principalement dans un petit noyau du tronc cérébral : *le locus coeruleus*.

La noradrénaline joue un rôle dans la vigilance, l'apprentissage, les émotions et la mémorisation.

Les amphétamines facilitent la libération de noradrénaline et son transport vers les terminaisons nerveuses par l'inhibition du mécanisme de recapture.

La stimulation des récepteurs centraux noradrénergiques explique les effets centraux des amphétamines (diminution de la fatigue, augmentation de la concentration et de la vigilance, de l'apprentissage) et les effets périphériques qui sont tachycardie, bronchodilatation, hypertension artérielle, relaxation des muscles lisses digestifs et uro-génitaux.



- *Sérotonine*

Figure 14 : Formule semi-développée de la sérotonine

(Source : La sérotonine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). <http://tpe-chocolat-2016.e-monsite.com/pages/stimulation-du-cerveau/la-serotonine.html>

La sérotonine est un neurotransmetteur inhibiteur de « l'apport alimentaire » au niveau hypothalamique.

La sérotonine libérée au niveau mésolimbique est à l'origine de psychoses et d'hallucinations (ecstasy).

Les amphétamines augmentent la concentration extracellulaire de sérotonine et peuvent ainsi avoir soit des effets anorexigènes soit des effets psychédéliques.

1.2.3 Pharmacocinétique

D'un point de vue de pharmacocinétique, les stimulants de type amphétamine (méthamphétamine, ecstasy, méthylphénidate) sont plutôt homogènes.

Les amphétamines et les composés apparentés sont des bases faibles avec un poids moléculaire relativement léger. Ces deux caractéristiques leur permettent une diffusion facile et rapide à travers les membranes cellulaires et les couches lipidiques.

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

Les amphétamines sont rapidement absorbées puis distribuées dans tous les tissus de l'organisme (poumons, reins, cerveau, liquide céphalo-rachidien). Leur biodisponibilité orale est bonne, avec un volume de distribution élevé (4 L/kg) et une faible liaison aux protéines plasmatiques (moins de 20 %).

Le métabolisme principal des amphétamines est la voie des cytochromes P450. La principale voie de métabolisation de l'amphétamine est l'oxydation et la désamination par le cytochrome P450.

L'amphétamine est oxydée par le CYP 2D6 en position 4 du noyau benzène pour former la 4-hydroxy-amphétamine ou sur la chaîne latérale des carbonés- α ou β pour former l'alpha-hydroxy-amphétamine. Celui-ci subit une désamination

pour former de la phénylacétone. Celle-ci forme de l'acide benzoïque ainsi que de l'acide hippurique excrété par la suite.

L'élimination se fait essentiellement dans les urines, 30 % sous forme inchangée. Toutefois, ce pourcentage varie selon le pH urinaire.

Un pH urinaire alcalin donne lieu à une ionisation moindre et à une diminution de l'élimination par voie rénale alors qu'un pH acide entraîne une élimination rénale accrue, d'où les interactions médicamenteuses avec les actifs alcalinisants ou acidifiants.

Leur temps de demi-vie est compris entre 6 à 16 heures selon le pH urinaire.

Certains médicaments, comme la sélégiline utilisée dans la maladie de Parkinson, ont comme métabolites la méthamphétamine et l'amphétamine, et seront ainsi étudiés dans ce travail.

Nous dressons dans le paragraphe suivant une liste des médicaments désignés comme des amphétamines de par leur structure chimique. Nous limitons notre travail aux molécules citées.

1.3 Liste et classification des amphétamines et dérivées (14)

(15) (16) (17) (18)

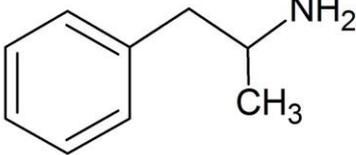
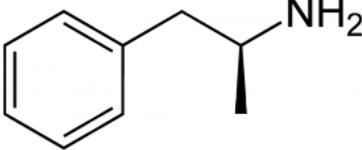
À l'heure actuelle, peu de molécules de type amphétaminiques sont disponibles sur le marché français.

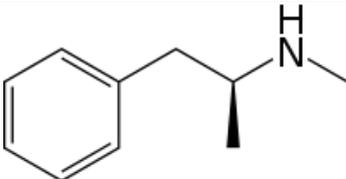
Nous allons classer les amphétamines selon deux catégories :

- Les « **amphétamines vraies** » : D/L amphétamine, méthamphétamine
- Les « **dérivés amphétaminiques** » ou **amphétamine-like** : méthylphénidate, sélégiline, bupropion, pseudoéphédrine, anorexigènes amphétaminiques, fénétylline, entactogènes amphétaminiques.

1.3.1 Les Amphétamines vraies

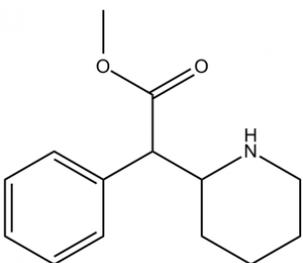
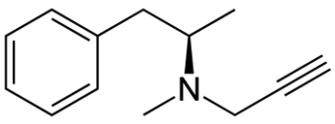
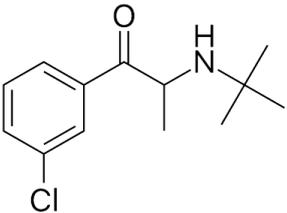
Tableau 1 : Liste des amphétamines vraies étudiées (14)

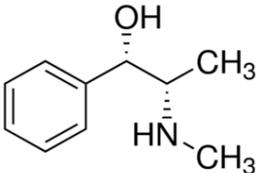
Amphétamine psychostimulante	Structure
Amphétamine + phénobarbital ORTENAL®	
Dextroamphétamine DEXEDRINE®, MAXITON®	

Méthamphétamine DESOXYN®	
Sels mixtes d'amphétamines ADDERALL®	75% dextroamphétamine + 25% lévoamphétamine

1.3.2 Dérivés amphotaminiques : utilisation médicale
avec AMM en France

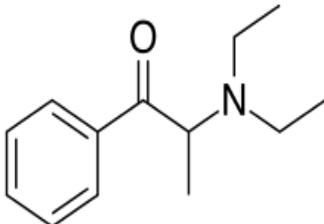
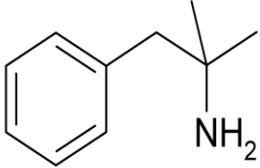
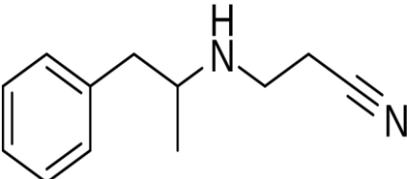
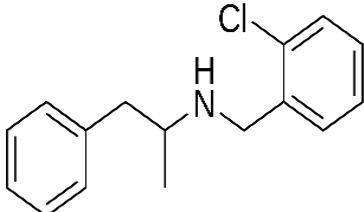
Tableau 2 : Liste des dérivés amphotaminiques étudiés (15)

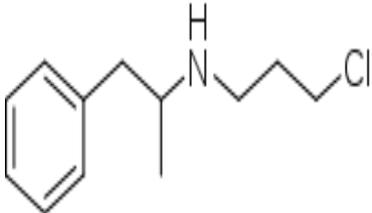
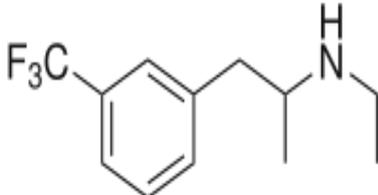
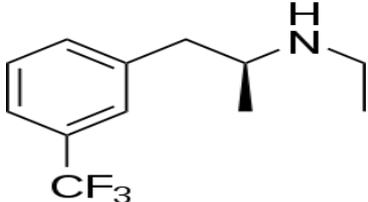
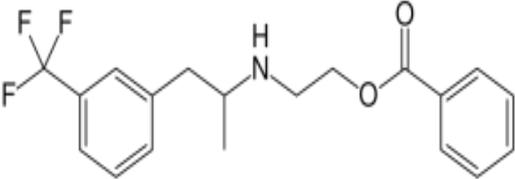
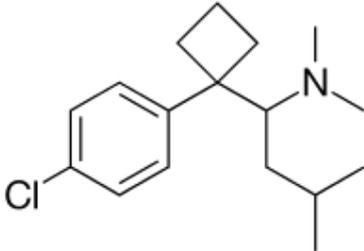
Méthylphénidate (RITALINE®, QUASYM®, CONCERTA®, MEDIKINET®)		<i>-Traitement du trouble déficientaire de l'attention avec hyperactivité.</i> <i>-Traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexies.</i>
Sélégiline (DEPRENYL®, OTRASEL®)		<i>Traitement de la maladie de Parkinson</i>
Bupropion (ZYBAN®)		<i>Aide au sevrage tabagique</i>

<p>Pseudoéphédrine (DOLIRHUME®, ACTIFED®)</p>		<p><i>Traitement symptomatique de la congestion nasale, associée à une rhinosinusite</i></p>
--	---	--

1.3.3 Les amphétamines anorexigènes retirées du marché français

Tableau 3 : Liste des anorexigènes amphétaminiques étudiés (18)

Anorexigène amphétaminique	Structure
<p>Amfépramone ou Diethylpropion PREFAMONE® ANOREX® TENUATE DOSPAN®</p>	
<p>Phentermine LINYL®</p>	
<p>Fenproporex</p>	
<p>Clobenzorex DININTEL®</p>	

<p>Mefenorex INCITAL®</p>	
<p>Fenfluramine PONDERAL®</p>	
<p>Dexfenfluramine ISOMERIDE®, REDUX®</p>	
<p>Benfluorex MEDIATOR®</p>	
<p>Sibutramine SIBUTRAL®</p>	

1.4 Effets cliniques des amphétamines (19)

1.4.1 Au niveau central

Les amphétamines sont de puissants psychostimulants provoquant une augmentation de l'éveil, de la vigilance, de la confiance en soi, de l'énergie et en même temps, une diminution de la fatigue et de l'appétit.

L'administration d'amphétamines ou de leurs dérivés provoque une amélioration des performances psychiques et physiques, de l'apprentissage et un renforcement de la mémoire.

1.4.2 Au niveau périphérique

Les effets des amphétamines au niveau périphérique sont liés à la stimulation sympathomimétique indirecte (effets α et β adrénergiques). Cliniquement, on a donc une augmentation de la pression artérielle (α vasculaires), une tachycardie (β_1 agoniste), une stimulation respiratoire avec bronchodilatation (β_2 agoniste), une mydriase, des tremblements, des sueurs, une augmentation du péristaltisme intestinal et une sécheresse des muqueuses.

1.5 Toxicologie (20)

1.5.1 Toxicologie aiguë

La "toxicité aiguë" concerne l'ensemble des signes pathologiques qui suivent une exposition à une forte dose ou à une concentration élevée. La nature et l'intensité de l'intoxication dépendent de la quantité de produit absorbée et de la sensibilité de chaque individu. Les intoxications aiguës sont responsables d'effets brefs et réversibles. Dans les cas les plus graves, elles peuvent se compliquer et avoir des séquelles irréversibles sur certains organes.

Les manifestations cliniques des intoxications aux amphétamines sont principalement la conséquence de l'augmentation de la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique.

Les manifestations cliniques surviennent dans les 30 à 120 minutes après la prise orale d'amphétamines. Cette intoxication peut se prolonger selon la demi-vie de chaque substance amphétaminique.

Plusieurs organes peuvent être touchés par cette intoxication :

- Toxicité cardiovasculaire : des doses élevées d'amphétamines peuvent entraîner des accidents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral), une poussée hypertensive accompagnée d'arythmie cardiaque. Des hémorragies peuvent survenir, notamment cérébrales et souvent fatales.

- Toxicité neurologique : la personne se plaint de céphalées, de tremblements, d'agitation, de délire, avec hypersudation, hyperthermie sévère, myoclonies, voire apparition de crises d'épilepsie.
- Toxicité hépatique : une augmentation des enzymes hépatiques (transaminases, bilirubine) peut être observée lors d'une intoxication aiguë.
- Toxicité musculaire : des cas de rhabdomyolyse sont observés avec une possible insuffisance rénale causée par la toxicité rénale de la myoglobine.

1.5.2 Toxicité chronique

La toxicité chronique regroupe l'ensemble des effets liés à des expositions répétées à des doses ou concentrations plus faibles que celles entraînant des effets aigus.

L'usage répété d'amphétamines entraîne une déplétion des neuromédiateurs cérébraux et ainsi une perte rapide des effets recherchés. Cela a pour conséquence une envie rapide de consommation appelée « binge ».

Un phénomène de tolérance s'installe obligeant le consommateur à augmenter les doses pour maintenir les effets recherchés.

- Au niveau psychique : la déplétion en monoamines cérébrales entraîne des troubles de l'humeur avec une nervosité, de l'irritabilité, de l'anxiété, une asthénie voire une dépression. Des troubles psychotiques peuvent survenir cliniquement avec des hallucinations ou encore un sentiment de persécution.
- Au niveau physique : une anorexie peut survenir avec perte de poids.

1.5.3 Traitement de l'intoxication

Le traitement de l'intoxication se fait premièrement par une évacuation de la dose absorbée grâce à un lavage gastrique et du charbon activé.

Ensuite, comme nous l'avons vu précédemment, il va s'agir d'augmenter l'élimination par voie rénale en acidifiant les urines avec du chlorure d'ammonium par exemple.

Enfin, une prise en charge symptomatique peut être complétée pour traiter l'agitation et les convulsions (benzodiazépines, antipsychotiques), l'hyperthermie (hydratation/paracétamol), l'hypertension artérielle (prazosine, nifedipine).

2. Utilisation médicale des amphétamines

Nous allons nous intéresser aux indications médicales actuelles, limitées à quelques troubles et aux anciennes utilisations des amphétamines ou de leurs dérivés.

2.1 Indications médicales actuelles

2.1.1 Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

De nos jours, des enfants agités et incapables de soutenir leur attention se retrouvent très fréquemment en consultations pédopsychiatrique et pédiatrique. L'hyperactivité, les troubles de l'attention et l'impulsivité sont trois axes symptomatiques regroupés en un même trouble, dont l'existence est controversée : il s'agit du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

Dès le début du vingtième siècle, ce trouble mental a été notifié par des médecins européens comme Désiré-Magloire Bourneville en France, George Still en Angleterre et Jean Demoor en Allemagne. (21) Mais le tout premier à décrire l'hyperactivité est le Docteur Heinrich Hoffmann en réalisant une bande dessinée pour son fils en 1844. (22)

Trois périodes se dessinent dans l'évolution de la prise en compte de ce trouble mental :

- Pendant la période allant de 1900 à 1950, on évoque une instabilité

intellectuelle et une instabilité dans les actions. En Allemagne, l'instabilité infantile est qualifiée de « chorée » mentale introduisant la **notion d'étiologie neurobiologique**.

Les premières publications parleront de « brain damage syndrome » et de « brain damage dysfunction » (retard mental, traumatisme crânien). (23)

- La période allant de 1950 à 1980 est caractérisée par le classement des pathologies psychologiques selon des critères les définissant, aboutissant aux première et deuxième édition du DSM (diagnostic and statistical manual of mental disorders) aux Etats-Unis. « Le syndrome de l'enfant hyperactif » existe depuis 1968. (24) (25)

- De 1980 à nos jours, les scientifiques et les médecins renforcent et complètent leurs travaux sur les psychostimulants et les troubles de l'attention. C'est d'ailleurs, dans le DSM - troisième version- en 1980, que la terminologie actuelle de « Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité » est adoptée.

Depuis les années 90, de nombreux progrès ont été réalisés dans les domaines de la neuro-imagerie et de la génétique.

En 1994, la quatrième version du DSM définit trois sous-catégories : TDAH de type inattention, de type hyperactif impulsif et de type mixte incluant les trois critères. (26)

2.1.1.1 Etiopathogénie

Ce trouble concerne environ 3 à 10 % des enfants scolarisés dans le monde, majoritairement masculins (ratio de trois garçons pour une fille dans la population générale), et ces symptômes persistent dans plus de 60 % des cas à l'âge adulte.

Le TDAH est considéré comme le trouble psychique le plus fréquent chez l'enfant et reste un trouble du comportement non lié à une maladie neurologique sous-jacente.

D'origine multifactorielle, il apparaît précocement et est souvent associé à une comorbidité psychiatrique : des tics, un trouble anxieux ou un trouble anxieux avec humeur dépressive. (26)

➤ Facteurs de risques, facteurs aggravants

De nombreux facteurs environnementaux seraient potentiellement favorables à l'apparition du TDAH :

- Facteurs comportementaux prénatals : tabagisme, alcool, stress
- Facteurs physiologiques liés à la grossesse : naissance prématurée, complications obstétricales ou périnatales
- Sexe de l'enfant : ratio de 3 garçons pour 1 fille
- Facteurs environnementaux postnatals : maltraitance, exposition élevée à la télévision et aux jeux vidéo, intoxication au plomb, malnutrition, troubles

du sommeil, exposition aux organochlorés, aux phtalates, aux additifs alimentaires. (27)

Aucun facteur n'explique à lui seul le développement de TDAH chez un enfant : ces facteurs évoqués ne sont que des facteurs de risque et/ou aggravants. (28)

➤ Etiopathologie

L'étiologie exacte du TDAH à l'heure actuelle reste inconnue.

En revanche, parmi les nombreux facteurs étiologiques du TDAH, les facteurs neurobiologiques et génétiques sont les deux principaux.

Les hypothèses neurobiologiques actuelles sont celles d'une diminution de l'activité des systèmes dopaminergiques et noradrénergiques. Cette hypothèse a été émise après l'observation d'une amélioration de la symptomatologie du TDAH, avec l'utilisation d'amphétamines qui augmente la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique. (29)

→ *Hypothèse d'un déficit dopaminergique*

La dopamine est le neurotransmetteur-clé dans :

- la régulation de l'activité motrice par la voie mésolimbique
- la coordination des mouvements par la voie mésostriatale
- la régulation de l'éveil et de l'attention par la voie mésocorticale
- la mémoire de travail par la voie mésocorticale

Les troubles de l'attention seraient liés à une hypoactivation des circuits dopaminergiques au niveau du cortex, tandis que l'agitation et l'impulsivité s'expliqueraient par l'hyperactivité au niveau sous-cortical. (30)

La littérature propose plusieurs causes possibles pour tenter d'expliquer le déficit en dopamine au niveau du cortex :

- une augmentation du nombre de transporteurs de la dopamine DAT4 sur la membrane des neurones du cortex préfrontal,
- une absence d'activité des récepteurs dopaminergiques D4 par mutation,
- une diminution de l'activité de la DOPA-décarboxylase responsable de la transformation des précurseurs en dopamine. (31)

→ *Hypothèse noradrénergique*

La noradrénaline joue un rôle crucial dans la concentration, le traitement et la hiérarchisation de l'information, ainsi que la mémoire du travail.

Ce sont les neurones noradrénergiques du *locus coeruleus* qui assurent ce rôle-clé au niveau du cortex préfrontal.

Les patients atteints de TDAH présentent une diminution de l'activité globale du système noradrénergique. Comme pour le système dopaminergique, il semblerait qu'il y ait hypoactivité corticale engendrant le déficit de la mémoire et une hyperactivité sous-corticale provoquant l'excitabilité. (32)

→ *Hypothèse génétique*

Plusieurs gènes impliquant le système dopaminergique ont été identifiés, notamment les gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques D4 et D5 localisés au niveau du cortex préfrontal. Plusieurs études ont admis que les polymorphismes génétiques du récepteur D4 ont un lien avec l'hyperactivité.

Le gène du transporteur de la dopamine (dopamine transporter : DAT) a été également étudié et l'un des allèles du gène codant pour le DAT serait associé au TDAH. (33)

D'autres gènes ont été étudiés et peuvent montrer des polymorphismes aboutissant à des perturbations des systèmes dopaminergiques et noradrénergiques :

- le gène codant la COMT (catéchol-O-méthyltransférase)
- le gène codant pour la monoamine-oxydase
- le gène codant pour dopamine bêta-hydroxylase
- le gène du récepteur de la sérotonine 5-HT1B et 5-HT2A
- le gène du transporteur de la sérotonine (34)

Les sources d'anomalies génétiques semblent être nombreuses et multiples d'où un tableau clinique qui peut légèrement différer d'un patient à un autre en fonction des combinaisons d'anomalies génétiques.

Le risque d'avoir un enfant présentant des signes d'hyperactivité est cinq fois plus élevé chez un parent hyperactif que chez un parent sain. (35)

2.1.1.2 Diagnostic

Le TDAH est un trouble mental défini par deux nomenclatures de critères diagnostiques :

- les critères du DSM, quatrième édition (diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Association) et
- les critères de la CIM 10 (classification internationale des maladies, Organisation mondiale de la Santé).

Etant donné qu'il n'existe aucune mesure biologique, d'imagerie ou de neuropsychologie objective, le diagnostic du TDAH se fait uniquement par l'identification des facteurs comportementaux et l'entretien clinique. Il existe plusieurs échelles comme les échelles de Conners, l'échelle SNAP IV, l'échelle ADHD ou encore l'échelle de Weiss. L'échelle de Conners est la plus couramment utilisée.

Questionnaire de Conners pour les enseignants CTRS-R:S

(Conners Teachers Rating Scale-Revised : Short)

Nom de l'enfant _____ Sexe : M F | Date du test : _____
année mois jour

École : _____ Classe : _____ | Date de naissance : _____

Nom de l'enseignante : _____ | Âge : _____
_____ ans _____ mois

Voici une liste de problèmes courants que les élèves peuvent présenter à l'école. Veuillez coter chaque item selon le comportement de l'élève durant le dernier mois. Pour chaque énoncé, demandez-vous « À quel point était-ce un problème durant le dernier mois ? », puis encerclez la réponse la plus adéquate. Si le problème ne s'est pas présenté ou très rarement, encerclez 0; s'il s'est très souvent ou souvent présenté, encerclez 3. Encerclez 1 ou 2 dans les cas intermédiaires. **VEUILLEZ RÉPONDRE À TOUS LES ÉNONCÉS.** Merci.

	PAS VRAI DU TOUT (jamais, rarement)	UN PEU VRAI (à l'occasion)	ASSEZ VRAI (souvent)	TRÈS VRAI (très souvent)
1. Inattentif, facilement distrait	0	1	2	3
2. Provoquant	0	1	2	3
3. N'arrête pas de bouger, gigote, se tortille	0	1	2	3
4. Oublie ce qu'il/elle a déjà appris	0	1	2	3
5. Dérange les autres enfants	0	1	2	3
6. S'oppose activement ou refuse de se conformer aux demandes de l'adulte	0	1	2	3
7. Toujours en mouvement, agit comme s'il était propulsé par un moteur	0	1	2	3
8. Faible en orthographe	0	1	2	3
9. Incapable de rester immobile	0	1	2	3
10. Rancunier ou vindicatif	0	1	2	3
11. Quitte son siège dans la classe ou dans d'autres situations où il devrait rester assis	0	1	2	3
12. Gigote des mains et des pieds ou se tortille sur son siège	0	1	2	3
13. Ne lit pas aussi bien que la moyenne des enfants de sa classe	0	1	2	3
14. Courte capacité d'attention	0	1	2	3
15. Réplique, s'obstine avec les adultes	0	1	2	3
16. Porte attention seulement à ce qui l'intéresse vraiment	0	1	2	3
17. A de la difficulté à attendre son tour	0	1	2	3
18. Manque d'intérêt pour le travail scolaire	0	1	2	3
19. Distractivité ou durée d'attention problématique	0	1	2	3
20. Crises de colère, comportement explosif, imprévisible	0	1	2	3
21. Court partout ou grimpe de façon excessive dans des situations où cela n'est pas approprié	0	1	2	3
22. Faible en arithmétique	0	1	2	3
23. Interrompt autrui ou s'impose (i.e. fait irruption dans la conversation ou les jeux d'autrui)	0	1	2	3
24. A de la difficulté à jouer ou à s'embarquer dans un loisir calmement	0	1	2	3
25. N'arrive pas à terminer ce qu'il a commencé	0	1	2	3
26. Ne suit pas les consignes jusqu'au bout et n'arrive pas à terminer ses devoirs (cela n'est pas dû à un comportement oppositionnel ni à une incapacité de comprendre les consignes)	0	1	2	3
27. Excitable, impulsif	0	1	2	3
28. Agité, toujours en mouvement	0	1	2	3

Figure 15 : Questionnaire de Conners

(Source : conners enseignant. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). <https://www.fichier-pdf.fr/2013/10/25/conners-enseignant-version2-courte>)

Selon la cinquième édition du DSM, le TDAH est diagnostiqué lorsque l'enfant est qualifié d'inattentif avec un minimum de six symptômes persistant pendant

au moins six mois et/ou d'hyperactif-impulsif avec également un minimum de six symptômes persistant pendant au moins six mois. Ces attitudes ou traits de caractère doivent apparaître avant l'âge de 6 ans et avoir des conséquences négatives sur les activités scolaires, sociales et familiales. Certains de ces symptômes doivent être présents dans deux types d'environnements au minimum (école, maison, jardin d'enfants, autres activités périscolaires).

La Haute Autorité de Santé en France a développé manuels, protocoles, argumentaires scientifiques afin d'accompagner les professionnels dans la détection des signes caractéristiques. Les accompagnants scolaires par exemple sont aujourd'hui sensibilisés à ces troubles mentaux et peuvent ainsi jouer le rôle de sentinelle. (36)

2.1.1.3 Manifestations cliniques

La triade clinique fondamentale du TDAH est le déficit d'attention, l'impulsivité et l'hyperactivité. Ces comportements se retrouvent dans l'environnement familial et scolaire de l'enfant.

- **Le déficit d'attention** se caractérise par une vigilance et une attention altérées en comparaison aux enfants de même sexe et de même âge.

Nous pouvons remarquer chez l'enfant des difficultés à terminer une activité, à s'organiser, à suivre des règles. Souvent, l'enfant hyperactif se laisse facilement distraire par des stimuli extérieurs. Ces enfants oublient

ce qui leur a été demandé et/ou oublie souvent leurs affaires par exemple.

- **L'impulsivité** se caractérise par une difficulté à attendre, un besoin d'agir et de réagir vite. L'enfant répond trop vite aux sollicitations, sans attendre l'ensemble des instructions.
- **L'hyperactivité** se traduit par une incapacité de l'enfant à contrôler ses comportements verbaux ou moteurs. Elle se caractérise par une activité motrice excessive ou inappropriée, une agitation et une incapacité de l'enfant à rester en place. C'est l'exemple typique de l'enfant qui se lève sans cesse en classe.

En plus de cette triade clinique, il n'est pas rare de retrouver chez les sujets souffrants de TDAH des symptômes non spécifiques associés, comme des changements d'humeurs, des difficultés relationnelles ou encore d'autres signes neurologiques (mauvaise coordination motrice par exemple). (37)

2.1.1.4 Prise en charge thérapeutique en France

La prise en charge des sujets atteints de TDAH peut être basée sur des moyens pharmacologiques, comportementaux et psychologiques.

Nous nous intéressons uniquement aux moyens pharmacologiques amphotaminiques.

En ce qui concerne les traitements médicamenteux, l'un des plus employés consiste en deux substances amphétaminiques : **le méthylphénidate** (Ritaline® et autres spécialités), **la dexamphétamine** (Dexédrine®) et la **métamphétamine** (Desoxyn®). Cette dernière n'est pas disponible en France.

À court terme, il semblerait que le méthylphénidate améliore le comportement de l'enfant à l'école (plus que les performances scolaires), ainsi que les relations avec les autres.

À long terme, aucune conclusion n'est encore avancée du fait du peu de recul que nous avons quant à l'utilisation de ces molécules dans le traitement de la TDAH.

Depuis la publication du pédopsychiatre américain Charles Bradley en 1937 approuvant l'amélioration du comportement des enfants traités par la Bensedrine®, les travaux sur les psychostimulants se sont multipliés. Ce n'est que pendant les années soixante que le méthylphénidate est apparu comme une molécule efficace dans le traitement du TDAH.

Les psychostimulants comme le méthylphénidate et la dextroamphétamine sont les médicaments les plus couramment utilisés et approuvés par les autorités de santé européennes comme Américaines pour le traitement du TDAH. Les substances amphétaminiques les plus étudiées sont le méthylphénidate (Ritaline® et autres spécialités), la dextroamphétamine (Dexédrine®) et l'Adderall® (mélange entre 75 % de dextroamphétamine et 25 % de lévoamphétamine).

Ces médicaments ont un effet paradoxal sur les individus atteints de TDAH. Contrairement à leurs effets pharmacologiques, ces amphétamines vont calmer et améliorer à la fois l'enfant sur le plan cognitif (inattention et impulsivité) comme sur le plan non cognitif (hyperactivité).

➤ Le méthylphénidate

En 1944, le chimiste italien Leandro Panizzon, synthétise le méthylphénidate pour la première fois dans les laboratoires Ciba® en Suisse. Avec sa femme Marguerite, ils testent la molécule sur eux et découvrent son effet stimulant. Le chimiste nomme la substance découverte Ritaline® en référence au surnom de sa femme, « Rita ». (38)

Dès 1954, le méthylphénidate est commercialisé en Allemagne et en Suisse pour traiter la fatigue chronique, mais aussi la dépression et la narcolepsie. En France, le méthylphénidate est disponible depuis juillet 1995 avec l'obtention d'AMM pour la Ritaline® 10 mg à libération immédiate.

Depuis, plusieurs autres dosages et formes à libération prolongée ont été développés par le laboratoire Novartis® détenteur de l'AMM de la Ritaline®.

D'autres laboratoires commercialisent le méthylphénidate :

- Les laboratoires Janssen-Cilag® avec Concerta®
- Les laboratoires Shire® avec Quasym®
- Les laboratoires HAC Pharma® avec Medikinet®, gamme de spécialités commercialisées en mai 2015 (39)

Aujourd'hui, le méthylphénidate a pour indication principale les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité ainsi que la narcolepsie uniquement pour les spécialités Ritaline® et Ritaline LP®.

Classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) du méthylphénidate : **N06BA04**

➤ *Spécialités à base de méthylphénidate disponibles en France :*

Tableau 4 : spécialités à base de méthylphénidate disponibles en France (40) (41)

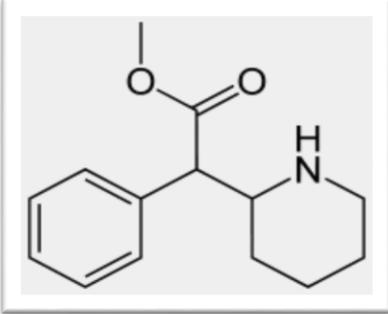
LI : libération immédiate - LP : libération prolongée - LM : libération modifiée

Spécialités formes et dosages	Date d'AMM procédure d'enregistrement	Date de l'avis de Commission de Transparence	Indication	Proportion de méthylphénidate LI/LP	Durée d'action
RITALINE® LI 10mg	31/07/1995 Nationale	SMR important ASMR II (22/11/1995)	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans, sans limites supérieures d'âge	100% LI	3-4 heures
RITALINE LP® LP 10mg, LP 20mg, LP 30mg, LP 40mg	5/05/2003 Nationale	SMR important ASMR IV (14/01/2004)	Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et chez l'enfant	50% LI 50% LP	env. 8 heures

			de plus de 6 ans		
CONCERTA ® LP 18 mg LP 36 mg LP 54 mg <i>comprimé</i>	28/03/2003 Reconnaissance mutuelle	SMR important ASMR IV (29/10/2003)	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent	22% LI 78% LP	env. 12 heures
QUASYM® LP LP 10 mg LP 20 mg LP 30 mg <i>gélule</i>	27/12/2006 Reconnaissance mutuelle	SMR important ASMR V (10/03/2010)	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans, lorsque les seules mesures correctives se sont avérées insuffisantes	30% LI 70% LP	env. 8 heures
MEDIKINET ® LI 5 mg LI 10 mg LI 20 mg <i>comprimé</i>	18/07/2011 Reconnaissance mutuelle	SMR important ASMR V (03/10/2012)	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.	100% LI	3-4 heures
MEDIKINET ® LP 5mg LP 10mg LP 20mg LP 30mg LP 40mg <i>gélule</i>	18/07/2011 Reconnaissance mutuelle	SMR important ASMR V (03/10/2012)		50% LI 50% LP	8 heures

➤ *Caractéristiques physico-chimiques*

Tableau 5 : Structure et caractéristiques physico-chimiques du méthylphénidate

Structure	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><u>Nom IUPAC</u> : (R, S) -phényl ((R, S) -pipéridin-2-yl) acétate de méthyle</p> <p><u>Formule brute</u> : C₁₄H₁₉NO₂</p> <p><u>Masse molaire</u> : 233,306 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Méthylphénidate. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9thylph%C3%A9nidate>)

La structure de base du méthylphénidate est celle des sympathomimétiques : la phényléthylamine. Un noyau pipéridine est ajouté à ce noyau de base.

Le méthylphénidate possède deux centres chiraux donc quatre énantiomères (RR, SS, RS, SR). Le méthylphénidate existe sous la forme d'isomères érythro et thréo, mais seul l'isomère thréo possède des effets stimulants moteurs. (42)

➤ *Pharmacologie (42)*

Le méthylphénidate (MPH) est un psychostimulant du système nerveux central,

dérivé amphétaminique, qui augmente la concentration des monoamines (dopamine, noradrénaline) dans l'espace synaptique. Le MPH agit à trois niveaux :

- blocage des transporteurs présynaptiques assurant la recapture de dopamine (DAT) et de noradrénaline (NET).

- augmentation de la libération de neurotransmetteurs en particulier dans le cortex préfrontal dorsolatéral, ce qui améliore l'attention, la concentration et le maintien de l'éveil. Le taux de dopamine est augmenté dans les noyaux gris centraux, ce qui peut expliquer l'amélioration du traitement dans l'hyperactivité.

- inhibition de la monoamine-oxydase.

➤ *Pharmacocinétique* (43)

Après administration orale, le méthylphénidate est presque complètement absorbé. Les aliments favorisent son absorption.

L'absorption de méthylphénidate, sous la forme chlorhydrate, est rapide, importante (aux alentours de 80 %) et se fait au niveau digestif.

Sa biodisponibilité est faible (30 % environ) en raison de l'important impact du premier passage hépatique.

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) se situent entre 1 et 3 heures (T_{max}) avec une demi-vie plasmatique ($T_{1/2}$) de 1,5 à 2,5 heures d'où une prescription de 2 à 3 prises / jour.

Le méthylphénidate est faiblement lié aux protéines plasmatiques (10 % à 33 %) avec un volume de distribution de 13 L/kg.

Les concentrations retrouvées les plus importantes sont au niveau cérébral, rénal et pulmonaire.

La biotransformation du MPH est rapide et complète. Elle consiste principalement en une désestérification.

Le métabolite urinaire principal est l'acide ritalinique. Le méthylphénidate est excrété en petite quantité sous forme inchangée dans l'urine (< 1 %).

L'élimination est majoritairement rénale puisque 78 à 97 % de la dose est excrétée dans l'urine, et 1 à 3 % dans les fèces, sous forme de métabolites. (43)

➤ *Législation et règles de dispensation*

Le méthylphénidate a le statut de stupéfiant ; il est donc soumis aux règles de délivrance fixées par *l'arrêté du 31 mars 1999*.

En effet, le MPH fait l'objet de mésusage et de détournements (effet stimulant chez les étudiants, effet anorexigène ou encore antidépresseur).

La prescription maximale est de 28 jours. La prescription initiale, renouvelée chaque année, doit être réalisée par un spécialiste hospitalier (neurologue, psychiatre, pédiatre). Les renouvellements mensuels peuvent être assurés par le médecin généraliste durant l'année.

Le pharmacien ne délivre le méthylphénidate que sur présentation de

l'ordonnance de renouvellement accompagnée de la prescription initiale hospitalière de moins d'un an.

Tableau 6 : les règles de délivrance des stupéfiants

Rappel sur les règles de délivrance des stupéfiants :

- la prescription des médicaments est limitée à 28 jours et doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée
- la posologie, la durée du traitement et les quantités prescrites doivent être indiquées en toutes lettres.
- la délivrance de la quantité totale a lieu si l'ordonnance est présentée dans les 3 jours suivant la date de son établissement. Au-delà de ce délai, il sera délivré uniquement la quantité pour la durée de traitement restant.
- le renouvellement de la même prescription est strictement interdit
- le pharmacien doit archiver une copie de chaque ordonnance pendant 3 ans après la délivrance de l'ordonnance dite et doit apposer les mentions obligatoires. (44)

➤ *Posologie (45)*

Il est recommandé de débiter avec une dose la plus faible possible et d'adapter progressivement la posologie en fonction du patient, l'efficacité du méthylphénidate ayant été démontrée dès 0,3 mg/kg/jour. La posologie initiale conseillée est de 5 à 10 mg en une ou deux prises quotidiennes (matin et midi).

L'administration du traitement se fait de façon progressive jusqu'à atteindre une posologie comprise entre 0,5 et 1,5 mg/kg par jour avec une dose maximale de 60 mg/jour. L'administration peut se faire en trois prises par jour : matin, midi, une troisième prise à la sortie de l'école. Cette troisième prise aide certains enfants à réaliser plus efficacement leur travail scolaire du soir. Les prises vespérales sont à éviter pour ne pas gêner l'endormissement. En début de prise en charge, les patients seraient préférentiellement traités par les formes à libération immédiate pour privilégier ensuite les formes à libération prolongée si le traitement est bien toléré et se montre efficace.

➤ *Effets secondaires et contre-indications (45)*

Tableau 7 : Contre-indications absolues, relatives et précaution d'emploi

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives	Précaution d'emploi
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Hyperthyroïdie ◆ Cardiopathie ◆ Glaucome fermé ◆ Association avec un IMAO non sélectif ◆ Enfant de moins de 6 ans ◆ Allaitement, grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Psychose ◆ anxiété, tics, dépression 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Épilepsie ◆ Hypertension artérielle ◆ Troubles hématologiques ◆ Sport

De manière générale, le MPH est globalement bien supporté malgré la survenue de quelques effets secondaires chez 4 à 10 % des enfants traités. Les effets

secondaires du MPH sont dose-dépendants. Les effets indésirables les plus fréquents sont une irritabilité, une insomnie et une diminution de l'appétit en début de traitement (avec ou sans perte de poids).

Les autres effets indésirables sont plus rares : troubles digestifs, bouche sèche, céphalée, sensations vertigineuses, palpitations, dyskinésies aiguës, flou visuel, convulsions, hallucinations et dépression.

Enfin, certains auteurs avaient observé des ralentissements de la croissance lors de traitements prolongés et continus par le méthylphénidate. Certaines études ont montré une diminution de la vitesse de croissance sous méthylphénidate. Ces études ont été controversées. Aujourd'hui, les auteurs concluent que ce retard de croissance est très minime au long cours, et qu'il serait plus causé par la maladie que le traitement.

Enfin, en ce qui concerne la toxicomanie, un bon suivi médical lors de prescription de MPH n'augmenterait pas le risque de dépendance et d'abus.

➤ *Interactions médicamenteuses (45)*

D'ordre pharmacodynamique

- L'association de MPH avec les IMAO non-sélectifs (iproniazide) est contre-indiquée en raison de possible survenue de crise hypertensive et de tachycardie. Il est préconisé d'attendre 14 jours après l'arrêt de l'IMAO.
- Le MPH peut augmenter la tension artérielle. Il faut donc l'utiliser avec

prudence chez les patients traités par des antihypertenseurs et en association avec d'autres sympathomimétiques indirects (pseudoéphédrine, phényléphrine).

- L'alcool peut accentuer les effets indésirables du MPH.

D'ordre pharmacocinétique

Le MPH peut inhiber le métabolisme des anticoagulants (warfarine), d'anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne) et de certains antidépresseurs (tricycliques, ISRS).

➤ *Focus sur la spécialité Medikinet® (46)*

Selon la Commission de la Transparence, HAS, 03/10/2012.

Toute récente, la spécialité Medikinet® (LI) a été démontrée bioéquivalente à la Ritaline® au cours de deux études pharmacocinétiques.

L'efficacité de Medikinet® gélule à libération modifiée (LM) sur les symptômes du TDAH a été comparée à d'autres formulations de méthylphénidate :

- Medikinet® LM pendant une semaine de traitement a été comparable à Ritaline® LP sur les symptômes du TDAH,
- Medikinet® LM à dose journalière équivalente à Concerta® LP a été supérieur à Concerta® LP sur les symptômes du TDAH au cours des 3 premières heures de classe.

2.1.1.5 Prise en charge thérapeutique à l'international

D'autres molécules amphétaminiques sont utilisées dans le monde pour le traitement du TDAH mais ne sont pas disponibles en France.

Tableau 8 : Spécialités amphétaminiques uniquement disponibles à l'international dans le traitement du TDAH

Spécialité	Molécule
Adderall®	Sels mixtes d'amphétamines : 75 % dextroamphétamine + 25 % lévoamphétamine
Desoxyn®	Méthamphétamine
Dexedrine®	Dextroamphétamine
Vyvanse®	Lisdexamphétamine dimésylate

a) la Dextroamphétamine (47)

➤ *Spécialité :*

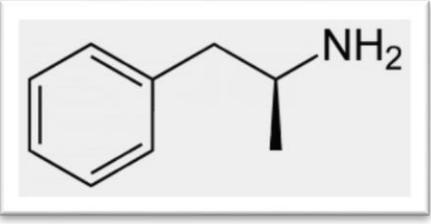
Tableau 9 : Spécialité, indications et AMM de la Dexedrine®

Spécialité	Indications AMM	Date obtention AMM
Dexedrine® 5, 10 et 15 mg	Traitement d'appoint dans les états suivants : Narcolepsie et Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité	ATU pour la forme 5 mg comprimé, laboratoire UCB

	(TDAH) chez l'enfant à partir de 6 ans	Pharma
--	--	--------

➤ *Caractéristiques physico-chimiques*

Tableau 10 : Structure et caractéristiques physico-chimiques de la Dextroamphétamine

Structure	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><u>Nom IUPAC</u> :</p> <p>(+)-(S)-1-phénylpropan-2-amine</p> <p><u>Formule brute</u> : C₉H₁₃N</p> <p><u>Masse molaire</u> : 135,206 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Dextroamphétamine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Dextroamph%C3%A9tamine>)

➤ *Pharmacologie*

Le sulfate de dexamphétamine (dextroamphétamine ou D-amphétamine) est un sympathomimétique agissant indirectement sur les récepteurs adrénergiques.

L'action stimulante se produit sur le système nerveux central.

L'isomère D est environ quatre fois plus puissant que l'isomère L sur la libération de dopamine. En revanche, la L-amphétamine est aussi puissante que la D-amphétamine sur la libération de noradrénaline.

La D-amphétamine est un faible inhibiteur de la recapture de la dopamine (K_i ~ 100 nM), un inhibiteur modéré de la recapture de la noradrénaline (K_i = 40-50

nM) et un très faible inhibiteur de la recapture de la sérotonine ($K_i = 1.4$ à 3.8 uM).

Les comparaisons des isomères de l'amphétamine révèlent que l'isomère D-amphétamine est 3 à 7 fois plus puissant que la L-amphétamine comme inhibiteur de la recapture de la dopamine, mais il est seulement 2 fois moins puissant contre la noradrénaline.

➤ *Pharmacocinétique*

Le CYP 2D6 est impliqué dans le métabolisme de l'amphétamine. Comme le CYP 2D6 est génétiquement polymorphe, des variations du métabolisme de l'amphétamine sont possibles au sein de la population.

➤ *Posologie*

On doit commencer le traitement à la dose la plus faible possible. La dose doit ensuite être ajustée lentement jusqu'à ce que l'on établisse la plus faible dose efficace en fonction du patient, puisque la réponse à Dexedrine® varie beaucoup d'un patient à l'autre (polymorphisme du cytochrome).

La posologie peut varier de 2,5 mg à 40 mg par jour : chez les enfants de 6 ans ou plus, commencer par administrer 5 mg une ou deux fois par jour puis, s'il y a lieu, augmenter la dose quotidienne par paliers de 5 mg à intervalles hebdomadaires jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Si des réactions indésirables gênantes se manifestent (telles que l'insomnie ou l'anorexie), la dose doit être réduite.

b) Sels mixtes d'amphétamines (48)

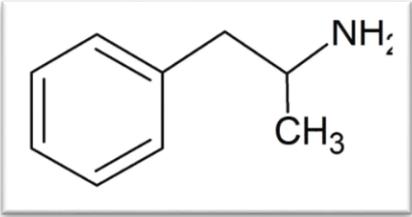
➤ *Spécialité :*

Tableau 11 : Spécialité, indications et AMM de l'Adderall®

Spécialité	Indications AMM	Date AMM
Adderall® LP 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mg	Traitement du TDAH et de la narcolepsie	Non disponible en France

➤ *Caractéristiques physico-chimiques*

Tableau 12 : Structure et caractéristiques physico-chimiques de l'Adderall®

Structure	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><u>Sels mixtes d'amphétamines</u> : 75 % dextroamphétamine + 25 % lévoamphétamine</p> <p><u>Formule chimique</u> : C₉H₁₃N</p> <p><u>Masse moléculaire</u> : 135,21 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Adderall. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

<https://en.wikipedia.org/wiki/Adderall>)

➤ *Posologie*

Adderall® LP est une gélule à posologie uni-quotidienne destinée au traitement du TDAH et composée de granules à libération immédiate et à libération retardée. Il est possible de prendre les gélules telles quelles le matin ou de les ouvrir et de saupoudrer tout leur contenu sur de la compote de pommes. Les amphétamines ne sont pas recommandées chez les enfants de moins de 6 ans. La dose de départ habituelle est de 10mg par jour. La dose quotidienne peut être majorée par tranches de 5 à 10mg, à intervalles hebdomadaires, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance, jusqu'à la dose maximale recommandée de 30mg par jour.

c) Méthamphétamine (49)

➤ *Spécialité*

Tableau 13 : Spécialité, indications et AMM du Desoxyn®

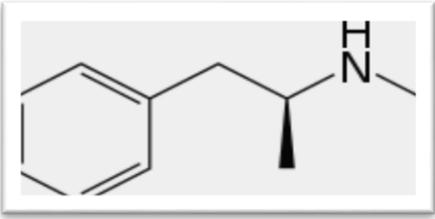
Spécialités	Indications AMM	Date AMM
Desoxyn® 5 mg	Traitement du TDAH Traitement de l'obésité	Non disponible en France

Contrairement au méthylphénidate, Desoxyn® ne possède pas de forme à libération prolongée.

Desoxyn® doit être prise deux fois par jour. La posologie initiale est de 5 mg et peut être augmentée par pallier. La dose usuelle est de 20 à 25 mg par jour.

➤ *Caractéristiques physico-chimiques*

Tableau 14 : Structure et caractéristiques physico-chimiques du Desoxyn®

Structure	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><u>Nom IUPAC</u> :</p> <p>(S) (+) -N-méthyl-1-phényl-propane-2-amine</p> <p><u>Formule brute</u> : C₁₀H₁₅N</p> <p><u>Masse molaire</u> : 149,233 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Méthamphétamine. [En ligne]. (Consulté le 12 novembre 2016).
<https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9thamph%C3%A9tamine>)

➤ *Pharmacologie*

La méthamphétamine est un stimulant du système nerveux central par son action agoniste indirecte sympathomimétique. Elle agit sur la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine en les déplaçant de leurs vésicules de stockage et en inhibant leur recapture présynaptique. La méthamphétamine entraîne la libération de ces trois neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Il existe deux isomères de la méthamphétamine : la forme dextrogyre « D-méthamphétamine » et la forme lévogyre « L-méthamphétamine ».

La D-méthamphétamine est un puissant psychostimulant central cinq fois plus puissant que la L-méthamphétamine. Ainsi, la forme lévogyre n'est pas utilisée dans le TDAH mais utilisée en tant que décongestionnant nasal.

➤ *Pharmacocinétique*

La méthylation ajoutée à la molécule d'amphétamine augmente la lipophilie de la méthamphétamine. Cette lipophilie lui permet de passer la BHE et de diffuser au niveau cérébral plus rapidement et plus efficacement que l'amphétamine. Les effets cliniques centraux sont ainsi renforcés.

La méthamphétamine est rapidement absorbée après administration par voie orale. Le pic plasmatique est atteint en 3,6 heures. La biodisponibilité, par voie orale, est de 67 %.

La méthamphétamine est métabolisée par le foie par le CyP P450 pour former deux métabolites : l'amphétamine et le 4-hydroxyméthamphétamine.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 6 heures et 15 heures.

➤ *Effets indésirables et contre-indications*

Tableau 15 : Contre-indications et effets indésirables de la méthamphétamine

Contre-indications	Effets indésirables
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Hyperthyroïdie ◆ Cardiopathie, hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Système cardiovasculaire : accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle, infarctus du myocarde, tachycardie

<p style="text-align: center;">artérielle</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Glaucome fermé ◆ Association avec un IMAO non sélectif, artériosclérose ◆ Allaitement, grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Système nerveux : agressivité, céphalées, crises épileptiques, dépression, euphorie, insomnie, irritabilité, logorrhée, épisodes psychotiques et maniaques ◆ Appareil digestif : anorexie, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, anorexie et perte de poids, ◆ Appareil génito-urinaire : impuissance
--	---

Le TDAH est une pathologie rencontrée fréquemment de nos jours du fait de sa récente découverte et de la sous-évaluation des diagnostics il y a 20 ans.

En France, l'usage de la Ritaline® et des autres dérivés amphétaminiques pour traiter le TDAH reste encore "limité" versus d'autres pays comme les Etats-Unis, le Canada ou d'autres pays européens, selon l'ANSM. Mais les données concernant les ventes et les remboursements de spécialités contenant du méthylphénidate mettent en évidence une augmentation constante, en particulier depuis 2004, d'après l'état des lieux de l'ANSM réalisé en 2013.

La majorité des patients est âgée de 6 à 12 ans. Cependant le pourcentage de patients dans cette tranche d'âge a diminué depuis 2005. A l'opposé, les patients âgés de 12 à 18 ans sont en progression. De même, on note une tendance à

l'augmentation de l'âge de début de traitement. Les patients de sexe masculin restent largement majoritaires puisqu'ils représentent plus de 75 % de la population traitée.

Alors que la prescription initiale et les renouvellements annuels sont réglementairement réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (et centres du sommeil pour Ritaline® 10 mg), au moins 10 % des primo-prescripteurs sont des médecins généralistes exerçant en libéral. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rappellent régulièrement les conditions de prescription et de délivrance aux prescripteurs et aux pharmaciens.

2.1.2 Narcolepsie

2.1.2.1 Généralités et histoire

En 1862, le médecin Paul Caffé rapporte la première observation d'un patient atteint de ce qu'il nomme « maladie du sommeil ». En 1877, un neurologue Allemand Carl Westphal publie une observation concernant un patient présentant des attaques de sommeil ainsi que des symptômes moteurs. (50)

Mais le terme de narcolepsie (du grec narcosis : somnolence et lêptikos : saisir) (51) a été avancé pour la première fois en 1880, par un médecin Français, Jean-Baptiste Gélineau pour décrire une affection caractérisée par des épisodes d'accès de sommeil diurnes, irrésistibles et de courte durée. (52)

Ensuite, la narcolepsie tombe dans l'oubli jusque dans les années 20, où une épidémie d'encéphalite virale s'accompagnait de troubles de l'éveil et du sommeil. Le lien entre infection et narcolepsie a été suggéré.

En 1940, **la tétrade classique** comprenant la narcolepsie, la cataplexie, l'hypnagogie et les paralysies de sommeil sont définies grâce à des observations cliniques accompagnées d'enregistrements électroencéphalographiques.

À partir des années 30, les premiers traitements à base d'amphétamines sont mis en place.

- **Définition**

La narcolepsie est une maladie neurologique chronique touchant les mécanismes de régulation du sommeil. La prévalence de la narcolepsie-cataplexie se situe entre 0,026 et 0,035 % de la population, soit entre 15 000 et 20 000 patients en France. L'âge de début se situe en moyenne aux alentours de vingt ans, mais la maladie peut apparaître entre l'adolescence et cinquante ans. Le « sexe-ratio » est de 2 hommes pour 1 femme. (53)

Plusieurs facteurs peuvent déclencher la maladie comme une période de stress ou un traumatisme, une maladie, une perturbation des rythmes ou un décalage horaire.

2.1.2.2 Etiopathogénie

L'origine de la narcolepsie reste incertaine et multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques et neurologiques. Des facteurs environnementaux peuvent participer au déclenchement de la maladie et à son évolution : un certain pourcentage de patients a vu apparaître une narcolepsie à la suite d'un traumatisme crânien, une affection accompagnée de fièvre, une grossesse, un stress psychologique ou des modifications brutales du rythme veille-sommeil.

- Génétique

Le caractère héréditaire semble impliqué dans la narcolepsie puisque le risque d'apparition de la maladie est 60 à 200 fois plus élevé chez les membres de la famille d'un sujet atteint par rapport à la population générale. (54)

Le système HLA régissant l'immunité est maintenant clairement impliqué dans la narcolepsie. Si 100 % des narcoleptiques n'ont pas le même profil HLA, la très grande majorité présente les antigènes HLA DR2 et DQw1. (55)

- Neurobiologie et neurochimie : système hypocrétinergique

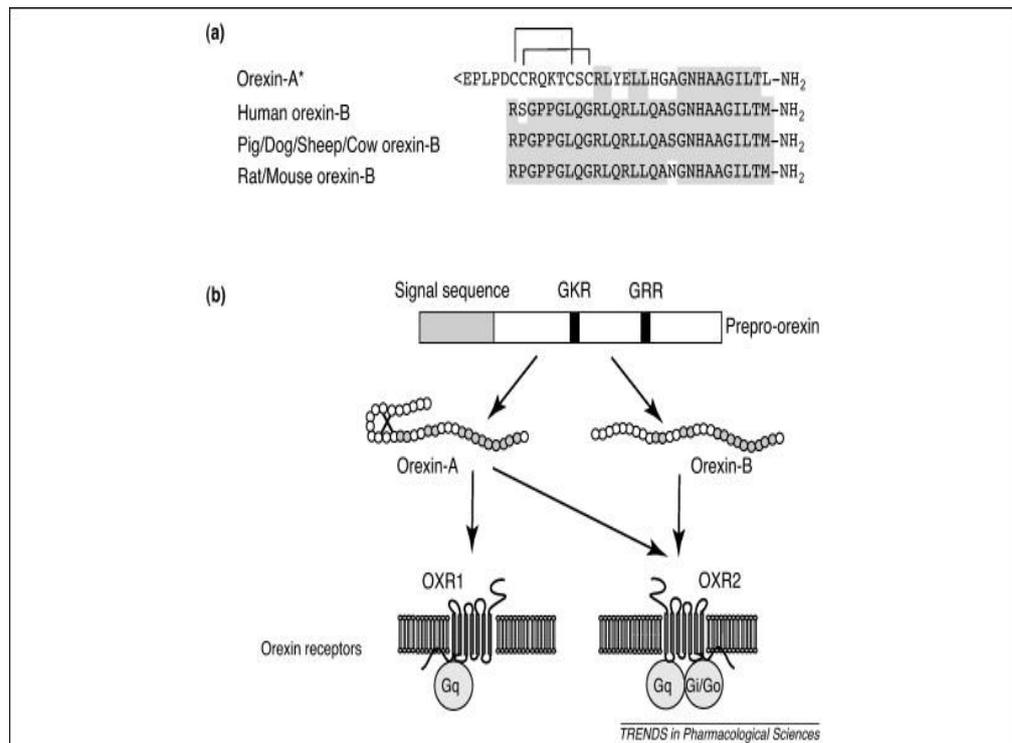


Figure 16 : les orexines A et B et leurs récepteurs

(Source : Sakurai T, Mieda M. Connectomics of orexin-producing neurons: interface of systems of emotion, energy homeostasis and arousal. Trends Pharmacol Sci. Août 2011 ;32(8) :451-62.)

La narcolepsie, maladie multifactorielle, semble aussi trouver une origine neurologique suite à la découverte de neuropeptides en 1998. (56)

Les hypocrétines sont des peptides situés dans l'hypothalamus et provenant d'un même précurseur la pré-pro orexine. Il existe deux orexines : l'orexine A (hypocrétine-1) et l'orexine B (hypocrétine-2) qui vont se fixer respectivement sur les récepteurs OXR1 et OXR2.

Les orexines ou hypocrétines sont des neurotransmetteurs polypeptidiques de 30 acides aminés synthétisés par une population de neurones hypothalamiques.

Les récepteurs des orexines sont des récepteurs couplés aux protéines G. (57)

Les neurones orexinergiques sont localisés dans l'hypothalamus dorso-latéral.

Ils stimulent l'état d'éveil. Ils constituent des neurotransmetteurs excitateurs.

L'activité neuronale des hypocrétines est plus importante la journée pour le maintien de l'éveil.

Les neurones à orexines se projettent sur plusieurs populations neuronales responsables du maintien de l'éveil comme les neurones histaminergiques de l'hypothalamus, les neurones à glutamate (thalamus), les neurones

noradrénergiques du *locus coeruleus* et les neurones sérotoninergiques (raphé antérieur).

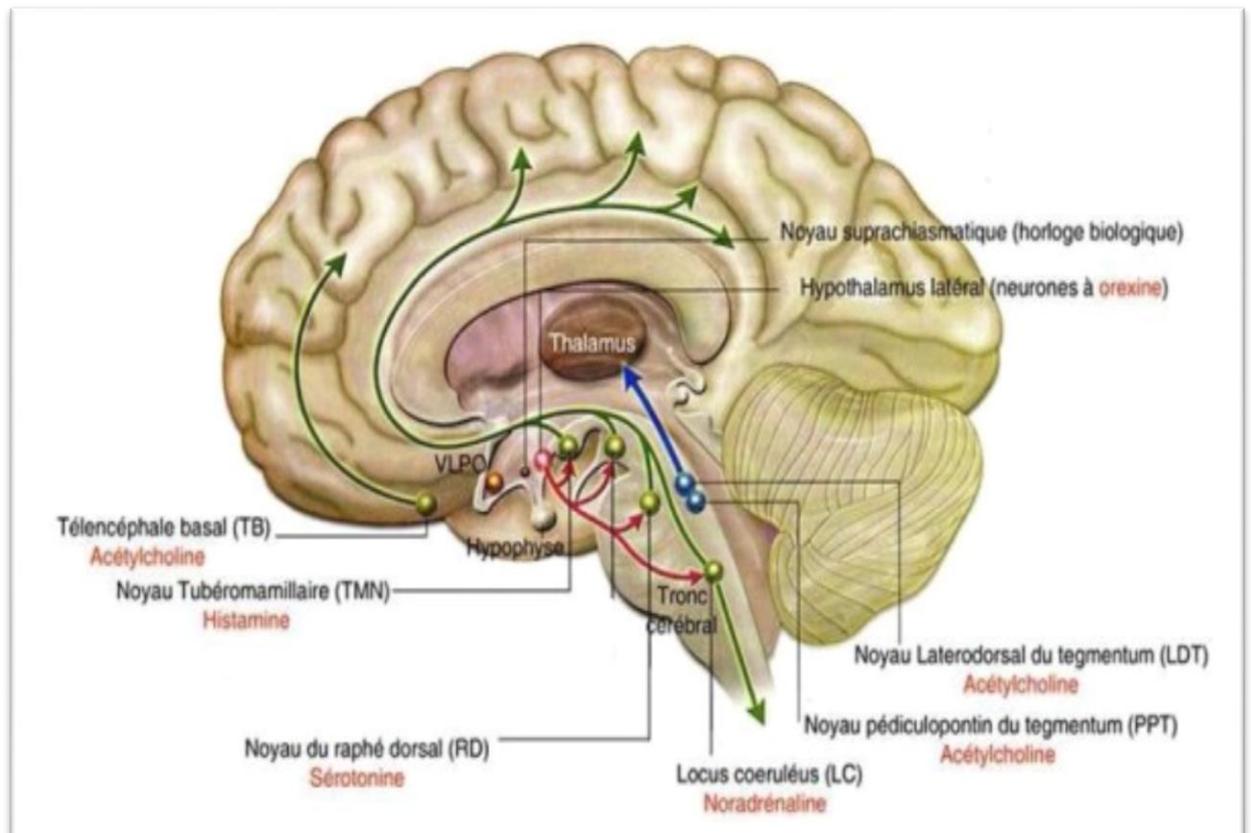


Figure 17 : Circuits neuronaux du maintien de l'éveil

(Source : *Les mécanismes du sommeil*. [En ligne]. (Consulté le 12 novembre 2016). <http://tpe-comment-ameliorer-la-qualite-du-sommeil1.e-monsite.com/pages/qu-est-ce-que-le-sommeil/les-mecanismes-du-sommeil.html>)

Des anomalies de ce système hypocretine pourraient expliquer en partie la narcolepsie. (58) (59)

2.1.2.3 Diagnostic

- *Clinique*

Le diagnostic est d'abord clinique et repose sur l'observation de somnolence diurne (quotidienne pendant au moins trois mois) et de cataplexie. La cataplexie est un signe très spécifique de la narcolepsie et sans ce symptôme, il n'est pas évident de poser le diagnostic. Les cataplexies sont parfois difficilement mises en évidence. Ainsi, d'autres examens complémentaires sont réalisés comme l'enregistrement du sommeil (polysomnographie) et le test itératif de latence d'endormissement (TILE). Il existe également deux symptômes accessoires : les hallucinations et les paralysies du sommeil.

Accompagnant cette tétrade symptomatique, on retrouve aussi un mauvais sommeil nocturne (éveils nocturnes, troubles du sommeil). (60)

- *Polysomnographie et test itératif de latence d'endormissement (TILE)*

Chez les patients atteints de narcolepsie, la polysomnographie et le TILE montrent une latence moyenne d'endormissement très basse de 3 à 4 minutes (latence normale= 15 à 20 minutes).

Ils montrent également des passages immédiats en sommeil paradoxal, c'est-à-dire moins de 15 minutes après l'endormissement. Lors du test

de polysomnographie et du test itératif de latence à l'endormissement, il est nécessaire d'avoir au moins deux endormissements en sommeil paradoxal pour établir un diagnostic de narcolepsie. Mais certains patients atteints de narcolepsie n'ont qu'un seul endormissement en sommeil paradoxal durant le test, voire aucun. Ce sont alors les autres caractéristiques du sommeil (ou la présence de cataplexies) qui vont permettre d'établir de façon formelle ce diagnostic. Par ailleurs, chez certains patients atteints de narcolepsie, la durée cumulée de sommeil paradoxal lors d'une phase de sommeil est beaucoup plus importante que chez la personne normale. (61)

- *Mesure de l'hypocrétine-1*

Cette mesure de l'hypocrétine-1 ou orexine A dans le liquide céphalorachidien est un test hautement spécifique (99%) et très sensible (87% à 89%) de la narcolepsie avec cataplexie. Un taux anormalement bas est un élément de diagnostic des narcoleptiques.

En revanche, les taux bas d'hypocrétine restent spécifiques mais peu sensibles chez les patients narcoleptiques sans cataplexie.

Les valeurs basses de l'hypocrétine-1 sont inférieures à 100ng/L et les valeurs normales sont supérieures à 200ng/L.

Mais ce test n'est pas systématique, il est réalisé uniquement dans des cas où le doute persiste sur le diagnostic. (62)

- Typage HLA

Ce typage HLA n'est jamais utilisé comme seul critère pour le diagnostic de la narcolepsie.

2.1.2.4 Manifestations cliniques (63)

La tétrade narcoleptique est caractérisée par la **somnolence diurne**, la **cataplexie**, l'**hypnagogie** et l'**hypnopompie**. D'autres symptômes peu spécifiques peuvent accompagner cette tétrade comme une insomnie.

- *Somnolence diurne excessive (100 % des cas)*

C'est en général la somnolence diurne excessive qui apparaît en premier (somnolence à l'école, au travail). C'est le motif principal de consultation. La somnolence diurne se caractérise par un accès brutal de sommeil incontrôlable allant de quelques minutes à plusieurs heures. Ces « attaques de sommeil » peuvent se produire à n'importe quel moment de la journée. Cette somnolence peut se répéter plusieurs fois dans la journée.

- *La cataplexie (présente dans 70 % des cas)*

La cataplexie est le signe pathognomonique de la maladie. Il s'agit d'une perte brutale du tonus musculaire sans perte de connaissance, déclenchée par l'émotion (rire, peur, stress). La cataplexie est soit complète, avec pour conséquences des chutes plus ou moins graves, soit partielle avec une aphasie ou le relâchement d'un groupement musculaire.

- *Autres symptômes*

Deux autres éléments de la tétrade narcoleptique concernent environ la moitié des patients : les hallucinations et les paralysies nocturnes.

Des hallucinations visuelles (couleurs, scènes revécues) ou auditives peuvent survenir soit au réveil (hypnopompiques) soit à l'endormissement (hypnagogiques).

Les paralysies de sommeil (25 %) peuvent se produire principalement lors du réveil et plus rarement à l'endormissement. Il s'agit d'une atonie musculaire, caractérisée par une impossibilité de bouger ou de parler. Cet état de paralysie dure généralement de quelques secondes à plusieurs minutes.

Des problèmes de sommeil (insomnie, réveils nocturnes) peuvent apparaître chez les personnes atteintes de narcolepsie.

2.1.2.5 Prise en charge thérapeutique

Le traitement de la narcolepsie est symptomatique et comportemental.

Le traitement comprend trois aspects :

- Traitement de la somnolence diurne excessive
- Traitement des cataplexies
- Traitement du mauvais sommeil

En plus des traitements médicamenteux, des mesures hygiéno-diététiques s'imposent (la réalisation régulière de sieste diurne, avoir des horaires de sommeil régulier le soir, pratiquer des techniques de relaxation, éviter les stimulants).

- *Somnolence diurne*

Historiquement, les deux molécules utilisées pour stimuler la vigilance ont été l'éphédrine et la caféine. Ensuite, les amphétamines (dextroamphétamine par exemple) ont été utilisées dès les années 30, jusqu'à la découverte d'une molécule non-amphétaminique en 1980 : le modafanil avec la spécialité MODIODAL®.

Le traitement pharmacologique actuel de la somnolence et des accès de sommeil repose sur deux familles de psychostimulants : **les amphétaminiques et les non-amphétaminiques.**

Le traitement de première intention en France (avec AMM) est un psychostimulant non-amphétaminique : le modafanil (MODIODAL®) avec des doses de 200mg à 400 mg. L'effet du médicament s'épuise généralement dans le temps. (64)

En cas d'échec, le traitement de deuxième intention (avec AMM) de la somnolence diurne excessive est l'utilisation de psychostimulant amphétaminique : **le méthylphénidate** (RITALINE® avec AMM, QUASYM® et CONCERTA® sans AMM). La posologie usuelle est de 10mg à 60mg. Le MPH peut être utilisé à partir de 6 ans. (65)

En troisième intention, dans certains cas, les amphétamines comme la dextroamphétamine (10 mg à 60 mg) ou la méthamphétamine (20 mg à 40 mg) peuvent être utilisées.

Dexédrine® ou Dexamine® (deux spécialités de laboratoires différents) sont le même principe actif : du sulfate de dextroamphétamine à 5 mg. En cas d'inefficacité de la Ritaline® ou du Modiodal®, cet actif peut être utilisé chez les patients atteints de narcolepsie ou d'hypersomnie. (66)

Les molécules amphétaminiques sont très efficaces contre la somnolence dans la narcolepsie, mais cette efficacité doit être réévaluée de façon régulière (balance bénéfice-risque).

- *Cataplexie*

Les traitements de première intention (sans AMM) des cataplexies sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (la fluoxétine) et les inhibiteurs mixtes de la recapture de sérotonine et noradrénaline (la venlafaxine). En cas d'inefficacité, les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine) sont utilisés, car ils sont plus efficaces, mais ils sont responsables de nombreux effets secondaires (bouche sèche, tachycardie, constipation). Les doses utilisées sont en général plus faibles que les doses utilisées dans le traitement de la dépression. En cas d'échec, l'hydroxybutyrate de sodium (avec AMM) peut être envisagé.

(67)

- *Mauvais sommeil de nuit*

En plus des mesures comportementales, des benzodiazépines ou des hypnotiques sont utilisés en cas de troubles du sommeil.

La narcolepsie est une maladie d'origine multifactorielle dont les origines ne sont pas encore toutes identifiées et confirmées, mais les schémas thérapeutiques possibles sont nombreux et permettent de prendre en charge l'ensemble des symptômes caractéristiques de cette pathologie. Les amphétamines ont une part importante dans ce schéma thérapeutique pour le

traitement de la somnolence diurne. Pour toute utilisation thérapeutique de molécules amphétaminiques, l'ANSM convient d'un suivi régulier du patient avec une analyse de l'évolution du rapport bénéfice-risque dans le temps.

2.1.3 La maladie de Parkinson

À l'heure actuelle, aucun médicament curatif n'est disponible pour traiter la maladie de Parkinson. Le traitement initial fait donc appel à deux grandes classes thérapeutiques, les traitements neuroprotecteurs et les traitements symptomatiques.

Les traitements symptomatiques restent les traitements de référence, en restaurant le déficit dopaminergique. Ils comprennent la dopathérapie (levodopa) et l'utilisation d'agonistes dopaminergiques. L'utilisation de L-Dopa reste le traitement de référence dans cette pathologie. En revanche, après une période dite de « lune de miel », les patients traités par L-Dopa présentent des effets indésirables comme des fluctuations motrices et des dyskinésies. L'utilisation précoce d'agonistes dopaminergiques ou d'IMAO B retarde l'introduction de la dopathérapie et donc l'apparition des effets indésirables. (68)

Les médicaments neuroprotecteurs ralentissent la progression de la maladie en augmentant la survie des neurones. Un grand nombre de neuroprotecteurs ont prouvé leur efficacité chez l'Homme comme les antioxydants (acide ascorbique, tocophérol). (69) Nous nous sommes intéressés à un inhibiteur de la monoamine oxdase : **la sélégiline**.

La sélégiline est un dérivé amphétaminique utilisé comme traitement symptomatique puisqu'elle augmente le taux de dopamine cérébral, mais aussi comme traitement neuroprotecteur. (70)

Dans notre travail, nous nous intéressons au traitement neuroprotecteur dans le cadre de la maladie de Parkinson et plus particulièrement à la **sélégiline** (OTRASEL®, DEPRENYL®).

2.1.3.1 Généralités et épidémiologie

La maladie de Parkinson a été décrite par le médecin anglais, James Parkinson en 1817. C'est une maladie neurodégénérative d'évolution progressive responsable notamment de troubles moteurs.

La maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. En France, environ 150 000 personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson. L'incidence annuelle de la maladie de Parkinson est de 12/100 000 habitants. L'âge moyen d'apparition de la maladie se situe vers 55 ans. Le sexe-ratio est de 1. (71)

2.1.3.2 physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, la maladie de Parkinson se caractérise par une perte des neurones dopaminergiques se situant dans le *locus niger* ou « substance noire ». (72)

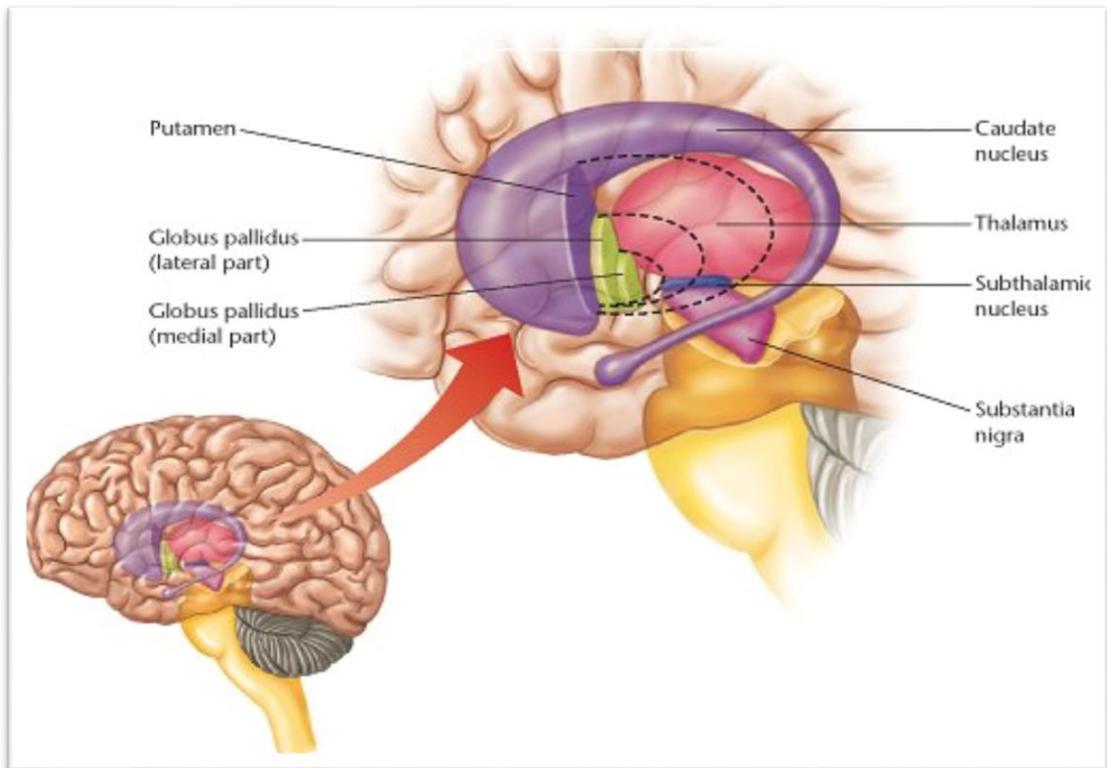


Figure 18 : localisation des noyaux gris centraux (INSERM)

(Source figure : Claudine Héritier. *Aspects biologiques*. [En ligne]. 2010 [consulté le 10 novembre 2016].
<http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/parkinson/causes>)

- *Physiologie de la dopamine*

La dopamine est un neuromédiateur de petite taille appartenant à la famille des catécholamines, assurant la transmission dopaminergique. Elle peut être libérée au niveau périphérique ainsi qu'au niveau central par plusieurs systèmes de neurones dopaminergiques. (73)

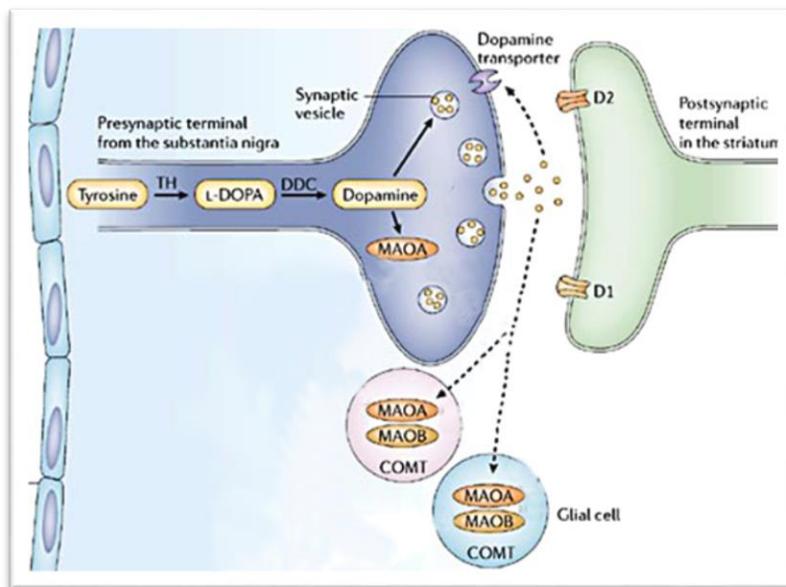


Figure 19 : neurotransmission dopaminergique

(Source figure : Marie-Pier Laplante-Campbell. *Traitements thérapeutiques actuels de la maladie de Parkinson.*

[En ligne]. (Consulté le 12 novembre 2016). <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/25874/ch01.html>)

- *Synthèse des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline)*

La synthèse des catécholamines se fait par l'intermédiaire d'une voie métabolique commune.

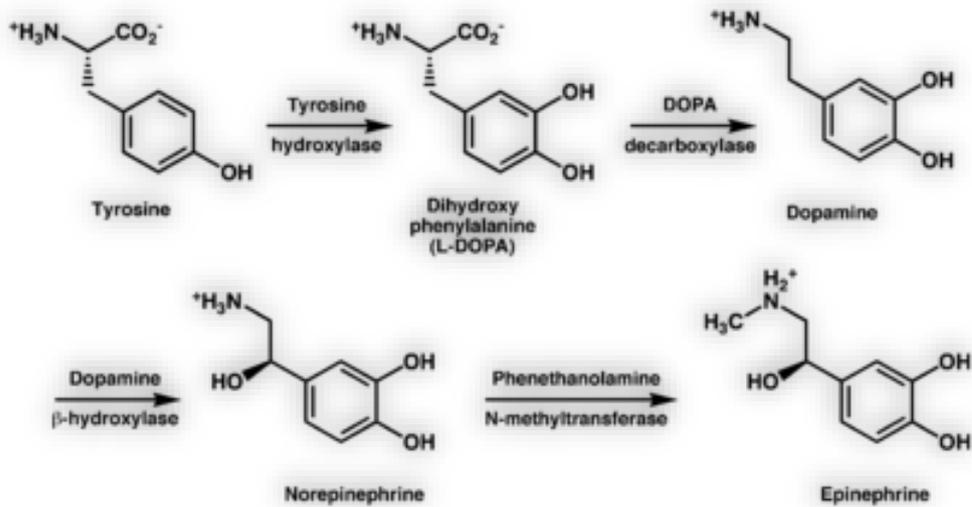


Figure 20 : Synthèse des catécholamines

(Source figure : Wikipédia. Tyrosine metabolism. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).
https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Tyrosine_metabolism.png)

- *Catabolisme de la dopamine*

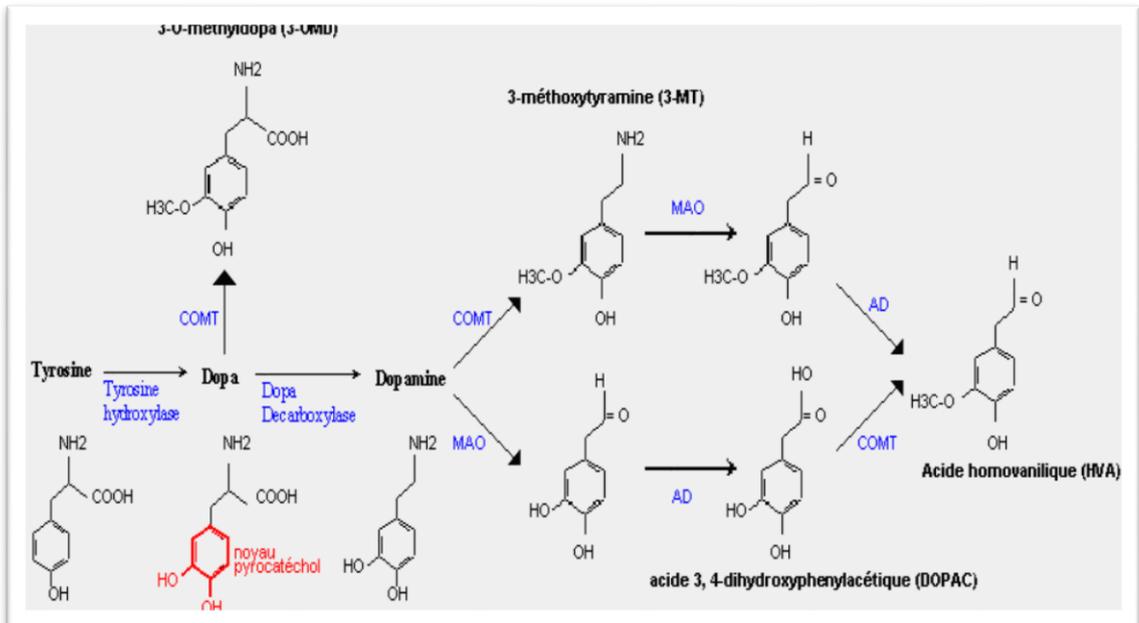


Figure 21 : catabolisme de la dopamine

(Source : Claude Ferrazzi. *Synthèse et catabolisme de la dopamine*. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).
<http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/parkinson/les-traitements/parkinson3.gif/view>)

L'HVA et le DOPAC sont considérés comme les marqueurs de l'activité dopaminergique.

2.1.3.3 Signes cliniques

Cliniquement, la maladie de Parkinson se manifeste par la **triade clinique** : tremblement, akinésie et rigidité. D'autres symptômes non moteurs sont rencontrés comme la dépression, l'apathie, des douleurs, de l'hypotension orthostatique, des troubles du sommeil ou encore un déclin cognitif. (74)

2.1.3.4 Traitements médicamenteux (75)

Le traitement de la maladie de Parkinson sera conditionné par l'âge du patient, la forme clinique et le stade évolutif ou non de la maladie. Il consiste à restaurer le déficit dopaminergique « striatal » en stimulant la transmission dopaminergique.

- Traitement symptomatique

Selon les recommandations françaises actuelles, le choix du traitement initial repose sur l'âge du patient et la gêne occasionnée par la maladie. L'objectif du traitement est de retarder la mise en place de la L-dopa.

Afin de compenser le déficit dopaminergique, plusieurs stratégies peuvent être utilisées, en monothérapie ou en association :

- Apport de L-dopa pour favoriser la synthèse de dopamine ;
- Stimulation dopaminergique par des agonistes dopaminergiques ;
- Réduction du catabolisme de la dopamine par des inhibiteurs enzymatiques (IMAO B)

- Dopathérapie et agonistes dopaminergiques

La levodopa est la molécule la plus active et la plus utilisée, mais son efficacité baisse au cours du temps avec l'apparition de fluctuations motrices et dyskinésies. La levodopa est le précurseur de la dopamine et passe la barrière hémato-encéphalique. Elle est toujours associée à des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase (benserazide ou carbidopa) pour augmenter sa biodisponibilité et en diminuer les effets secondaires. D'autres molécules peuvent être associées à la levodopa comme les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase

(entacapone, tolcapone). Celles-ci augmentent la biodisponibilité cérébrale de la levodopa en inhibant sa dégradation.

Les agonistes dopaminergiques agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques au niveau du striatum. Ils ont une grande affinité pour les récepteurs D2 pré- et post- synaptiques et une affinité variable pour les autres récepteurs dopaminergiques (D1 et D3). Ils permettent soit de retarder la mise en place du traitement par la levodopa soit d'en réduire les doses. Certains agonistes dopaminergiques sont des dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine, pergolide, cabergoline) et d'autres non ergotés (ropinirole, pramipexole). D'autres sont disponibles sous forme injectable par voie sous-cutanée directe ou par pompe (lisuride, apomorphine) et, enfin, la rotigotine est administrée par voie transdermique.

Tableau 16 : Traitements de la maladie de Parkinson (75)

Levodopa	Lévodopa- Bensérazide	MODOPAR	Roche
	Lévodopa-Carbidopa	SINEMET	Dupont Pharma
	Lévodopa-Carbidopa- Entacapone	STALEVO	Novartis
Agonistes Ergotés	Bromocriptine	PARLODEL	Novartis
		BROMO-KIN	Irex
	Pergoline	CELANCE	Lilly
	Lisuride	DOPERGINE	Schering
Non ergotés	Ropinirole	REQUIP	GlaxoSmithKline
	Pramipexole	SIFROL	Boehringer Ingelheim
	Piribédil	TRIVASTAL	Euthérapie
	Rotigotine	NEUPRO	UCB
	Apomorphine	APOKINON	Aguettant
Inhibiteurs IMAO B	Sélégiline	DEPRENYL	Orion Pharma
	Rasagiline	AZILECT	Teva Pharma GmbH
Inhibiteurs COMT	Entacapone	COMTAN	Novartis
		STALEVO	Novartis
	Tolcapone	TASMAR	Meda Ab

- Place des amphétaminiques dans le traitement de la maladie de Parkinson

La sélégiline (*classe ATC : N04BD01*)

Tableau 17 : Spécialités, indication, AMM et SMR de la sélégiline (75)

Spécialités	Indication AMM	Date de l'AMM	SMR
DEPRENYL® 5mg, 10mg	Traitement de la maladie de Parkinson	04/12/87	Important
OTRASEL® 1,25mg	Traitement de la maladie de Parkinson	20/06/00	Important

○ *Histoire et découverte (76)*

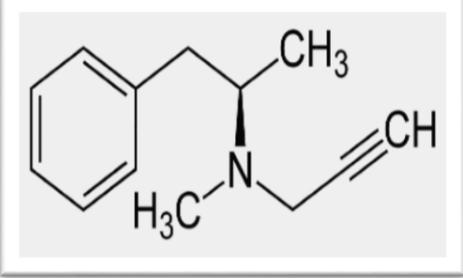
La sélégiline a été développée dans les années 60 par Joseph Knoll, un professeur de pharmacologie de l'université de Budapest. Ce médecin étudie à cette époque le comportement du cerveau humain. Pour cela, il utilise les amphétamines comme outils expérimentaux. Mais le côté psychostimulant de celles-ci fausse ses résultats. Il décide donc de combiner la méthamphétamine au groupe propargyle.

En 1967, Joseph Knoll observe que la sélégiline sous forme de racémique possède des propriétés antidépressives à fortes doses.

L'énantiomère lévogyre de la sélégiline est plus puissant que la forme dextrogyre.

○ *Caractéristiques physico-chimiques (77) (78)*

Tableau 18 : Caractéristiques physico-chimiques de la sélégiline

Structure	Caractéristiques physico-chimiques
	<p>Nom IUPAC : (R)-N-méthyl-N-(1-phénylpropan-2-yl) prop-2-yn-1-amine</p> <p>Formule brute : C₁₃H₁₇N</p> <p>Masse molaire : 187,280 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Sélégiline. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).
<https://fr.wikipedia.org/wiki/S%C3%A9l%C3%A9giline>)

○ *Pharmacologie (77) (78)*

La sélégiline est utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, en monothérapie ou en association.

La sélégiline est une molécule de la classe des amphétamines, plus précisément dérivée de la méthamphétamine. C'est un inhibiteur irréversible et sélectif de la monoamine oxydase B (MAO B), permettant l'inhibition de la dégradation de la dopamine. La sélégiline augmente les taux extracellulaires de dopamine au niveau « striatal ».

L'inhibition de la MAO B est due à la formation d'un pont covalent irréversible entre le groupe propargyl de la sélégiline et la partie flavine de la MAO B.

De plus, la sélégiline diminue le stress oxydatif par la diminution des réactifs oxydants comme l'eau oxygénée ou des espèces azotées réactives. Elle ralentit les dommages oxydatifs au niveau cérébral.

○ *Pharmacocinétique (77) (78)*

La sélégiline est une molécule très lipophile. L'absorption de la sélégiline est rapide et totale et se fait au niveau digestif. Le pic plasmatique se fait au bout de 30 à 50 minutes.

Le volume de distribution (Vd) est de 300 L/kg. Elle diffuse très facilement dans les tissus et notamment le cerveau. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (94 %).

La sélégiline est métabolisée rapidement au niveau hépatique en desméthylsélégiline, en lévoamphétamine et en lévométhamphétamine, métabolites qui ne contribuent pas à l'efficacité clinique.

L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion, avec 86 % de la dose orale retrouvée dans les urines, principalement la 1-méthamphétamine (60 %) et 1-amphétamine (26 %). Le temps de demi-vie d'élimination est de 39 heures.

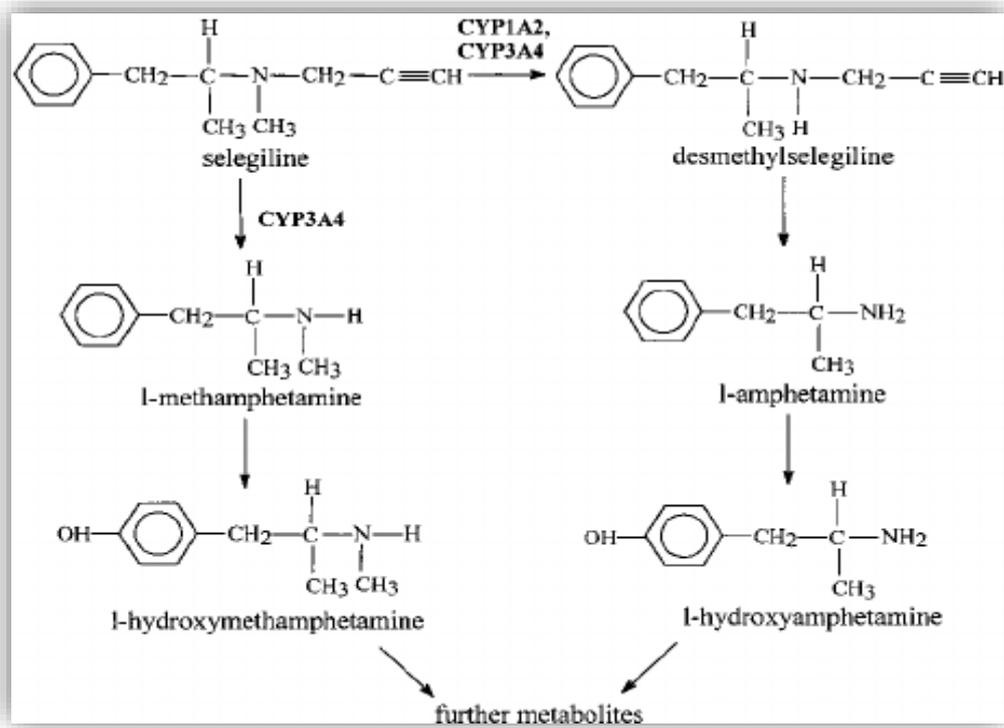


Figure 22 : métabolisme de la sélégiline

(Source : Taavitsainen P, Anttila M, Nyman L, Karnani H, Salonen JS, Pelkonen O. Selegiline metabolism and cytochrome P450 enzymes : in vitro study in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol.* mai 2000 ;86(5) :215-21.)

- *Effets secondaires et contre-indications (77) (78)*

Tableau 19 : Contre-indications et effets indésirables de la sélégiline

Contre-indications	Effets indésirables
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Association avec le tramadol et triptans et neuroleptiques <ul style="list-style-type: none"> ◆ Psychoses graves ◆ Accident cardiaque, angor, arythmie <ul style="list-style-type: none"> ◆ Glaucome à angle fermé 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ neurosensoriels (maux de tête, vertiges, insomnie, trouble de l'humeur) <ul style="list-style-type: none"> ◆ cardio-vasculaire (bradycardie, hypotension) ◆ hépatique (augmentation des enzymes hépatiques). <ul style="list-style-type: none"> ◆ Digestifs (nausée)

La sélégiline ne provoque pas de crises hypertensives (« cheese effect »).

- *Interactions médicamenteuses (77) (78)*

- Inhibiteurs de la MAO : l'administration concomitante de la sélégiline et d'autres IMAO peut entraîner une hypertension sévère.
- Antidépresseurs tricycliques et ISRS/N, bupropion :

La sélégiline ne doit pas être administrée avec les ISRS/N et les antidépresseurs tricycliques en raison de la survenue possible d'un syndrome sérotoninergique (hyperthermie, hypertension artérielle, agitation,).

- Algorithme thérapeutique et place de la sélégiline dans le traitement de la maladie de Parkinson (voir algorithme)

- *Sélégiline en monothérapie (79)*

Dans la forme débutante ou peu évoluée, la sélégiline apporte un soulagement des symptômes et retarde l'instauration de la lévodopa de 6 mois à 9 mois. Ainsi, elle est une alternative chez le sujet jeune pour retarder la mise sous dopathérapie. En cas de traitement prolongé, la sélégiline diminue la progression des symptômes moteurs.

La posologie efficace dans le traitement de la maladie de Parkinson est de 5 à 10 mg par jour de sélégiline en monothérapie ou en association. La sélégiline peut être administrée soit en une seule prise le matin, soit en deux prises au moment du petit-déjeuner et du déjeuner.

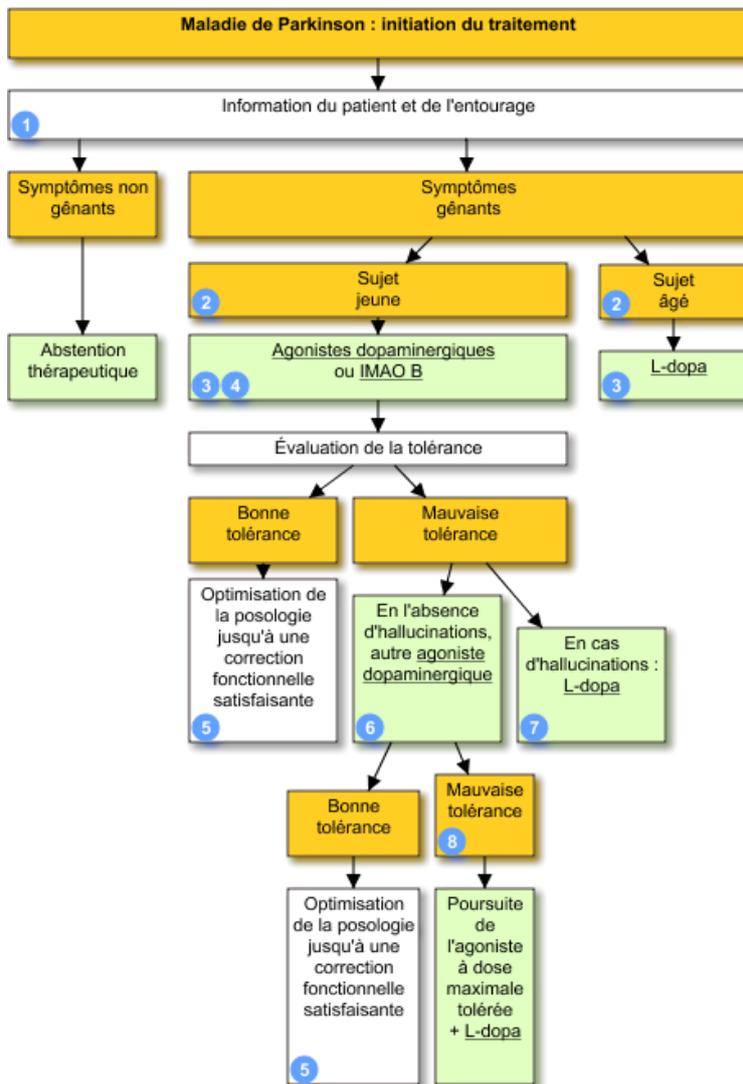


Figure 23 : algorithme décisionnel dans l'initiation thérapeutique de la maladie de Parkinson

(Source : Groupes Qualité Pays de la Loire. MALADIE DE PARKINSON : diagnostic et prise en charge par le généraliste. [En ligne]. 2013 (consulté le 12 novembre 2016). <http://www.urps-ml-paysdelaloire.fr/APIMED/uploads/pdf/Parkinson/Dossier%20documentaire-PARKINSON.pdf>)

○ *Sélégiline en association (79)*

Associée à la lévodopa, la sélégiline potentialise et prolonge les effets de la lévodopa. Elle permet de réduire les doses de 10 % à 30 % et d'ainsi diminuer les effets secondaires de la L-dopa.

Toujours en association, la sélégiline améliore la qualité de vie en réduisant les symptômes moteurs. Elle diminue les fluctuations motrices liées aux prises de lévodopa en prolongeant les périodes « on » (akinésies de fin de dose, effets « on-off », akinésies nocturnes).

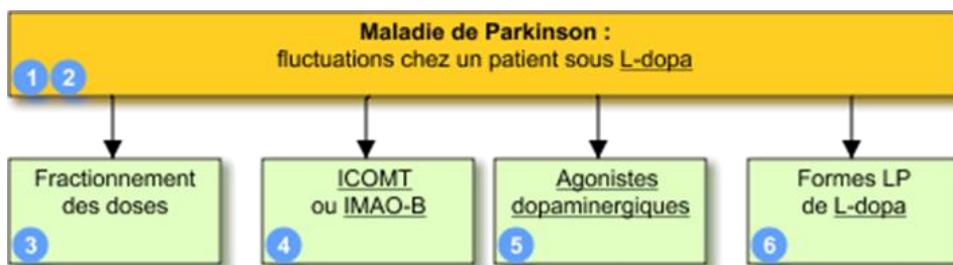


Figure 24 : algorithme décisionnel si fluctuations motrices sous L-dopa

(Source : Groupes Qualité Pays de la Loire. MALADIE DE PARKINSON : diagnostic et prise en charge par le généraliste. [En ligne]. 2013 (consulté le 12 novembre 2016). <http://www.urps-ml-paysdelaloire.fr/APIMED/uploads/pdf/Parkinson/Dossier%20documentaire-PARKINSON.pdf>)

- *Neurotoxicité* (80) (82)

Les radicaux libres sont des substances produites par le métabolisme cellulaire qui peuvent provoquer des lésions de l'ADN, des lipides, des membranes cellulaires et des protéines.

Le rôle étiologique du stress oxydant dans les mécanismes de mort cellulaire des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson et maladie de Charcot) est évoqué depuis plusieurs années. Elles sont caractérisées sur le plan neuropathologique par une perte neuronale, associée à des accumulations de matériels intracytoplasmiques.

Le stress oxydatif est impliqué dans les mécanismes de mort cellulaire lors des maladies neurodégénératives. L'étude DATATOP a suggéré que certains composés auraient des effets favorables contre ce stress oxydatif. C'est le cas de vitamines antioxydantes (vitamine E, C) et de la sélégiline.

Des systèmes protecteurs efficaces protègent les tissus contre ces radicaux libres. Il existe principalement trois enzymes : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase. Au niveau cérébral, la SOD et la glutathion peroxydase ont une forte activité protectrice. Un défaut d'équilibre entre oxydant et antioxydant constitue un stress oxydatif.

- *Neuroprotection de la sélégiline (81) (82)*

La physiopathologie de la maladie de Parkinson implique le stress oxydatif qui entraîne la mort des cellules neuronales dopaminergiques.

Les neurones dopaminergiques sont exposés à de grandes quantités de radicaux libres oxygénés. Une partie de la production de radicaux libres provient du catabolisme de la dopamine.

Modèle du MPTP (1-Méthyl-4-Phényl-1,2,3,6-TetrahydroPyridine)

Les mécanismes impliqués dans la toxicité du MPTP sont représentés ci-dessous. Le MPTP est une neurotoxine responsable de la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire (*pars compacta*) à l'origine des voies nigro-striées. Le MPTP, qui est soluble dans les lipides, pénètre facilement la barrière hémato-encéphalique et entre dans les cellules du cerveau. En réalité, le MPTP n'est neurotoxique que par l'intermédiaire de son métabolite les MPP⁺ (méthyl-4-phényl pyridinium).

Le MPTP est catabolisé *in vivo* par la MAO B en un cation neurotoxique le MPP⁺. Le MPP⁺ atteint les terminaisons nerveuses dopaminergiques.

Ce cation bloque le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, favorisant ainsi le processus de stress oxydatif.

Ainsi, l'inhibition de la MAO B inhibe la production du MPP⁺ et conduit à la neuroprotection.

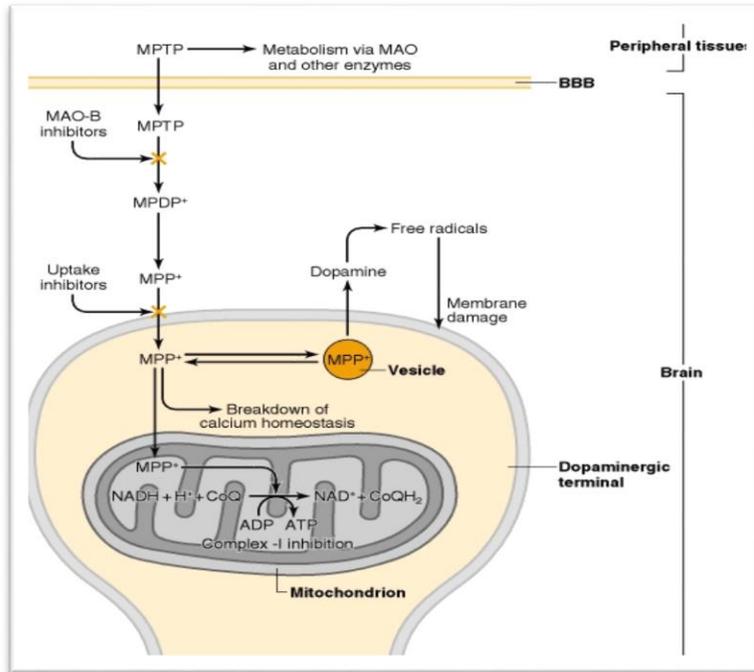


Figure 25 : neurotoxicité du MPTP et neuroprotection de la sélégiline

(Source figure : Gerlach M, Riederer P, Przuntek H, Youdim MB. MPTP mechanisms of neurotoxicity and their implications for Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol.* 12 déc 1991 ;208(4) :273-86.)

L'âge moyen du diagnostic de la maladie de Parkinson est de 55 ans, ce qui semble plutôt tardif mais ne l'est pas tant au regard de l'allongement de l'espérance de vie dans les pays industrialisés.

La sélégiline représente une stratégie thérapeutique pertinente pour accompagner ou retarder la prise de L-Dopa ; et d'atténuer certains symptômes de la maladie de Parkinson.

2.1.4. Aide au sevrage tabagique

2.1.4.1. Généralités

Nicotiana tabacum est une solanacée originaire d'Amérique centrale, à l'origine du tabac. Au XVI^e siècle, Jean Nicot importe le tabac en Europe, où il est utilisé sous diverses formes dont celle des cigarettes dès 1884.

On chiffre la consommation mondiale à plus de 7 millions de tonnes par an pour plus de 1 milliard de consommateurs actifs.

Le tabagisme est un problème de Santé Publique : la consommation de tabac entraîne plus de 6 millions de décès par an dans le monde dont 600 000 par effet du tabagisme dit "passif". (83)

Le pharmacien d'officine joue un rôle important auprès des fumeurs en leur donnant des conseils appropriés, en les accompagnant dans l'arrêt ou la diminution leur consommation et/ou en soignant les pathologies associées.

La consommation de tabac reste en France la première cause de mortalité évitable. Selon l'OMS, le tabagisme serait responsable chaque année de la mort de 5 millions d'individus dans le monde dont 73 000 en France. (84)

2.1.4.2 Complications du tabagisme (85)

Le tabac reste la première cause de décès évitable dans les pays développés. La fumée du tabac contient près de 4 000 substances nocives : la nicotine, des composés cancérigènes (hydrocarbures aromatiques polycycliques, des nitrosamines et des goudrons), le monoxyde de carbone responsable de problèmes cardiovasculaires, des métaux lourds (cadmium, plomb), des produits radioactifs (radium, polonium), des radicaux libres oxydants (hydroquinones, peroxydes), des substances irritantes (l'acroléine, l'acide cyanhydrique, des aldéhydes), des additifs...

La consommation de tabac est à l'origine de nombreuses pathologies, qui peuvent être classées en trois groupes : les cancers, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires chroniques (BPCO, emphysème).

Le tabac est la première cause de cancer bronchique (90 % des cancers liés au tabac, avec un risque multiplié par 10) et un facteur de risque de nombreux autres cancers : voies aérodigestives supérieures, vessie (50 % des cancers liés au tabac), rein, estomac, pancréas, foie, colorectal et certaines leucémies.

Le tabac augmente le risque de pathologies cardio-vasculaires (athérosclérose, AVC, IDM, coronaropathies, mort subite, arythmie, hypertension artérielle).

Le risque de morbi-mortalité dépend de trois facteurs :

- La consommation moyenne quotidienne de tabac,
- La durée du tabagisme,
- L'âge de début du tabagisme en sachant que la période de 15 à 25 ans est la période pendant laquelle la dépendance s'installe le plus facilement.

2.1.4.3 Phénomène de dépendance et sevrage tabagique

Le tabac, la nicotine plus précisément, a le potentiel addictif le plus fort parmi l'ensemble des substances psychoactives : 32% des consommateurs sont dépendants. Ce niveau de dépendance est bien plus important que la dépendance à la cocaïne et à l'alcool. (86)

La dopamine semblerait être le neurotransmetteur le plus impliqué dans la dépendance tabagique. La nicotine se fixe sur des récepteurs présents sur les neurones dopaminergiques et cette stimulation nicotinique a pour conséquence d'augmenter la concentration de dopamine dans la zone méso-cortico-limbique du cerveau (*noyau accumbens* impliqué dans les mécanismes de récompense).

La nicotine se fixe également sur les récepteurs présents sur les neurones GABAergiques et glutamatergiques de l'aire tegmentale ventrale, permettant une activation prolongée de la transmission dopaminergique. Il semble que l'élévation des taux de dopamine participe aux effets de renforcement de la nicotine dans le mécanisme de récompense. (87)

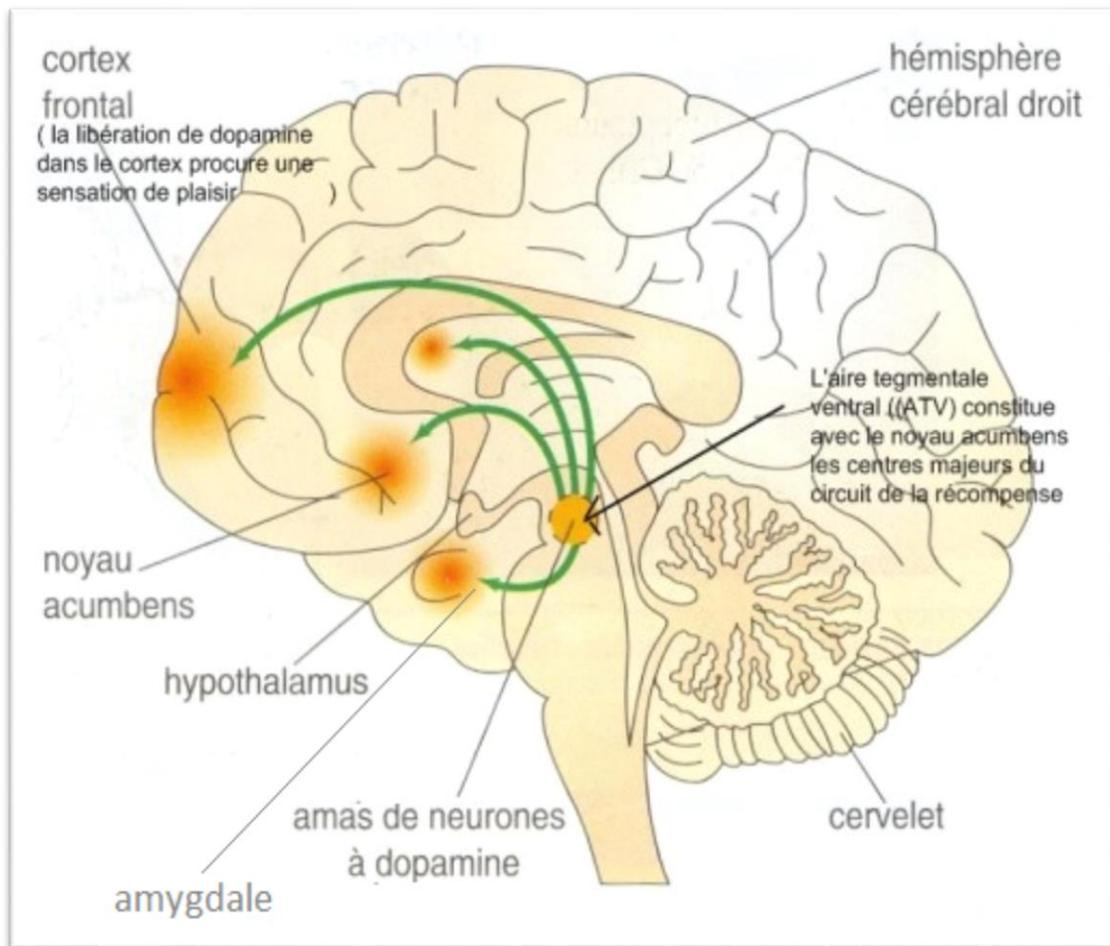


Figure 26 : Circuits du système de la récompense

(Source figure : *L'addiction au tabac. [En ligne]. 2010 [consulté le 10 novembre 2016]. <http://ecigarette-tpe.e-monsite.com/pages/i-l-addiction-au-tabac.html>)*

De même, la nicotine active de façon intense les neurones noradrénergiques du *locus caeruleus*, entre autres par l'intermédiaire de la stimulation des récepteurs nicotiques périphériques et des fibres sensorielles.

De plus, il est possible que les inhibiteurs des monoamine oxydases contenus dans la fumée du tabac diminuent la dégradation des neuromédiateurs libérés par

la nicotine. Cette hypothèse pourrait expliquer que le bupropion, un antidépresseur qui bloque la recapture de noradrénaline et de dopamine, s'avère une aide à l'arrêt de la consommation de tabac aussi efficace que la nicotine seule. (88) (89)

Le syndrome de sevrage tabagique apparaît dans les heures qui suivent la dernière cigarette. Différents symptômes caractéristiques se manifestent : humeur dépressive, anxiété, insomnie, difficulté de concentration, irritabilité, colère, augmentation de l'appétit avec ou sans prise de poids. (90)

Le niveau de dépendance peut être mesuré par le test de Fagerström.

Le matin, combien de temps après être réveillé(e) fumez-vous votre première cigarette ?

Dans les 5 minutes	3
6 - 30 minutes	2
31 - 60 minutes	1
Plus de 60 minutes	0

Trouvez vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où cela est interdit ?

Oui	1
Non	0

A quelle cigarette renonceriez vous le plus difficilement ?

A la première de la journée	1
A une autre	0

Combien de cigarette fumez-vous par jour en moyenne ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
Plus de 30	3

Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

Oui	1
Non	0

Fumez vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?

Oui	1
Non	0

Degré de dépendance à la nicotine :

- ❖ 0 - 2 : pas de dépendance
- ❖ 3 - 4 : dépendance faible
- ❖ 5 - 6 : dépendance moyenne
- ❖ 7 - 10 : dépendance forte

Figure 27 : Test de Fagerström

(Source : BONGARD Vanina, FERRIERES Jean. *Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention*. [En ligne]. 2010 [consulté le 10 novembre 2016]. <http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardiologie2/site/html/2.html>)

2.1.4.4 *Prise en charge pharmacologique*

- *Les substituts nicotiques* (91)

Ces substituts nicotiques ont pour objectif de remplacer la nicotine contenue dans les cigarettes. Ils réduisent les symptômes de sevrage. Ils existent sous forme de patchs, de gommes, de comprimés à sucer et d'inhalateur et sont en vente à l'officine sans ordonnance.

- *Varénicline CHAMPIX®* (91)

Il s'agit du dernier traitement de la dépendance tabagique à avoir été commercialisé en France sur prescription. C'est un agoniste partiel sélectif des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine.

- *Bupropion* (91) (92) (93)

Le chlorhydrate de bupropion est le premier traitement oral non-nicotinique d'aide au sevrage tabagique.

Le bupropion ou amfébutamone est un psychostimulant indiqué en France, comme « aide au sevrage tabagique ». Il a d'abord été utilisé aux États-Unis dès juillet 1989 dans le traitement de la dépression sous le nom de Wellbutrin®. C'est au cours de son utilisation dans cette indication et des essais thérapeutiques que son action s'est révélée bénéfique pour l'arrêt du tabac.

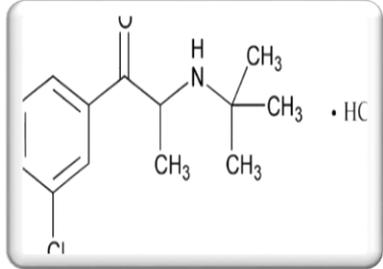
Tableau 20 : spécialité, indication et AMM du Bupropion

Spécialité	Indication	Date AMM
ZYBAN® LP 150 mg	Aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients âgés de plus de 18 ans présentant une dépendance à la nicotine.	01/08/01

○ *Caractéristiques physico-chimiques (92)*

Le bupropion présente le noyau structurel des amphétamines (« noyau phénylisopropylamine »). Sa structure chimique est proche de celle de l'amfépramone (ou diéthylpropion), un dérivé amphétaminique anorexigène anciennement commercialisé en France sous les noms suivants : ANOREX®, MODERATAN®, TENUATE DOSPAN®.

Tableau 21 : Caractéristiques physico-chimiques du bupropion

Structure	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><u>Formule brute</u> : (RS)-1-(3-chlorophényl) -2-(tertbutylamino) propan-1-one</p> <p><u>Nom IUPAC</u> : C₁₃H₁₈ClNO</p> <p><u>Masse molaire</u> : 239,74 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Bupropion. [En ligne]. 2010 [consulté le 10 novembre 2016]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Bupropion>)

○ *Histoire et découverte (92)*

Le bupropion a été synthétisé par Baltzly et Mehta en 1968.

Ses propriétés « anti-tabac » ont été découvertes dans les années 90 par le docteur Linda Ferry, épidémiologiste qui a remarqué que de nombreux patients déprimés traités par bupropion cessaient de fumer.

En juillet 1997, le bupropion a été commercialisé aux Etats-Unis pour l'aide au sevrage tabagique sous le nom de Zyban®.

En France, l' Afssaps (ANSM aujourd'hui) a autorisé la mise sur le marché du Zyban® en août 2001.

- *Pharmacologie* (92) (93)

Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture de dopamine et de noradrénaline. Il entraîne une augmentation des concentrations cérébrales de ces deux monoamines. Des études montrent que le bupropion agit au niveau du *noyau accumbens* (zone de la récompense). Cette action expliquerait l'effet bénéfique du bupropion dans le sevrage tabagique.

Le bupropion n'a aucun effet sur le système sérotoninergique. De plus, il n'inhibe pas les monoamines oxydases. Il jouerait également le rôle d'antagoniste compétitif des récepteurs nicotiniques.

À ce jour, le mécanisme d'action exact du bupropion n'est pas entièrement élucidé.

- *Pharmacocinétique* (92) (93)

Le bupropion est une molécule lipophile avec un faible poids moléculaire, qui va subir une bonne résorption digestive et une bonne distribution (volume de distribution estimé = 19L/kg). Après administration orale de bupropion, les pics

plasmatiques de bupropion sont atteints en 3 heures. Contrairement à d'autres amphétamines, la prise alimentaire n'influence pas l'absorption.

Le bupropion est fortement fixé aux protéines plasmatiques (environ 85 %).

Il est fortement métabolisé, principalement par le foie et par l'isoenzyme CYP 2B6. Cette métabolisation aboutit à trois métabolites actifs : l'hydroxybupropion, le threohydrobupropion et l'erythrohydrobupropion. Le bupropion et ses métabolites subissent d'autres biotransformations et conjugaisons pour donner l'acide méta-chlorohippurique, le principal métabolite urinaire.

Le bupropion et ses métabolites franchissent la barrière hémato-encéphalique. Ils passent aussi dans le lait maternel et le placenta.

L'élimination du bupropion est principalement rénale (87 %) et digestive (10 %), essentiellement sous forme de métabolites inactifs. Seulement 0,5 % de la dose de bupropion est retrouvée dans les urines sous forme inchangée et près de 10% sous la forme de métabolites actifs. La demi-vie d'élimination moyenne du bupropion est d'environ 21 heures et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 jours.

- *Effets indésirables et contre-indications (92) (93)*

Tableau 22 : Contre-indications et effets indésirables du bupropion

Contre-indications	Effets indésirables
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Antécédents de troubles convulsifs. ◆ Tumeur du système nerveux central. <ul style="list-style-type: none"> ◆ Boulimie ou anorexie mentale. ◆ Antécédents de troubles bipolaires. ◆ Association aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). <ul style="list-style-type: none"> ◆ Grossesse ou allaitement ◆ Insuffisance hépatique grave ◆ Sevrage alcool ou tranquillisants 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Insomnie (40 %) ◆ Perte de poids ◆ Dépression, asthénie ◆ Troubles digestifs, sécheresse de la bouche <ul style="list-style-type: none"> ◆ Allergies ◆ Affections cardio-vasculaires (tachycardie, hypertension) ◆ Tremblements, céphalée

Nota Bene : le bupropion est efficace contre la prise de poids lors du sevrage tabagique. Ce facteur est non négligeable sachant que la prise de poids est une cause de reprise du tabac.

- *Interactions médicamenteuses (92) (93)*

Des interactions peuvent modifier les concentrations plasmatiques du bupropion et de ses métabolites. Ceci peut augmenter la survenue d'effets indésirables.

✓ *Interactions pharmacodynamiques*

Le bupropion diminue le seuil épiléptogène. L'administration avec des médicaments abaissant ce seuil doit être évitée (psychotropes, tramadol, la

théophylline, fluoroquinolones, antipaludéens). En dehors d'antécédents épileptiques ou de convulsions, ces associations ne sont pas une contre-indication absolue, mais la dose de bupropion doit être limitée à 150 mg. L'analyse bénéfice-risque est mesurée par le médecin.

L'association de bupropion avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée. Cette association peut entraîner une crise aiguë hypertensive, par l'augmentation accrue des catécholamines (surtout la noradrénaline). Un délai de 14 jours doit être respecté entre l'arrêt d'un IMAO non-sélectif comme l'iproniazide (MARSILID®) et l'initiation de bupropion. En revanche, en cas d'utilisation d'IMAO A sélectif comme le moclobémide MOCLAMINE®, un délai de 24 heures est suffisant.

✓ *Interactions pharmacocinétiques*

Le bupropion est métabolisé par l'iso-enzyme CYP 2B6 du cytochrome P450. L'administration d'inhibiteur du CYP 2B6 (clopidogrel, ritonavir) ou de substrat du CYP 2B6 (méthadone, tramadol, sertraline, cyclophosphamide, ifosfamide) peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de bupropion et une diminution de son métabolite actif, l'hydroxybupropion.

À l'inverse, les inducteurs enzymatiques comme certains antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine) abaissent la concentration de bupropion et augmentent le taux de son métabolite.

Toutes ces associations ne sont pas des contre-indications absolues, mais elles doivent se faire avec prudence, car elles peuvent modifier l'efficacité et la tolérance du médicament.

- *Posologie (92) (93)*

Selon l'AMM, la durée d'utilisation est de sept à neuf semaines chez l'adulte uniquement de plus de 18 ans.

Il est recommandé de débiter le traitement avant le sevrage tabagique et de décider d'une date précise d'arrêt au cours des deux premières semaines de traitement par bupropion.

La posologie initiale est de 150 mg par jour pendant les six premiers jours, puis de 300 mg/jour en 2 prises quotidiennes espacées d'au moins 8 heures à partir du 7^e jour.

Si aucune amélioration n'a été constatée à la septième semaine, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement.

Sur le marché depuis 2001, le Zyban® (bupropion) est de moins en moins prescrit. En 2010, environ 20.000 personnes ont été traitées par ce médicament. L'ANSM fait état d'une « surveillance de routine » du Zyban®, suite à des cas de troubles psychiatriques, dépressions et suicides. En pratique, les médicaments de référence du sevrage tabagique sont les substituts nicotiques ; Champix® et Zyban® étant des produits de deuxième intention. « Ce qui guide notre choix entre les trois, c'est le rapport bénéfice/risque chez un patient donné, précise le Dr Patrick Dupont, tabacologue (hôpital Paul-Brousse, Villejuif). On sait, par exemple, que la varénicline est plus efficace que le bupropion, mais leurs modes d'action, les contre-indications et les risques potentiels sont différents. » Selon lui, dans l'état actuel des connaissances, quand un traitement est nécessaire, il faut préférer les substituts nicotiques. « Quand cela n'est pas possible, Champix® et Zyban® peuvent être prescrits, mais sous surveillance », conclut le tabacologue, qui préconise d'informer les patients des risques éventuels. (94)

2.1.5 Traitement du sevrage à la cocaïne

2.1.5.1 Généralités (95) (96)

La cocaïne est un puissant stimulant du système nerveux central extrait des feuilles de cocaïer (*Erythroxylon coca*), arbuste tropical d'Amérique du sud.

La feuille de coca est utilisée, mâchée ou en infusion, par les indigènes des Andes pour lutter contre la douleur et la fatigue. Sous cette forme, la coca a un léger effet stimulant, comparable à celui de la caféine. Le cocaïer est un arbuste originaire d'Amérique du sud et majoritairement présent en Colombie, au Pérou et en Bolivie.

En 1859, un médecin italien, Paolo Mantegazza, introduit en Europe les feuilles de coca après son voyage au Pérou.

La même année, le pharmacien et chimiste Allemand Albert Niemann isole la cocaïne et décrit son effet anesthésique.

En 1884, Freud découvre la cocaïne et étudie ses effets pharmacologiques, notamment analgésiques et anesthésiques.

Dès 1885, la cocaïne est utilisée à des fins thérapeutiques notamment dans certaines indications de chirurgie faciale et oculaire.

À la fin du XIX^e siècle, la populaire et s'incorpore dans chewing-gum et dans les pharmacien Français Angelo commercialise un mélange Bordeaux et de feuilles de Mariani®.



cocaïne devient les cigarettes, boissons. En 1863, le Mariani tonique de vin de coca, appelé Vin

Figure 28 : Publicité pour le vin Mariani®

(Source : Wikipédia. Angelo Mariani. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). https://fr.wikipedia.org/wiki/Angelo_Mariani)

Ce vin était très populaire et il possédait la propriété d'augmenter la force et la vitalité.

Ce vin inspira en 1885, un autre pharmacien Américain John Pemberton, à la conception de la célèbre boisson, Coca-Cola®.

Dans les années 80, la cocaïne est réservée aux classées aisées (« jet set », personnalités politiques, artistes divers »).

A partir des années 2000, en raison de la baisse des prix, la cocaïne se démocratise et se répand dans toutes les catégories socioprofessionnelles.

La cocaïne est le deuxième produit illicite le plus consommé en France métropolitaine après le cannabis.

En 2010, en France, parmi les 12-75 ans, 1,5 millions ont déjà expérimenté la cocaïne et 400 000 sont des consommateurs occasionnels.

2.1.5.2 La cocaïne (97)

La cocaïne (methybenzoylecgonine) est un alcaloïde tropanique et un puissant psychostimulant. La cocaïne peut provoquer une addiction.

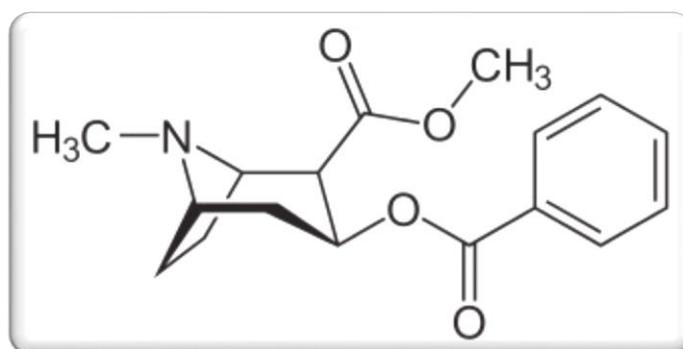


Figure 29 : structure de la cocaïne

(Source : *Science on crack : the chemistry of illegal drugs*. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

<https://puffthemutantdragon.wordpress.com/2012/07/22/science-on-crack-the-chemistry-of-illegal-drugs-1/>)

○ *Caractères physico-chimiques*

Il existe deux formes de cocaïne :

- le chlorhydrate de cocaïne (poudre blanche, inodore, amère, hydrosoluble) :

administration nasale ou intraveineuse

- Cocaïne « crack » et cocaïne basée : on la fume (bloc solide, liposoluble) :

- Cocaïne mélangée avec du bicarbonate de soude : Crack
- Cocaïne mélangée avec de l'ammoniaque : « Free-base »

○ *Pharmacologie*

La cocaïne agit en bloquant le transporteur de la recapture de dopamine (DAT) augmentant ainsi la concentration synaptique de dopamine. De plus, elle bloque les canaux sodiques, provoquant une diminution de l'influx nerveux, lui conférant ainsi des propriétés anesthésiques.

La cocaïne empêche également la dégradation de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline.

- *Pharmacocinétique*

Selon la voie d'administration, la vitesse d'apparition des effets de la cocaïne varie (mastiquée : 20 minutes, sniffée : 3 minutes, injectée : 15 secondes, fumée : 8 secondes).

Par voie nasale, les effets cliniques se prolongent pendant 30 à 60 minutes.

La cocaïne diffuse dans tous les tissus et traverse la barrière hématoencéphalique. Le volume de distribution est élevé (1 à 3L/kg).

La demi-vie d'élimination de la cocaïne varie entre 1 et 2 heures.

La majeure partie de la cocaïne est métabolisée dans le foie. Les principaux métabolites, la benzoylecgonine, l'ecgonine et l'ecgoninéméthyl-ester sont inactifs. La norcocaïne est un métabolite actif qui peut être produit après une intoxication aiguë.

La cocaïne est éliminée par voie urinaire. L'urine demeure positive aux tests de détection pour la cocaïne et ses métabolites pendant une période de 48 à 72 heures.

- *Effets recherchés*

Les effets recherchés dépendent de la dose et de la voie d'administration.

Les consommateurs de cocaïne recherchent :

- Une "récompense" immédiate se traduisant par une sensation de bien-être, d'optimisme et une forte euphorie (« high »),
- Un sentiment de puissance intellectuelle et physique ; avec une désinhibition,
- Une indifférence à la douleur, à la fatigue et à la faim,
- Une baisse de la fatigue, une excitation sexuelle

Ces effets vont laisser place ensuite à ce qu'on appelle communément une « descente » ou un « crash » avec état dépressif et anxiété.

○ *Toxicité*

Tableau 23 : effets indésirables de la cocaïne

Effets indésirables
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Neuropsychiatriques (Insomnie, dépression, anxiété, délire, paranoïa convulsions, AVC, dépendance) ◆ Cardiovasculaires (Hypertension, tachycardie, infarctus, arythmie, thrombose) <ul style="list-style-type: none"> ◆ Respiratoires (bronchospasme, hémorragie, « crack lung ») ◆ ORL (renflement, rhinorrhée, épistaxis) ◆ Toxicité indirecte (infections virales comme le SIDA, VHB ou VHC et infections bactériennes ou fongiques ou parasitaires) <ul style="list-style-type: none"> ◆ Dermatologiques (lésions, prurit)

2.1.5.3 Traitement amphétaminique de l'addiction à la cocaïne (98)

Actuellement, aucun agent pharmacologique n'a d'autorisation de mise sur le marché en France comme traitement du sevrage à la cocaïne.

En revanche, de nombreux essais cliniques ont permis d'identifier des agents pharmacologiques qui peuvent être utilisés dans la prise en charge du sevrage à la cocaïne.

Ces agents pharmacologiques s'utilisent en synergie d'une psychothérapie (thérapie de soutien, thérapie cognitivo-comportementale, prise en charge psychosociale).

Plusieurs agents pharmacologiques sont utilisés. Nous verrons les agents amphétaminiques :

- Agents glutamatergiques (N- acétylcystéine 1200 mg à 3600mg/j, modafinil),
- Agents gabaergiques (baclofène, topiramate, tiagabine, vigabatrine),
- Agents dopaminergiques (disulfirame, aripiprazole, haloperidol, olanzapine, risperidone, L-dopa),
- Autres agents prometteurs : ondansétron, vaccin anticocaïne,
- **Agents substitutifs amphétaminiques (méthylphénidate, bupropion, dextroamphétamine, sélegiline).**

Ces molécules sont ainsi utilisées, en fonction de l'expérience de l'addictologue, au cours de protocoles validés par les cliniques et les hôpitaux, et non remboursées par leurs assurances puisqu'aucune autorisation de mise sur le marché n'existe.

2.1.6 Affections rhino-pharyngées

2.1.6.1 Généralités (99)

La rhinite est une inflammation très fréquente et bénigne de la muqueuse nasale. Plusieurs symptômes sont observés : obstruction nasale, prurit nasal, éternuements, rhinorrhée, douleurs, troubles de l'odorat.

Le virus du rhume est très contagieux. La transmission se fait par les particules des aérosols, par la toux ou encore des objets contaminés.

Différentes rhinites existent :

- Infectieuse (rhinovirus, coronavirus, coxsackie A21, adénovirus, virus respiratoire syncytial) et les virus de la grippe (influenza et parainfluenza)
- Allergique
- Autres (iatrogénique, hormonale, vasomotrice, non allergique à éosinophile)

2.1.6.2 *Manifestations cliniques* (99)

Il existe quatre phases cliniques pendant le rhume :

- Phase prodromale : céphalées, frissons, douleurs musculaires, éternuements, irritations nasales ;
- Phase catarrhale : rhinorrhée claire, obstruction nasale, fatigue ;
- Phase muco-purulente : sécrétions épaisses, purulentes et jaunâtres ;
- Phase résolutive : les symptômes diminuent du 5^{ème} au 8^{ème} jour jusqu'à guérison complète.

2.1.6.3 *Prise en charge thérapeutique* (100) (101)

En dehors des traitements allopathiques, le rhume peut être prévenu ou traité par des règles d'hygiène, de l'homéopathie, de l'oligothérapie, de la phytothérapie, de l'aromathérapie, de la vitaminothérapie ou encore de l'apithérapie.

Par voie orale, le traitement se fait par antalgique, anti-inflammatoire ou anti-histaminergique selon les symptômes.

Certains sympathomimétiques amphétaminiques sont fréquemment utilisés, en raison de leur effet vasoconstricteur, pour combattre la congestion nasale au cours des rhumes et rhinopharyngites. En France, sont commercialisés dans cette indication, l'**éphédrine**, la **pseudoéphédrine** et la **phénylpropanolamine**.

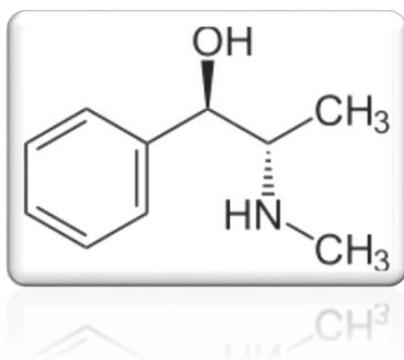


Figure 30 : Ephédrine¹

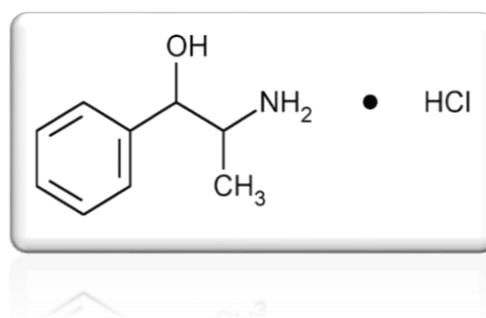


Figure 31 : Phénylpropanolamine²

(Source 1 : Wikipédia. Ephedrine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). [https://commons.wikimedia.org/wiki/File : Ephedrine.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ephedrine.png))

(Source 2 : Wikipedia. Phenylpropanolamine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Ph%C3%A9nylpropanolamine>)

L'éphédrine et la pseudoéphédrine sont les deux molécules les plus anciennes, utilisées comme décongestionnants. La principale molécule utilisée est la pseudoéphédrine.

L'éphédrine est utilisée uniquement en spray nasal contre les états congestifs au cours des rhinites et des sinusites (Rhino-sulfuryl®, Rhinamide®).

La pseudoéphédrine est utilisée dans le traitement symptomatique de la congestion nasale et de l'hypersécrétion en association.

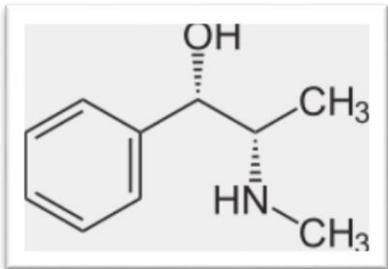
Sans ordonnance à l'officine, on retrouve la pseudoéphédrine par voie orale dans les spécialités suivantes :

Tableau 24 : Spécialités en France contenant de la pseudoéphédrine (100)

ACTIFED® JOUR ET NUIT	Paracétamol + Pseudoéphédrine (cp jour) Paracétamol + Diphénydramine (cp nuit)
ACTIFED® RHUME	Paracétamol + Pseudoéphédrine + Triprolidine
FERVEX® RHUME JOUR ET NUIT	Paracétamol + pseudoéphédrine+ vitamine C
ANADVIL® RHUME	Ibuprofène + Pseudoéphédrine
DOLIRHUME® et DOLIRHUME® PRO	Paracétamol + Pseudoéphédrine (+ doxylamine)
HUMEX® RHUME	Clorphénamine + paracétamol + Pseudoéphédrine

NUROFEN® RHUME RHINUREFLEX®	Ibuprofène + Pseudoéphédrine
ACTIFED DUO LP® RHINITE ALLERGIQUE	Cétirizine + Pseudoéphédrine

Tableau 25 : Caractéristiques physico-chimiques de la pseudoéphédrine

Structure	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><u>Formule brute</u> : (1S,2S) -2-(méthylamino) -1-phénylpropan-1-ol</p> <p><u>Nom IUPAC</u> : C₁₀H₁₅NO</p> <p><u>Masse molaire</u> : 165.232 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Pseudoephedrine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Pseudo%C3%A9ph%C3%A9drine>)

○ Pharmacologie

La pseudoéphédrine est un alcaloïde sympathomimétique indirect. La pseudoéphédrine agit au niveau de la muqueuse nasale en stimulant la libération de catécholamines endogènes. Cette stimulation entraîne une vasoconstriction

nasale par son action sur les récepteurs α adrénergiques des fosses nasales. Cette vasoconstriction entraîne une diminution de la sensation de nez bouché.

○ *Pharmacocinétique*

La pseudoéphédrine est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal.

Le pic de concentration se fait au bout de 90 minutes.

La distribution est rapide et bonne avec un volume de distribution : 2–3 l/kg, sans liaison importante aux protéines plasmatiques.

La pseudoéphédrine est métabolisée par le foie par en norpseudoéphédrine et en cathine.

La pseudoéphédrine est excrétée principalement par voie rénale. La demi-vie d'élimination est de 5–8 heures. Elle dépend du pH urinaire et augmente en cas d'urine plus acide. L'alcalinisation de l'urine augmente la demi-vie de la pseudoéphédrine.

○ *Contre-indications et effets indésirables*

Tableau 26 : Contre-indications et effets indésirables de la pseudoéphédrine

Contre-indications	Effets indésirables
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Antécédents d'AVS, insuffisance coronarienne sévère ou hypertension artérielle sévère ◆ Antécédents de convulsions ◆ Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques ◆ Risque de glaucome par fermeture d'angle <ul style="list-style-type: none"> ◆ Grossesse et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Cardiovasculaires (palpitations, tachycardie, hypertension artérielle) ◆ Neuropsychiatriques (céphalée, insomnie, anxiété, confusion, agitation, convulsions, accidents vasculaires) ◆ Visuels (crise de glaucome par fermeture de l'angle) ◆ Digestifs (nausée, vomissement, sécheresse buccale, colites ischémiques) ◆ Urinaires (rétention urinaire, dysurie)

○ *Interactions médicamenteuses*

La pseudoéphédrine est contre-indiquée en association avec :

- Tout autre vasoconstricteur sympathomimétique indirect (méthylphénidate, phényléphrine...) et sympathomimétique alpha (naphazoline, tuaminoheptane...) quelle que soit la voie d'administration : risque de crises hypertensives.
- Les IMAO non sélectifs (iproniazide) : risque d'hypertension paroxystique, et d'hyperthermie. Cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

La pseudoéphédrine est déconseillée avec :

- Les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)
- Les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, methylergométrine, methysergide)
- Les IMAO-A réversibles (moclobemide)

2.2 Indication médicale ancienne

2.2.1 L'obésité

2.2.1.1 Généralités et prévalence

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. La masse grasse représente environ 10 à 15 % du poids corporel chez l'homme et 15 à 25 % chez la femme.

L'obésité constitue un problème majeur de santé publique en raison de sa progression exponentielle dans les pays du monde occidental, mais également dans les pays émergents. L'obésité, en particulier, l'obésité abdominale, est associée à plusieurs comorbidités et notamment un risque accru d'accidents cardiovasculaires. (102)

Le pronostic cardiovasculaire a souvent été attribué aux comorbidités de l'obésité (diabète, hypertension artérielle...) mais on sait désormais que l'obésité seule est un facteur aggravant des maladies cardiovasculaires.

L'obésité est la pathologie nutritionnelle la plus fréquente dans les pays développés. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est utilisé pour détecter l'obésité. On l'obtient en divisant le poids par la taille au carré. On parle d'obésité seulement lorsque l'indice est supérieur ou égal à 30 kg/m².

Au-dessus d'un IMC de 35, on parle d'obésité morbide. Aux Etats-Unis, la prévalence se situe entre 15 % et 25 %. En France, 15 % de la population est concernée par cette maladie chronique soit près de 7 millions de personnes. On estime qu'en 2020, la prévalence en France sera de 20 %. (103)

La prise en charge de l'obésité, telle qu'encadrée par les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2011, repose sur un parcours impliquant des changements diététiques, de l'activité physique et éventuellement une approche psychologique.

Cependant, cette approche est d'une efficacité modeste sur le long terme du fait de la difficulté à rester observant sur plusieurs dizaines d'années. D'autres interventions, comme la chirurgie bariatrique ou le traitement pharmacologique peuvent être envisagées pour une perte de poids.

Aujourd'hui, en dehors de l'orlistat XENICAL®, il n'existe plus en France de médicament « anti-obésité ».

Tableau 27 : Interprétation de l'IMC et le risque de maladies

IMC (taille/ masse²)	Interprétation	Risque de maladies
Moins de 15	Famine	Extrêmement élevé
15 à 18,5	Maigreur	Accru
18,5 à 25	Corpulence normale	Faible
25 à 30	Surpoids	Accru
30 à 35	Obésité modérée	Élevés
35 à 40	Obésité sévère	Très élevés
Plus de 40	Obésité morbide	Extrêmement élevés

2.2.1.2 Physiopathologie de l'obésité (103)

L'obésité est une pathologie d'origine multifactorielle.

Ces causes sont multiples. Nous allons voir les principales :

- L'excès d'apport alimentaire et les troubles du comportement alimentaire
- La sédentarité
- Les facteurs génétiques (prédisposition génétique)
- Les facteurs psychologiques, sociaux et culturels
- Le facteur iatrogénique (antidépresseurs, neuroleptiques)

2.2.1.3 Complications (104)

Les personnes souffrant d'obésité sont plus à même de développer certaines maladies graves (diabète de type 2, hypertension artérielle, cardiopathie ischémique, et même certains cancers (colorectaux, pancréatiques, œsophagien, sein). En plus des conséquences physiques, l'obésité a des conséquences psychologiques (dépression) et sociales.

D'autres complications peuvent survenir touchant plusieurs organes comme le système ostéo-articulaire (arthrose, lombalgies), des maladies veino-lymphatiques, des problèmes respiratoires ou encore des problèmes rénaux.

2.2.1.4 Traitement anti-obésité

En associant des conseils hygiéno-diététiques et des modifications du mode de vie (diététique et sport), certains médicaments ont été utilisés pour lutter contre l'obésité.

Il existe plusieurs types de médicaments anti-obésité avec des mécanismes d'action différents. Ces médicaments peuvent agir soit en freinant l'appétit (appelés anorexigènes ou communément « coupe-faim »), soit en diminuant l'absorption des graisses (orlistat) ou encore en augmentant les dépenses énergétiques.

Dans ce travail, nous aborderons les médicaments **régulant la prise alimentaire**.

Après une introduction générale sur le processus de régulation de la faim et de la satiété, nous verrons l'utilisation des amphétamines et dérivés sur la prise alimentaire.

2.2.2 Effet anorexigène des amphétaminiques

Nous allons tout d'abord voir les mécanismes biologiques de régulation de la prise alimentaire et de la satiété puis voir les traitements amphétaminiques utilisés.

2.2.2.1 Introduction et découverte des anorexigènes (105)

En 1937, Davidoff et Reifenstein décrivent pour la première fois les propriétés anorexigènes de l'amphétamine chez l'homme. Les amphétamines diminuent la sensation de faim et seront utilisées quelques années plus tard contre l'obésité.

Ils agissent en provoquant une stimulation du système nerveux central ainsi qu'un effet de type sympathomimétique périphérique.

À la fin des années 50, l'objectif principal est d'inhiber les propriétés stimulantes des amphétamines et d'améliorer leurs effets anorexigènes.

En 1962, Jacques-R Boissier développe la physiologie de l'appétit et de la faim. Il remarque que le profil pharmacologique des anorexigènes dérive de la «

phényléthylamine ». Il cite quelques composés comme les amphétamines (L- et D-), la méthamphétamine, la phentermine et l'amfépramone.

En 1960, Albert Weisman présente un « dérivé fluoré de la phényléthylamine », qui a des propriétés anorexigènes sans effet psychostimulant : ce dérivé est la D/L-nor-fenfluramine. À partir de ce dérivé, les chercheurs des équipes Servier ont sélectionné la fenfluramine, la dexfenfluramine et le benfluorex.

2.2.2.2 Physiologie de la régulation centrale de l'apport alimentaire

(106)

La régulation de l'appétit est étudiée depuis plus de cinquante ans, et c'est aujourd'hui un sujet d'actualité avec la progression de l'obésité.

La régulation de la prise alimentaire est un mécanisme complexe qui fait intervenir de nombreux signaux périphériques (au niveau du tractus digestif, du tissu adipeux) et centraux permettant de maintenir l'homéostasie énergétique. Ces deux types de signaux agissent en synergie permanente. Les organes périphériques informent le système nerveux central de leur état de réserves énergétiques, puis le système nerveux central régule le comportement alimentaire en fonction de l'état de ces réserves.

Les signaux anorexigènes sont les éléments diminuant l'appétit alors que les éléments orexigènes ont l'effet opposé.

Dans ce travail, nous nous intéressons aux **signaux centraux** de la régulation de l'apport alimentaire.

L'hypothalamus est le siège principal de la régulation centrale de l'apport alimentaire. Il fait intervenir plusieurs populations neuronales localisées dans *le noyau arqué*, dans *le noyau ventro-médian* et dans *le noyau para-ventriculaire*. Cette structure cérébrale exerce un contrôle sur l'équilibre énergétique en régulant non seulement la prise alimentaire, mais aussi de façon coordonnée la dépense et le métabolisme énergétiques.

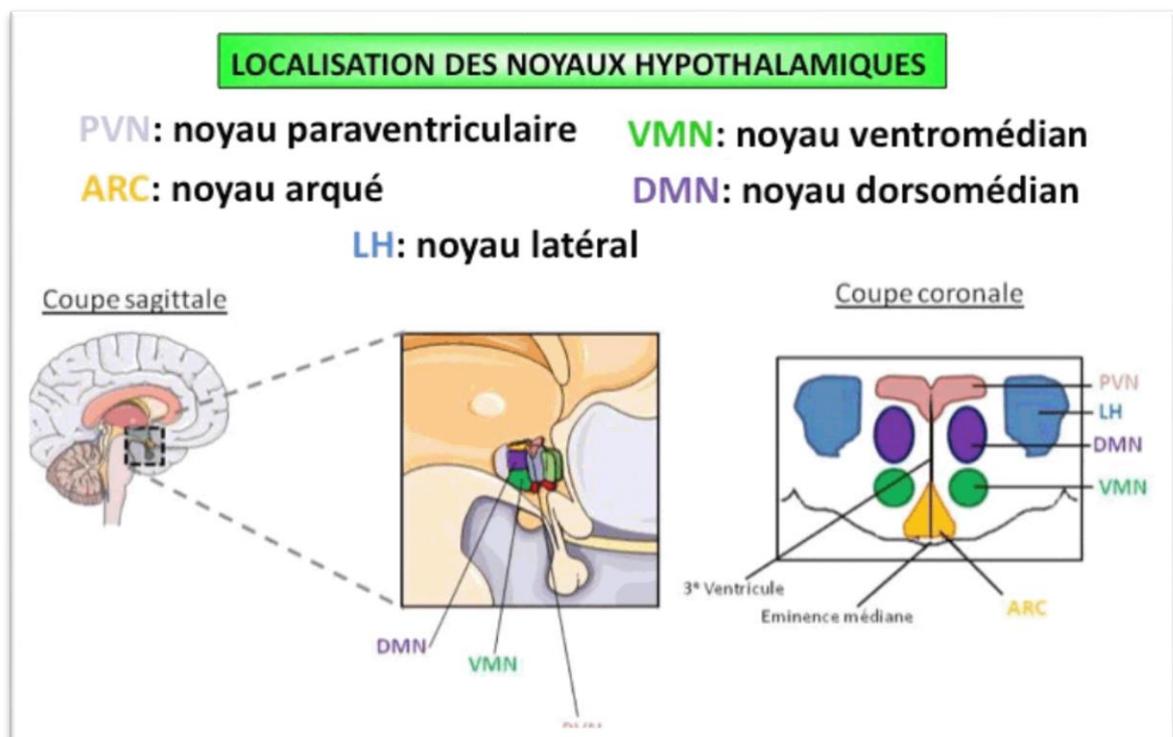


Figure 32 : Sièges principaux de la régulation centrale de l'apport alimentaire

(Source : *Obésité. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).*
http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=76&Itemid=103&limit=1&limitstart=3)

Tableau 28 : Principaux signaux centraux impliqués dans la régulation de l’apport alimentaire et de l'appétit

Signaux centraux de régulation	Molécules anorexigènes	Molécules orexigènes
	Hormone stimulante de l’alpha-mélanocyte (α -MSH)	Neuropeptide Y (NPY)
	Peptides reliés à la cocaïne et aux amphétamines (CART)	Agouti-related protéine (AgRP)
	Sérotonine (5HT)	Noradrénaline (NA)
	Facteur libérateur de la corticotropine (CRF)	Hormone concentratrice de la mélanine (MCH)
	Hormone libératrice de la thyrotropine (TRH)	Orexines A et B
	Neurotensine	Opioïdes, endorphines
	Urocortine	Endocannabinoïdes

a) Le noyau arqué

Les mécanismes centraux de la faim et de la satiété sont contrôlés par le noyau arqué de l'hypothalamus qui reçoit des signaux via plusieurs hormones et peptides.

Il contient deux types de neurones différents : les premiers entraînent un effet anorexigène, les seconds, un effet orexigène.

Les neurones anorexigènes appelés les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC), produisent l' α -MSH, une hormone anorexigène. Ils activent les récepteurs de la mélanocortine (MC3-R et MC4-R). De plus, ils régulent la transcription du CART (cocain and amphetamine related transcript).

Le noyau arqué exprime aussi des neurones orexigènes : les neurones à neuropeptide Y (NPY) et les neurones à l'AGRP (agouti-gene related protein).

La ghréline est le seul peptide orexigène périphérique qui stimule les neurones latéraux du noyau arqué et déclenche la prise de nourriture.

b) Le noyau ventro-médian

Le noyau ventro-médian est considéré comme un centre de la satiété. Il est riche en récepteurs de la leptine.

c) Le noyau paraventriculaire

Le noyau paraventriculaire reçoit des projections des neurones NPY/AGRP et POMC/CART. Il est responsable de la modification de l'appétit.

2.2.2.3 Rôle des monoamines (107)

Plusieurs monoamines interviennent dans la régulation de l'apport alimentaire.

Le premier neurotransmetteur est la **sérotonine** (5-HT).

La sérotonine est présente dans l'hypothalamus médian et le noyau paraventriculaire. La stimulation des récepteurs 5-HT1 et 5-HT2 induit une **anorexie**. Ainsi, les molécules stimulantes des récepteurs comme la fenfluramine sont anorexigènes.

A contrario, les médicaments diminuant la libération de sérotonine (via les autorécepteurs 5HT1a par exemple) sont orexigènes comme la buspirone.

Dans le noyau paraventriculaire, la sérotonine stimule les récepteurs 5-HT2a et provoque un effet anorexigène.

Dans le noyau arqué, la stimulation des récepteurs 5-HT2c associés à des neurones POMC/ CART induit une anorexie.

La seconde monoamine jouant un rôle dans l'apport alimentaire est la **dopamine**.

La dopamine affecte l'apport alimentaire en stimulant des zones hypothalamiques. Elle a des propriétés **anorexigènes** via la stimulation de récepteurs D1 et D2 dans l'hypothalamus médian. En revanche, elle a aussi une

action appétente en stimulant le *noyau accumbens*, zone du plaisir et de la récompense, liée à la prise alimentaire.

2.2.2.4 Traitements anorexigènes

Les plus anciens agents anti-obésité sont des médicaments faisant partie de la famille des amphétamines, agissant sur les monoamines du système nerveux central (noradrénaline, dopamine, sérotonine). Ils ont tous été interdits en raison d'effets indésirables cardiaques, potentiellement graves.

La classe thérapeutique des anorexigènes comporte deux familles. Les molécules sont rangées en fonction de leur mécanisme d'action sur les neurotransmetteurs cérébraux :

- les **dérivés d'amphétamines** agissant sur les voies catécholaminergiques (ex : amfépramone ou diéthylpropion, fenproporex, clobenzorex et mefenorex).

- les **dérivés fenfluraminiques** agissant sur les voies sérotoninergiques (ex : fenfluramine et dexfenfluramine)

a) Dérivés amphétaminiques (108)

Ce groupe comprend entre autres la phentermine, l'amfépramone, le clobenzorex, le fenproporex et le mefenorex.

Les anorexigènes « dérivés d'amphétamines » sont les premiers médicaments proposés dans le traitement de l'obésité. Ils appartiennent au groupe des « phénylisopropylamines ».

Ils ont connu un développement important lors de la Seconde Guerre mondiale.

Ces médicaments augmentent la synthèse et la libération de catécholamines dopaminergiques et adrénergiques. Ces anorexigènes ont été utilisés dans le traitement de l'obésité et des surcharges pondérales. Ces psychostimulants entraînent euphorie, insomnie, hyperactivité, nervosité, dépendance, syndrome dépressif surtout à l'arrêt du traitement, et même des troubles psychotiques.

Les effets indésirables sympathomimétiques sont également fréquents avec des risques de tachycardie, d'arythmie, de nausées...

b) Dérivés fenfluraminiques (108)

Les anorexigènes sérotoninergiques ont connu un développement important à partir des années soixante. Ces anorexigènes spécifiquement orientés sur les récepteurs sérotoninergiques avaient suscité beaucoup d'espoir. En effet, en raison de leur inactivité sur la noradrénaline et la dopamine, ils étaient censés être dépourvus des effets indésirables connus dans l'utilisation des amphétamines.

En revanche, d'autres effets indésirables leur ont été attribués, notamment cardiovasculaires et pulmonaires : hypertension artérielle pulmonaire et des valvulopathies cardiaques.

Ces complications cardiaques et pulmonaires ont amené le retrait de tous ces médicaments du marché après un long délai (affaire du Mediator®).

On retrouve dans cette famille **la fenfluramine** (PONDERAL®) sous un mélange racémique de D- et L- ; et la **dexfenfluramine** (ISOMERIDE®), isomère D- de la fenfluramine. Ce composé dextrogyre est deux fois plus anorexigène que la fenfluramine, et a moins d'effets sympathomimétiques et dopaminergiques.

Sur le plan chimique, elles sont proches des substances amphétaminiques. Sur le plan pharmacologique, elles diffèrent puisqu'elles agissent uniquement sur la transmission sérotoninergique.

➤ *La D/L-fenfluramine* (109)

Tableau 29 : Spécialités, indication et AMM du Ponderal® et de l'Isomeride®

Spécialités	Indication AMM	Date AMM
PONDERAL® 20mg (Racémique D/L)	Traitement adjuvant du régime alimentaire chez les patients atteints d'obésité dont l'index de masse corporelle (IMC) est de 30 kg/m ² ou plus, qui n'ont pas répondu au régime amaigrissant seul.	AMM : 1965 Arrêt de commercialisation : 1997
ISOMERIDE® 15mg (Isomère D)		AMM : 1985 Arrêt de commercialisation : 1997

- *Caractéristiques physico-chimiques*

Tableau 30 : Structure et caractéristiques physico-chimiques du D/L fenfluramine

Structure	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><u>Nom IUPAC</u> : (RS)-N-éthyl-1-[3-(trifluorométhyl) phényl] propan-2-amine</p> <p><u>Formule Brute</u> : C₁₂H₁₆F₃N</p> <p><u>Masse molaire</u> : 231,257 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Fenfluramine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Fenfluramine>)

- *Pharmacologie*

La fenfluramine est un agoniste sérotoninergique des récepteurs 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} et 5-HT_{2c}. Plus précisément, la fenfluramine est un agoniste total pour les récepteurs 5-HT_{2c} et partiel pour les récepteurs 5-HT_{2a}.

Par son métabolite, la norfenfluramine, est aussi agoniste total des récepteurs 5-HT_{2b}.

Les fenfluramines augmentent la concentration de sérotonine au niveau cérébral, en inhibant sa recapture et en stimulant sa libération par les neurones.

La D-fenfluramine est plus active et plus puissante que l'isomère L.

- *Pharmacocinétique*

La fenfluramine (racémique D/L et isomère D) après administration par voie orale est rapidement (C_{max} = 4h) et totalement absorbée au niveau digestif.

La fenfluramine traverse la barrière hémato-encéphalique et se distribue dans tout l'organisme (liaison aux protéines plasmatiques : 30 %).

Elle est ensuite principalement métabolisée par voie hépatique par une réaction de N-dééthylation en D et L-norfenfluramine, principal métabolite actif. Celui-ci subit différentes réactions de métabolisation pour être excrété (désamination, hydroxylation).

Enfin, l'excrétion est rénale sous forme de métabolite et sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures.

- *Effets secondaires*

L'effet secondaire le plus grave de la fenfluramine est le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pouvant entraîner la mort du patient.

Les autres effets secondaires sont modérés : nausée, diarrhée, tachycardie, syncope, dépression, somnolence, fatigue, confusion, troubles du sommeil, agitation, vertiges. Les fenfluramines ne provoquent pas de dépendance.

c) *Le Benfluorex* (109)

Le benfluorex a été commercialisé en France de 1976 à 2009 sous le nom de Médiator® (AMM en 1974). Il appartient à la famille des fenfluramines.

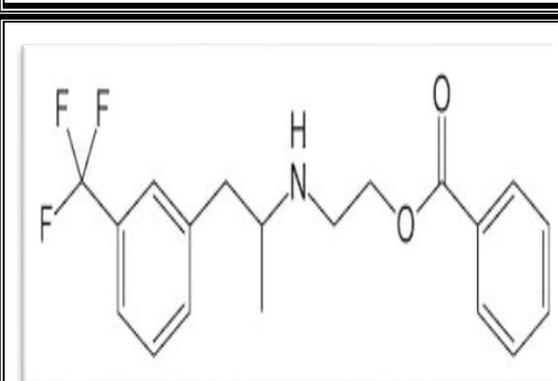
Le Médiator® a été positionné sur le marché comme adjuvant au traitement des hypertriglycériidémies et comme adjuvant au régime chez les diabétiques en surcharge pondérale, mais pas comme anorexigène.

Tableau 31 : Spécialité, indication et AMM du Mediator®

Spécialités	Indication	Date AMM
MEDIATOR® 150 mg	Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale	22/04/1987

- *Caractéristiques physico-chimiques*

Tableau 32 : Structures et caractéristiques physico-chimiques du Mediator®

Structures	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><u>Nom IUPAC</u> : benzoate de (RS)-2-({1-[3-(trifluorométhyl) phényl] propan- 2-yl} amino) éthyle</p> <p><u>Formule Brute</u> : C₁₉H₂₀F₃NO₂</p> <p><u>Masse molaire</u> : 351,36 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Benfluorex. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Benfluorex>)

- *Pharmacologie*

Le benfluorex a une action anorexigène (de type sérotoninergique comme la fenfluramine) et une action périphérique (comme la fenfluramine) sur le métabolisme lipidique et glucidique. Il diminue la production hépatique de glucose et améliore la sensibilité à l'insuline d'où son indication comme « *adjuvant au régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale* ».

Le benfluorex appartient à la même famille des fenfluramines et donne le même métabolite que la fenfluramine, **la norfenfluramine**.

En revanche, la prescription de ce médicament a été largement détournée de son indication principale. Beaucoup de prescriptions ont donc été faites hors autorisation de mise sur le marché, pour son effet anorexigène.

Des milliers de cas d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathies cardiaques ont été signalés. Ce qui a conduit au retrait progressif de ce médicament en Espagne, en Italie. Interdit par l'Agence européenne du médicament (EMA), il a été retiré du marché en France en novembre 2009.

- *Pharmacocinétique*

L'absorption gastro-intestinale est rapide et totale. Après administration orale, le pic de concentration plasmatique est maximal entre 1 et 2 heures. L'élimination est rapide et totale par voie urinaire. Huit heures après l'absorption, 74 % de la dose administrée est éliminée dans les urines. L'élimination se fait en 2 phases : une première phase rapide (60 % en 3 ou 4 heures) et une seconde phase lente (environ 36 heures).

- *Effets secondaires*

L'effet secondaire le plus grave est le même qu'avec la fenfluramine : le risque d'hypertension artérielle pulmonaire.

Les autres effets secondaires sont des troubles digestifs, une asthénie, une somnolence et des troubles neurologiques (confusion, agitation, hallucinations).

d) Sibutramine (110)

La sibutramine est le dernier anorexigène amphétaminique commercialisé. La sibutramine a été autorisée en France en 2001.

L'analyse des résultats de l'étude SCOUT (Sibutramine Cardiovasculaire OUTcomes trial) portant sur 9 805 patients, confirme un risque élevé de complications cardiovasculaires pour une perte de poids modeste. Le rapport bénéfice/risque est jugé en conséquence défavorable. Après cette étude, son autorisation de mise sur le marché a été suspendue en 2010 en Europe.

Classe pharmacothérapeutique : MEDICAMENTS CONTRE L'OBESITE A ACTION CENTRALE.

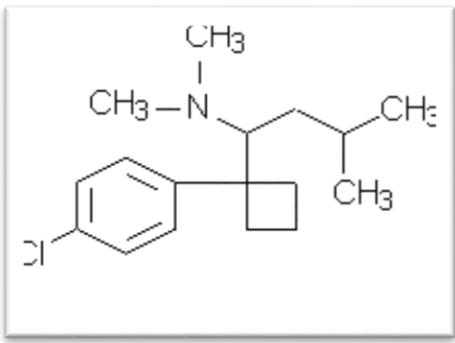
Code ATC : A08AA10.

Tableau 33 : Spécialité, indication et AMM du Sibutral®

Spécialités	Indication AMM	Date AMM
SIBUTRAL® 10 mg, 15mg	Traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral : - chez les patients présentant une obésité avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m ² , - chez les patients ayant un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m ² , et en présence d'autres facteurs de risque.	13 juin 2001

- *Caractères physico-chimiques*

Tableau 34 : Structures et caractéristiques physico-chimiques du Sibutral®

Structures	Caractères physico-chimiques
	<p><u>Nom IUPAC</u> : N-{1-[1-(4-chlorophenyl) cyclobutyl]-3-methylbutyl}-N,N'-diméthylamine hydrochloride monohydrate</p> <p><u>Formule Brute</u> : C₁₇H₂₆ClN</p> <p><u>Masse molaire</u> : 279,85 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Sibutramine. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Sibutramine>)

- *Pharmacologie et pharmacocinétique*
 - La sibutramine agit au niveau du système nerveux central par inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.
 - La sibutramine est absorbée au niveau digestif et subit un effet de premier passage hépatique important. Les pics plasmatiques

(C_{max}) sont atteints au bout de 1,2 heure. La demi-vie de la molécule-mère est de 1,1 heure.

Ensuite, la sibutramine subit une conjugaison hépatique et produit deux métabolites actifs qui ont une demi-vie plus longue (14heures et 16 heures). Son métabolisme s'effectue via le cytochrome P450 3A4.

Le taux de liaison de la sibutramine et de ses métabolites 1 et 2 aux protéines plasmatiques est respectivement d'environ 97 % et 94 %.

Le métabolisme hépatique constitue la principale voie d'élimination de la sibutramine et de ses métabolites actifs 1 et 2. Les autres métabolites (inactifs) sont excrétés essentiellement dans les urines.

- *Effets secondaires*

Les effets secondaires sont semblables à ces deux autres anorexigènes et sont d'ordre cardiovasculaire, neurologique et digestif.

2.2.3 Perspective et avenir thérapeutique

Avoir une alimentation saine et pratiquer de l'exercice régulièrement peut aider à prévenir l'obésité et ses comorbidités, mais dans certains cas ces mesures sont insuffisantes. Ainsi, au cours des dernières décennies, plusieurs médicaments anti-obésité ont été développés malgré les résultats décevants des anciens anorexigènes.

2.2.3.1 Mysimba® (111)

Le MYSIMBA® (appellation hors Europe CONTRAVE®) est une association fixe de **naltrexone** et de **bupropion**. Il se présente en comprimé à libération prolongée, dosé à 8 mg de naltrexone et 90 mg de bupropion. À l'heure actuelle, ce médicament n'est pas commercialisé en France.

Le bupropion est un dérivé des amphétamines ayant une structure proche de l'anorexigène amfépramone. En France, il a une indication dans le sevrage tabagique. La naltrexone est un inhibiteur des opiacés (endogènes et exogènes) utilisé dans le traitement des toxicomanies aux opiacés et celui de l'éthylisme chronique.

De nombreuses observations cliniques ont indiqué que le bupropion a une activité anorexigène en stimulant les neurones à pro-opiomélanocortine du noyau arqué de l'hypothalamus. Ces neurones libèrent α -MSH, qui agit sur les récepteurs MC4 et diminue l'apport alimentaire. Les neurones POMC libèrent aussi des endorphines qui inhibent la MSH et ainsi diminuent l'effet anorexigène.

Ainsi, la naltrexone par son action d'antagonisme opioïdes, bloque ces endorphines et aurait une action anorexigène. L'effet de la combinaison bupropion/naltrexone est synergique.

L'idée d'associer le dérivé amphétaminique à la naltrexone s'est avérée efficace pour améliorer l'effet anorexigène du bupropion.

Une étude en double-aveugle randomisée de 24 semaines incluant 419 patients a comparé trois doses différentes de naltrexone (16, 32 et 48 mg/ j), en combinaison avec le bupropion à libération prolongée (400 mg/j), avec un placebo, avec le bupropion seul (400 mg / jour), et enfin de la naltrexone seule (48mg).

En 24 semaines, la perte de poids était de 5,4%, 5,4% et 4,3%, respectivement pour la combinaison de bupropion avec naltrexone (16 mg, 32 mg et 48 mg) contre 2,7% pour le bupropion seul, de 1,2% pour la naltrexone et enfin de 0,8% pour le placebo.

Cette réduction de poids est modérée, mais similaire à d'autres médicaments anti-obésité

2.2.3.2 *Qnexa*® (111)

Le *Qnexa*® est une association fixe de **phentermine** et de **topiramate**.

Le topiramate est un médicament approuvé pour le traitement de l'épilepsie et en traitement de fond de la migraine. Au début des années 2000, certaines études ont prouvé l'efficacité de ce médicament pour réduire le poids des patients obèses (à des doses testées de 64 à 384 mg / jour). Cependant, de nombreux effets secondaires surviennent comme des paresthésies, des troubles de la mémoire, une diminution de la concentration et des sautes d'humeur.

La phentermine est un anorexigène dérivé de l'amphétamine.

La phentermine augmente la synthèse et la libération de catécholamines dopaminergiques et adrénergiques.

De plus, la phentermine pourrait s'opposer aux effets secondaires du topiramate.

L'étude EQUATE de phase 2 a évalué 776 patients pendant une période de 28 semaines, où les patients ont été choisis au hasard pour le placebo, la phentermine ou le topiramate en monothérapie et *Qnexa*®. À la fin de l'étude, les patients recevant *Qnexa*® ont perdu beaucoup plus de poids qu'avec la

phentermine ou la dose élevée de topiramate en monothérapie ou en placebo. Ce qui démontre l'effet synergique de la combinaison.

L'essai CONQUER a évalué 2487 patients avec IMC entre 27-45 kg / m² avec aux moins deux comorbidités. Par analyse, les résultats étaient similaires, avec une perte de 10,4%, 8,4% et 1,8% pour Qnexa® dose élevée, dose moyenne et placebo, respectivement.

De plus, Il y a eu une amélioration significative de certains marqueurs du risque cardiovasculaire : tour de taille, pression artérielle, lipidémie, glycémie et hémoglobine glyquée.

2.2.3.3 *Perspectives thérapeutiques* (111)

D'autres associations sont en cours d'études cliniques comme la Sibutramine/Topiramate, Sibutramine/Orlistat, Bupropion/Zonisamide

3. Utilisation non médicale des amphétamines

Après avoir dressé un inventaire des différentes utilisations des amphétamines en thérapeutique, nous allons observer maintenant leur utilisation non médicale comme conduite dopante. Une conduite dopante est une consommation de produits pour surmonter une situation sociale, professionnelle ou encore sportive réclamant beaucoup d'énergie.

Depuis toujours, l'homme cherche à améliorer ses performances, à repousser ses limites. L'utilisation de substances dopantes soulève d'une part des problèmes éthiques, et d'autre part des problèmes de santé (toxicité des produits, pureté, dosage).

On rencontre principalement ce phénomène chez les sportifs, les militaires et les étudiants. Nous verrons ces trois « utilisations dopantes ». Il existe d'autres conduites dopantes socioprofessionnelles que nous n'aborderons pas ici.

3.1 Utilisation dans le domaine militaire

La consommation des amphétamines à grande échelle a débuté pendant la Seconde Guerre mondiale. Les propriétés des amphétamines ont été découvertes au cours d'opérations militaires.

3.1.1 Utilisation historique (112)

À partir des années 30, les Allemands s'intéressent aux propriétés psychostimulantes (vigilance, masquage de la fatigue, concentration, privation de sommeil, anorexigène) des amphétamines pour une utilisation militaire.

En 1937, un laboratoire Allemand Temmler® commercialise et brevète la Pervitine® (méthamphétamine) produite à partir de l'éphédrine.

Au cours de la Seconde Guerre mondiale, l'armée Allemande envahit l'Europe à une vitesse extraordinaire. Pour soutenir et aider les soldats nazis, les médecins leur délivrent des comprimés de Pervitine® (méthamphétamine) qui doivent leur permettre de conserver leur énergie.

En 1939, la Pervitine® est utilisée dans les armées de l'air et de terre Allemandes et Japonaises, entre autres (conducteurs de motos, de blindés, soldats).

En 1940, les aviateurs britanniques de la Royal Air Force gagnèrent la bataille d'Angleterre en partie grâce à la consommation de Bensedrine®.

Plus récemment, en 1990, les amphétamines (la dextroamphétamine) ont été utilisées lors de la guerre du Golfe par les pilotes Américains.

3.1.2 Utilisation actuelle (113)

La fénéthylline a été synthétisée par la société allemande Degussa® en 1961. Elle a été brevetée en 1963 puis utilisée pendant 20 ans pour traiter les troubles de la concentration, de l'hyperactivité, de la dépression et de la narcolepsie. La fénéthylline a également été utilisé par les étudiants avant les examens scolaires et par les femmes comme agent anorexigène.

Mais elle a été retirée du marché français en 1993 après constatation de graves lésions cardiaques.

Elle est depuis 1986 classée dans la liste des substances psychotropes par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

Jusqu'en 2011, le principal pays producteur de ce produit était la Libye. Après 2011, la fénéthylline est surtout produite et consommée en Syrie. La Syrie, bénéficiant d'une position stratégique au Moyen-Orient, est aussi le principal exportateur de Captagon®. Le Captagon® est aujourd'hui très utilisé par les

djihadistes de Daesch. Elle est également très prisée des membres d'Al-Nosra et des soldats de l'Armée syrienne libre (ASL) sur le front syrien.

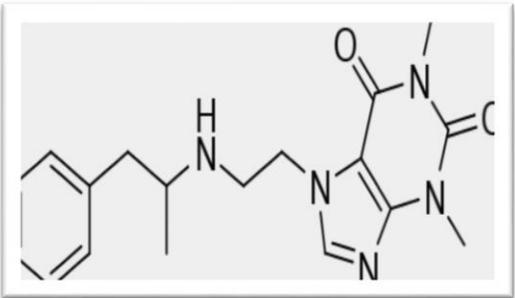
La petite pilule blanche est devenue un vrai moteur de l'économie de guerre. Selon l'ONU DC, les revenus annuels de production du Captagon® sont utilisés pour le financement des armes.

Sa production a explosé au début des années 2000 où elle est synthétisée dans la clandestinité, en utilisant des techniques chimiques simples et peu coûteuses.

Le Captagon® est utilisé par les soldats pour ses effets psychostimulants : l'euphorie, l'énergie, l'éveil, la résistance aux douleurs, et une sensation d'invincibilité. (113)

- *Caractéristiques physico-chimiques*

Tableau 35 : Structures et caractéristiques physico-chimiques de la fénétylline

Structure	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><u>Nom IUPAC</u> : 1,3-diméthyl-7-[2-(1-phénylpropan-2-ylamino) éthyl] purine-2,6-dione</p> <p><u>Formule brute</u> : C₁₈H₂₃N₅O₂</p> <p><u>Masse molaire</u> : 341.41 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. Fénétylline. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).
<https://fr.wikipedia.org/wiki/F%C3%A9n%C3%A9tylline>)

- *Pharmacologie*

La fénétylline est constituée d'une molécule d'amphétamine liée à une molécule de théophylline par un pont éthyle. La fénétylline est une prodrogue de ces deux molécules. Ainsi, l'effet pharmacologique final est le résultat de l'action

combinée de ces deux agents stimulants (une base xanthique et une amphétamine).

La fénéthylline stimule le système nerveux central, augmentant la vigilance, la capacité de concentration et la performance physique, tout en offrant une sensation de bien-être et une suppression de l'appétit. La fénéthylline provoque une bronchodilatation, une tachycardie et une hypertension artérielle modérée.

Cependant, la fénéthylline n'augmente pas autant la pression sanguine que les amphétamines. Ainsi, elle pourrait être utilisée par des personnes atteintes de problèmes cardiovasculaires. Ces effets modérés sur la pression artérielle sont dus au fait que la théophylline est un vasodilatateur contrairement aux amphétamines qui sont des vasoconstricteurs.

L'utilisation à long terme de fénéthylline conduit à des effets secondaires semblables à ceux des amphétamines : troubles du système nerveux, troubles cardiovasculaires, troubles gastro-intestinaux, ... (114)

3.2 Utilisation dans le domaine sportif

3.2.1 Généralités (115)

Le mot dopage est issu de l'anglais « *to dope* » qui signifie se droguer.

Le dopage est une pratique ancienne. Les débuts du dopage remontent à l'Antiquité où les grecs consommaient des mélanges d'herbes et de champignons pour améliorer leurs performances sportives.

Le « dopage moderne » date de la fin du XIX^{ème} siècle où les athlètes Français buvaient un mélange de vin et de feuilles de coca dans le but de réduire la sensation de fatigue (vin Mariani®).

Au fil des siècles, les progrès de la pharmacologie ont permis la synthèse de nouvelles substances utilisées par les sportifs pour se surpasser.

Au début du XX^{ème}, la consommation d'alcool, de cocaïne ou de strychnine se répand dans l'athlétisme.

Depuis, les pressions sportives, économiques et idéologiques n'ont cessé d'augmenter et la quête des performances sportives s'est accentuée.

Après la Seconde Guerre mondiale, les grandes compétitions sportives comme le tour de France ou les Jeux Olympiques reprennent en Europe. Les sportifs de l'après-guerre voient circuler à cette période une nouvelle classe de substances

capable de réduire la fatigue : ce sont **les amphétamines**. Nous limiterons notre étude aux stimulants de type amphétaminique.

L'utilisation des amphétamines par les sportifs débute aux jeux olympiques de 1948. Elle est aisée puisque les amphétamines sont en vente libre en France, en pharmacie, jusqu'en 1955.

En 1967, Tom Simpson, un cycliste Anglais meurt d'un surdosage d'amphétamines au Mont Ventoux pendant le tour de France. Depuis, le comité international olympique (CIO) interdit les stimulants.

En 1968, Jupp Elze, un boxeur Allemand décède après avoir consommé de la Pervitine® (méthamphétamine).

En 1985, Serge Simon dénonce la consommation de Captagon®, une amphétamine, dans le monde du rugby.

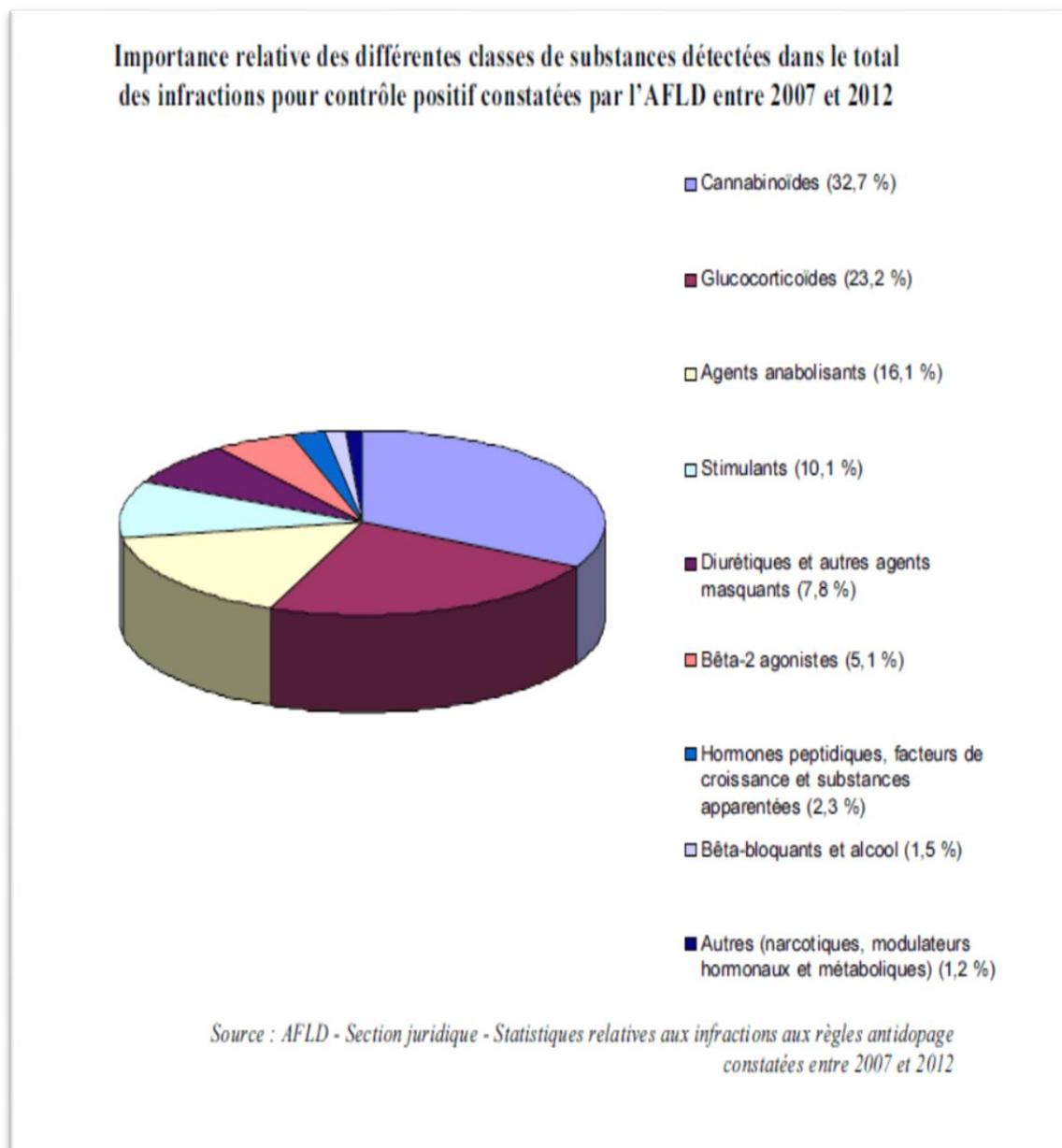


Figure 33 : Répartition des substances dopantes dans les cas positifs recensés par l'AFLD entre 2007 et 2012

(Source : Sénat. *Lutte contre le dopage : avoir une longueur d'avance*. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). <http://www.senat.fr/rap/r12-782-1/r12-782-14.html>)

3.2.2 Lutte antidopage (115)

En 1967, la commission médicale du comité international olympique est créée.

En 1972, le CIO publie une liste de produits dopants. Cette même année, Les contrôles permettent de détecter la présence d'amphétamines.

En 1999, l'Agence mondiale antidopage (AMA) est mise en place en qualité de fondation internationale indépendante, chargée de promouvoir, coordonner et superviser la lutte contre le dopage dans le sport. Elle a été créée le 10 novembre 1999. Son bureau principal est à Montréal.

L'agence mondiale antidopage (AMA) dresse régulièrement une liste de produits interdits, tout en précisant que « l'utilisation de tout médicament devrait être limitée à des indications médicalement justifiées ».

Tableau 36 : Substances interdites en permanence (en et hors compétition) et substances et méthodes interdites en compétition

<u>1. Substances interdites en permanence (en et hors compétition) :</u>
S1. Agents anabolisants
S2. Hormones et substances apparentées
S3. β 2-agonistes
S4. Antagonistes et modulateurs hormonaux

S5. Diurétiques et autres agents masquants

M1. Amélioration du transfert d'oxygène

M2. Manipulation chimique et physique

M3. Dopage génétique

2. Substances et méthodes interdites en compétition :

S1 à S5, M1 à M3

S6. Stimulants

S7. Narcotiques

S8. Cannabinoïdes

S9. Glucocorticoïdes (exceptées préparations topiques)

3. Substances interdites dans certains sports :

P1. Alcool (éthanol) : en compétition

P2. β -bloquants : en compétition (et hors compétition pour certaines épreuves)

4. Substances spécifiques

La liste des interdictions recense 62 stimulants qui peuvent être retrouvés dans les analyses d'un athlète pour trois raisons :

- Consommation par inadvertance d'un médicament (pseudoéphédrine par exemple)

- Consommation délibérée en usage récréatif
- Consommation délibérée à des fins de dopage.

Dans le domaine sportif, on désigne par le terme « stimulant », les agents agissant sur le système nerveux central affectant l'humeur, l'éveil, la locomotion et l'appétit, ou ciblant le système nerveux sympathique et ayant un effet cardiovasculaire. Les stimulants ne sont interdits qu'en compétition.

La majorité des stimulants de la liste comprend des produits classés comme monoaminomimétiques qui agissent soit directement, soit indirectement via une augmentation de la libération d'agonistes endogènes.

Les agents les plus puissants (comme la cocaïne et les amphétamines) comportent, en plus des problèmes d'altération de l'humeur et de dépendance, un risque de mort subite après complications cardiovasculaires ou troubles de régulation de la température corporelle.

3.2.3 Dopage sportif aux amphétamines (115)

3.2.3.1 Sports concernés

Les amphétamines sont généralement utilisées dans les sports réclamant une certaine concentration, de la force ainsi que de l'endurance. Les sports les plus concernés par le dopage aux amphétamines sont donc le cyclisme, l'athlétisme, la natation, l'alpinisme, le culturisme.

Il a été démontré que les amphétamines amélioraient les performances sportives anaérobiques mais auraient moins d'effets sur la performance des sports aérobiques.

3.2.3.2 Produits utilisés

Il existe deux catégories de stimulants :

- Les stimulants spécifiés sont des substances retrouvées dans des médicaments (médicaments en vente libre comme la pseudoéphédrine). Les sportifs testés positifs à ces substances ont la possibilité de prouver que leur utilisation n'a pas servi à l'amélioration de leurs performances lors de test de dopage positif. Ce dopage peut être considéré comme involontaire.

- Les stimulants non spécifiés sont des molécules ne pouvant pas donner lieu à un dopage involontaire.

Tableau 37 : Substances amphétaminiques spécifiées et Substances amphétaminiques non spécifiées

Substances amphétaminiques spécifiées	Substances amphétaminiques non spécifiées
<p>Pseudoéphédrine/ éphédrine</p> <p>Méthylphénidate</p> <p>Sélégiline</p> <p>Bupropion</p> <p>Phényléphrine</p> <p>Cathine/ Cathinone</p> <p>Epinéphrine/ Adrénaline</p> <p>Phénylpropanolamine</p> <p>Benzfétamine</p> <p>Étiléfrine</p> <p>Octopamine</p> <p>Sibutramine</p>	<p>Amphétamine</p> <p>Amfepramone</p> <p>Benfluorex</p> <p>Clobenzorex</p> <p>Fencamine</p> <p>Mefenorex</p> <p>Methamphétamine</p> <p>Fénétylline</p> <p>Fenfluramine</p> <p>Fenproporex</p> <p>Mesocarb</p> <p>Phentermine</p>

Ces substances sont toutes interdites en compétition.

Quelques surnoms sont donnés comme « Cap » pour Captagon®, « Tintin » pour Pervitine®, « tonton » pour le Tonedron®.

Les amphétamines furent les produits dopants les plus utilisés par l'homme pour ses effets stimulants. Les amphétamines furent également à l'origine de produits masquants pour éviter de détecter leur prise lors d'un contrôle anti-dopage (modification du pH urinaire).

Toutes les amphétamines sont interdites par les codes de l'AMA et du CIO. L'analyse en laboratoire est qualitative seulement, en vérifiant la présence de métabolites dans l'urine. La présence d'amphétamine dans l'urine peut être décrite comme une grave infraction de dopage, car les amphétamines ne sont plus utilisées en thérapeutique.

- Cas de la pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est disponible sans ordonnance et peut positiver un contrôle anti-dopage. Ainsi, le pharmacien d'officine doit bien informer son patient (éviter l'automédication, privilégier des traitements alternatifs, consulter un médecin du sport).

3.2.3.3 Effets recherchés

Les amphétamines sont des substances psychotropes qui exercent un effet psychostimulant majeur et un effet anorexigène. Elles sont communément appelées « amphètes », « speed », « cristal », « ice », « glass », « crank ».

Les effets recherchés sont physiques et psychiques et se font ressentir assez rapidement, en une heure ou deux :

- La diminution, et parfois la suppression totale de la sensation de fatigue et de l'envie de dormir ;
- La diminution de la sensation de faim (perte de graisse corporelle) ;
- L'euphorie, la confiance en soi qui conduit à surestimer ses capacités et sous-estimer les obstacles ;
- L'amélioration des temps de réaction en cas de fatigue ;
- L'augmentation de l'accélération et de l'endurance.

Selon la dose, l'effet recherché serait différent. De grosses doses d'amphétamines augmenteraient l'agressivité tandis que des faibles doses augmenteraient la vigilance. Par exemple, dans le football, les doses varient selon la position du joueur sur le terrain. Les positions défensives (défenseurs, milieu défensif, gardiens) nécessitent une grande vigilance ; dans ces cas une dose faible d'amphétamines (5 à 20mg) est suffisante. En revanche, les attaquants, nécessitant une grande agressivité peuvent absorber de fortes doses d'amphétamines, allant de 50mg à 150 mg.

3.2.3.4 Effets indésirables

Les amphétamines présentent de nombreux effets indésirables aigus et chroniques. Les effets secondaires sont d'autant plus nombreux et sévères que les doses sont importantes. Des troubles cardiovasculaires peuvent survenir avec une tachycardie, des palpitations ou encore une hypertension artérielle. Ces troubles peuvent entraîner un arrêt cardiaque pouvant être fatal (affaire du cycliste Tom Simpson) ou d'hémorragie cérébrale.

Les amphétamines peuvent provoquer des troubles comportementaux avec de l'anxiété, une agressivité, des délires ou des hallucinations. Au long cours, des dyskinésies des muscles faciaux et masticateurs peuvent apparaître.

Enfin, en cas d'arrêt brutal des amphétamines, un syndrome de manque peut se faire ressentir avec un syndrome anxio-dépressif, une fatigue chronique et un mal-être général.

3.3 Utilisation dans le domaine festif

La consommation festive et récréative est souvent pratiquée de façon occasionnelle lors d'évènements spéciaux (festivals, concerts,). Les effets recherchés sont l'euphorie et la désinhibition (augmenter la sociabilité).

Les consommateurs recherchent donc soit des produits stimulants (amphétamine, cocaïne) soit des entactogènes (LSD, ecstasy).

3.3.1 l'ecstasy (116)

*(Du latin *ecstasis* : « action d'être hors de soi »)*

L'ecstasy (MDMA : méthylène-dioxyméthamphétamine) a été synthétisée pour la première fois en 1898 par le chimiste Allemand Anton Köllisch. Elle a été ensuite brevetée en 1914 par les laboratoires Merck® pour ses propriétés anorexigènes et stimulantes.

L'ecstasy réapparaît en 1955 aux Etats-Unis où les chercheurs de l'armée sont en quête de nouvelles substances susceptibles d'être utilisées par les soldats lors des combats.

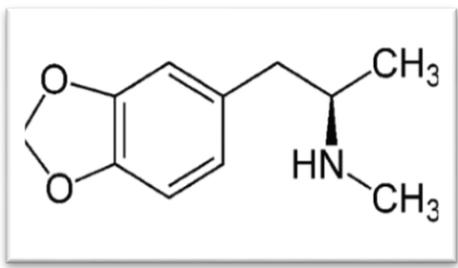
Dans les années 70, la MDMA est utilisée par des psychothérapeutes convaincus de ses applications thérapeutiques (permettant aux patients d'exprimer plus

aisément leurs maux). En 1986, la MDMA est inscrite sur la liste des stupéfiants en France. Elle sera classée par la « Drug Enforcement Administration » parmi les substances entraînant une forte dépendance sans finalité médicale. Son utilisation et sa fabrication tombent alors dans l'illégalité. Le marché parallèle de MDMA débute.

Depuis les années 80, l'ecstasy se rencontre largement dans les milieux festifs pour ses propriétés stimulantes et empathogènes. La MDMA accompagne certains mouvements musicaux : « techno », « raves », « free-party », « acid-house ». L'ecstasy est consommée dans les festivals, les concerts, en boîte de nuit, principalement chez les adolescents et les jeunes adultes.

- *Caractéristiques physico-chimiques*

Tableau 38 : Caractéristiques physico-chimiques de l'ecstasy

Structure	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><u>Nom IUPAC</u> : 1-(1,3-benzodioxol-5-yl) -N-méthylpropan-2-amine</p> <p><u>Formule Brute</u> : C₁₁H₁₅NO₂</p> <p><u>Masse molaire</u> : 193,24 g/mol</p>

(Source : Wikipédia. MDMA. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016).
<https://fr.wikipedia.org/wiki/MDMA>)

La MDMA possède une base de type « mescaline » (hallucinogène) amphétaminique qui est substituée au niveau 3,4 d'un groupement méthylène-dioxy. Cette bipolarité structurelle et chimique lui confère des propriétés stimulantes et hallucinogènes. Ces deux propriétés sont à l'origine de son succès auprès de ses utilisateurs.

La MDMA se présente dans sa forme pure comme une poudre cristalline blanche. Sur le marché parallèle, la MDMA est retrouvée sous forme de comprimés (une des faces est gravée de symboles variés selon les effets supposés et de la signature du fabricant : pouvoir aphrodisiaque, capacité hallucinogène...)

- *Pharmacologie*

La MDMA agit sur le système nerveux central et périphérique.

La MDMA agit principalement sur les récepteurs sérotoninergiques :

- Il agit sur les autorécepteurs 5HT1-A présynaptiques stimulant la libération de sérotonine au niveau des neurones du raphé dorsal.
- C'est un agoniste spécifique des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques de type 5HT2-A (responsables des hallucinations).

- Il serait un inhibiteur compétitif et sélectif de la mono-amine-oxydase A et diminuerait donc le catabolisme de la sérotonine.
- Il serait un puissant inhibiteur de la recapture de la sérotonine en se fixant sur la pompe membranaire de transport.

- *Pharmacocinétique*

Les doses habituellement ingérées sont de 50 à 150 mg. Le produit est normalement administré per os mais peut aussi être fumé ou injecté dans le sang.

Per os, la MDMA est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal et les premiers effets se manifestent environ une demi-heure plus tard. La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 2 heures. La demi-vie plasmatique est d'environ 9 heures pour une dose de 100 mg.

La distribution s'effectue principalement dans le système nerveux central.

Les cytochromes hépatiques P450 de type 2D6 et 3A4 interviennent majoritairement dans la dégradation de la MDMA, qui est éliminée par voie rénale.

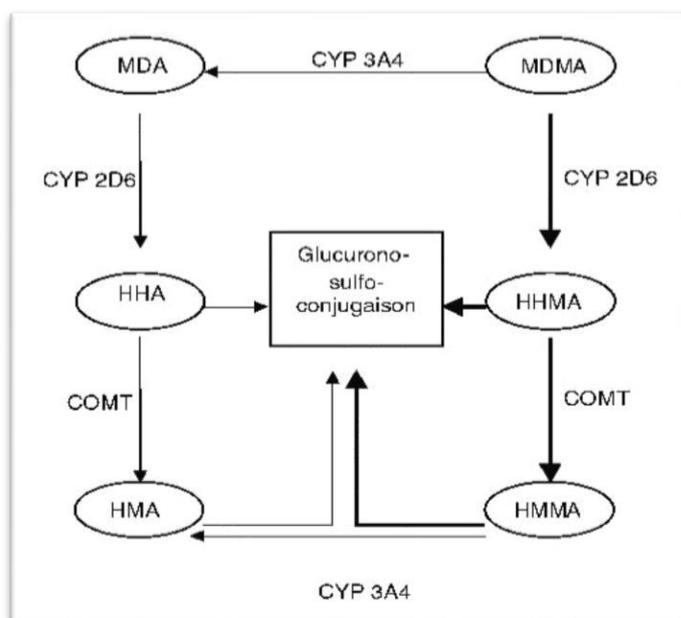


Figure 34 : métabolisme du MDMA.

(Source : Simon L, Patri E, Gury C, Cousin F-R. *Pharmacologie et toxicologie clinique de l'ecstasy*. *L'Information Psychiatrique*. 1 mars 2003 ;79(3) :233-42.)

- *Effets recherchés*

Ses effets sur le psychisme sont dose-dépendants.

Sa consommation permet une levée des inhibitions sociales, une augmentation de la sensualité et des besoins de contacts humains (d'où son surnom : « pilule d'amour »).

La consommation d'une faible dose de MDMA (50mg à 150 mg) permet de ressentir seulement l'effet psychostimulant amphétaminique (diminution de la fatigue, agitation, effets sympathomimétiques et végétatifs).

A plus fortes doses, des effets psychologiques surviennent : euphorie, empathie, renforcement de l'intimité, logorrhée, augmentation des perceptions et des sensations, ouverture à de nouvelles idées, augmentation de l'expression des émotions.

- *Effets indésirables*

Les effets toxiques de la MDMA sont variables selon les individus.

Tableau 39 : Effets secondaires de l'ecstasy (116)

Effets indésirables
<ul style="list-style-type: none">◆ Affections cardio-vasculaires (tachycardie, hypertension)◆ Affections digestifs (nausées, diarrhée, anorexie)◆ Affections neuropsychiatriques (dépression, angoisse, insomnie, psychose, hallucinations, délires)◆ Affections somatiques (affections hépatiques, rénales)◆ Trismus, convulsions, ataxie, douleurs musculaires, rhabdomyolyse, agitation psychomotrice<ul style="list-style-type: none">◆ Hyperthermie et déshydratation

3.3.2 Autres produits apparentés à la MDMA

(116)

D'autres substances apparentées à la MDMA existent comme la MDA (méthylènedioxyamphétamine), MDEA (méthylènedioxyethylamphétamine), MBDB (N-méthyl-1-(1,3-BenzoDioxol-5-yl) -2-Butanamine).

La MDEA est moins puissante que la MDMA. Le MBDB est moins puissant que la MDMA et n'aurait pas d'effets hallucinogènes.

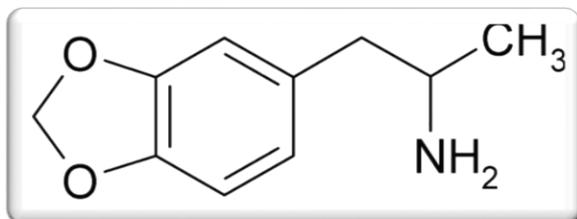


Figure 35 : Structure du MDA

(Source : Wikipédia. MDA. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). <https://fr.wikipedia.org/wiki/3,4-M%C3%A9thyl%C3%A8nedioxyamph%C3%A9tamine>)

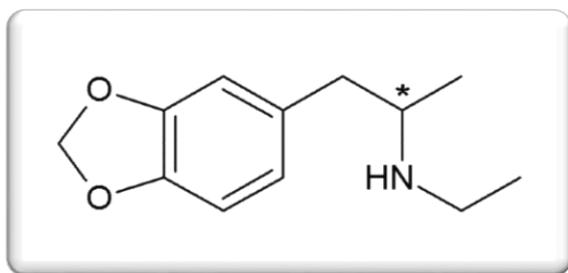


Figure 36 : structure du MDEA

(Source : Wikipédia. MDEA. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). <https://fr.wikipedia.org/wiki/MDEA>)

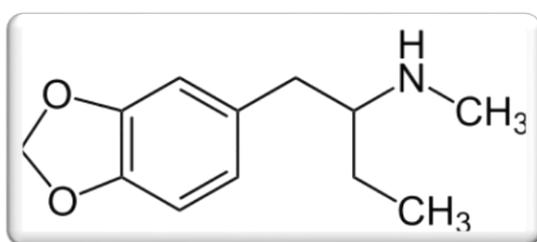


Figure 37 : Structure du MBDB

(Source : Wikipédia. MBDB. [En ligne]. (Consulté le 10 novembre 2016). <https://fr.wikipedia.org/wiki/MBDB>)

3.3.3 Nouvelle substance amphétaminique de synthèse (116)

De nouvelles drogues de synthèse ont fait leur apparition sur le marché de la drogue pour contourner les lois. Elles correspondent le plus souvent à des analogues ou dérivés de médicaments ou drogues existants, obtenus en modifiant les structures chimiques à des degrés variables.

En effet, à partir de la structure amphétaminique de base, on ajoute des radicaux pour créer des dérivés.

Chez l'homme, les effets recherchés sont les mêmes que ceux de la MDMA (effet stimulant, entactogène et hallucinogène).

Les dérivées amphétaminiques comprennent une large variété de drogues.

Nous pouvons citer la 4-fluoro-amphétamine, la 4-méthyl-amphétamine, DOM (2,5-diméthoxy-4-méthylamphétamine), DOB (2,5-diméthoxy-4-bromoamphétamine), PMA (paraméthoxyamphétamine), les cathinones (méphédronne, méthylone, éthylone, butylone).

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mr. MANNKOUR Abdellah

Les amphétamines constituent un groupe de molécules psychostimulantes et psychoanaleptiques découvertes il y a plus d'un siècle. L'ancêtre commun de toutes les amphétamines est l'éphédrine, un alcaloïde extrait de l'*Ephedra sinica*.

Les amphétamines sont des molécules de synthèse appartenant à la famille des phényléthylamines. Structurellement, de nombreuses molécules dérivent des amphétamines.

Ce travail a pour but de dresser un panorama des utilisations anciennes, actuelles et futures des amphétamines d'un point de vue pharmaceutique et médical, tout en retraçant leurs mésusages au cours de l'histoire récente.

Ainsi, si les amphétamines ont été notamment utilisées initialement comme agents coupe-faim. Ces molécules ont toutes été interdites dans cette indication en raison des effets cardiaques potentiellement graves.

À l'heure actuelle, l'utilisation médicale des dérivés amphétaminiques est limitée à quelques indications. Ainsi, les amphétamines et leurs dérivés ont une place prépondérante dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

D'autres indications médicales sont traitées par des dérivés d'amphétamines (la maladie de Parkinson, la narcolepsie, le sevrage tabagique, les affections rhinologiques).

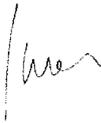
Enfin, dans la dernière partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à la prise

d'amphétamines chez des personnes saines, comme stimulant cognitif et « agent dopant ». Cet usage a été largement étudié et développé dans le monde militaire mais a également atteint le monde civil (milieu sportif, artistique voire étudiant).

Ce panorama centré sur les amphétamines démontre ainsi la multiplicité de leurs indications thérapeutiques et non-thérapeutiques, illustrant bien la « face lumineuse » et la « face sombre » de cette famille pharmacochimique particulière.

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 5 mai 2017

Le Président de la thèse,
Professeur L. ZIMMER



Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
Faculté de Pharmacie
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,
Professeure C. VINCIGUERRA

~~P/La Directrice et par délégation
La directrice adjointe
Pr. Stéphanie BARRACON~~

Bibliographie

1. Sueur C. Trip, speed et taz. *Psychotropes*. 2004 ;10(1) : 61-97.
2. Horel S, Lentin J-P. *Drogues et cerveau*. Paris : Actuel édition du Panama, 2005. 205p.
3. Richard D. *Les drogues*. 1ère éd. Paris : Armand Colin, 2005.
4. Nouvel P. *Histoire des amphétamines*. 1ère éd. Paris : Presses Universitaires de France, 2009. 320p.
5. Laure P, Richard D, Senon J-L, Pirot S. Psychostimulants et amphétamines. *Revue documentaire Toxibase*. 1999 ; 1 : 1–16.
6. Strohl MP. Bradley's Bensedrine Studies on Children with Behavioral Disorders. *Yale J Biol Med*. Mars 2011 ;84(1) :27-33.
7. Opimed. Chapitre 3 : Petite histoire des amphetamines. [En ligne]. <http://www.opimed.org/IMG/Extraits.pdf> (consulté le 20 Juillet 2016).
8. Dussurgey M. *Les psychostimulants, entre médicaments et dopants [Thèse d'exercice]*. Lyon, France : Université Claude Bernard ; 2014.
9. Daguerre J-B. *De la triche à la performance : l'amphétamine, une molécule thérapeutique utilisée à des fins dopantes [Thèse d'exercice]*. Montpellier, France : Université de Montpellier I. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques ; 2014.
10. Freye E. *Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs : A comprehensive review on their mode of action, treatment of abuse and intoxication*. Dordrecht, Pays-Bas : Springer Netherlands : Springer e-books : Imprint : Springer : Springer e-books ; 2010.
11. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*. Juin 2013 ;27(6) :479-96.
12. M.H Ghysel. *Amphétamines et dérivés*. [En ligne]. 2004 [consulté le 20 Juillet 2016]. <http://www.em-premium.com.docelec.univ-lyon1.fr/showarticlefile/23625/16-39218.pdf>

13. Bruno Millet, Jean-Marie Vanelle, Joseph Benyaya. Prescrire les psychotropes. France : Elsevier Masson, 2014. 496p.
14. Schabowski L. Les amphétamines psychostimulantes : histoire, effets, usages et dérivés [Thèse d'exercice]. Reims, France : Université de Reims Champagne-Ardenne ; 2011.
15. Rault K. Les amphétamines : rappel historique et pharmacologique : implications dans les thérapeutiques actuelles [Thèse d'exercice]. Caen, France : Université de Caen. UFR des sciences pharmaceutiques ; 2004.
16. Bui Champenois TNP. Amphetamines licites et illicites : aspects analytique et toxicologique [Thèse d'exercice]. Paris, France ; 1999.
17. Bosc F. Consommation actuelle de l'amphétamine et de ses dérivés et moyens de prévention [Thèse d'exercice]. Bordeaux, France : Université de Bordeaux II ; 2006.
18. Mohamed Ben Amar, Louis Léonard. Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. Pu De Montreal, 2003. 894p.
19. Vermette-Marcotte AE. Traitement de l'intoxication par les amphétamines, les cathinones et leurs analogues synthétiques. Bulletin d'information toxicologique 2016 ;32(2) : 13-18.
20. Laure P, Richard D, Senon J-L, Pirot S. Psychostimulants et amphétamines. Revue documentaire Toxibase. 1999 ; 1 : 1-16.
21. Bourneville D.M. Le traitement médico-pédagogique de différentes formes de l'idiotie, cité dans Duché D-J, Histoire de la psychiatrie de l'enfant, Paris, PUF, 1990
22. Wahl G. L'hyperactivité. PUF. Paris : Presses universitaires de France ; 2009.
23. Haute Autorité de Santé. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, Recommandation de Bonnes Pratiques, décembre 2014.
24. Dopchie N. Le syndrome hyperkinétique. Dans : Psychiatrie de l'enfant. Presse Universitaires de France. 1968, p.589-629.

25. Chess S. Development Theory Revisited : Findings of Longitudinal Study. Canadian Journal of Psychiatry, 24, p. 101-112.
26. Haute Autorité de Santé. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, Recommandation de Bonnes Pratiques, décembre 2014.
27. Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree, M, et al. Prenatal smoking might not cause attention- deficit/hyperactivity disorder : evidence from a novel design. Biol Psychiatry. 2009 ; 66(8) : 722-7.
28. Millichap JG. Etiologic classification of attention- deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2008 ; 121(2) : 358-65.
29. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder : an ALE meta-analysis. J Child Psychol Psychiatry. 2006 ;47(10) : 1051-62.
30. Wahl G. L'hyperactivité. PUF. Paris : Presses universitaires de France ; 2009.
31. Purper-Ouakil D, Wohl A, Cortese S, Michel G, Mouren M-C. Le trouble déficitaire de l'attention-hyperactivité de l'enfant et de l'adolescent. Annales Médico- Psychologiques. 2006 ; 164 (1) : 63-72.
32. Wahl G. L'hyperactivité. PUF. Paris : Presses universitaires de France ; 2009.
33. Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, et al. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults : recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2007 ;21(1) :10-41.
34. Purper-Ouakil D, Lepagnol-Bestel A-M, Grosbellet E, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité. Med Sci (Paris). 1 mai 2010 ; 26(5) : 487-96.
35. Gross-Tsur V, Shalev RS, Amir N. Attention deficit disorder : association with familial-genetic factors. Pediatr Neurol 1991 ;7(4) : 258-61.

36. Haute Autorité de Santé. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, Recommandation de Bonnes Pratiques, décembre 2014.
37. Haute Autorité de Santé. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, Recommandation de Bonnes Pratiques, décembre 2014.
38. Kappeler T. Méthylphénidate : base pour la pharmacie. PharmaJournal. 2007 ; 10(5) : 7-10.
http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/fr/Publikationen/AKA-Publikationen/07_10_Methylphenidat_F.pdf.
39. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit des médicaments ayant comme substance active le méthylphénidate. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
40. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence du Medikinet®. 3 octobre 2012. 14p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12144_MEDIKINET_03102012_AVIS_CT12144.pdf
41. > ANSM. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. Juillet 2013. p.25.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf
42. M Chiara J-P. Évaluation du rapport bénéfice/risque du méthylphénidate [Thèse d'exercice]. Grenoble, France : Université Joseph Fourier ; 2005.
43. WOLRAICH ML, DOFFING MA. Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. CNS Drugs, 2004, 18(4) : 243-250.
44. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé. 2012.
http://www.revihop06.org/formation/diaporamas/HAS%20methylphenidate_reeval_annexe.pdf

45. ANSM, Résumé des caractéristiques du produit du méthylphénidate. Juin 2016. p.29.
<http://document-rcp.vidal.fr/ff/33fb6f29baff4c0597c1f1d9415ec6ff.pdf>
46. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence du Medikinet®. 3 octobre 2012. 14p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12144_MEDIKINET_03102012_AVIS_CT12144.pdf
47. Laboratoires Paladin. Monographie de produit Dexedrine®. 21 mars 2016. 28p.
http://www.paladin-labs.com/our_products/dexedrine_fr.pdf?ver=9.0
48. Shire Pharma Canada. Monographie de produit Adderall®. 23 Septembre 2015. 40p.
<http://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdf/files/product%20information/adderall-xr-pm-fr.pdf>
49. Vidil G. La méthamphétamine : portrait d'une drogue [Thèse d'exercice]. Lille, France : Université du droit et de la santé ; 2012.
50. Orphanet. La narcolepsie cataplexie. Juillet 2006. p.8.
<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Narcolepsie-FRfrPub3637.pdf>
51. CNRTL. Narcolepsie. [En ligne]. 2012 (consulté le 14 novembre 2016).
<http://www.cnrtl.fr/definition/narcolepsie>
52. Todman D. Narcolepsy : a historical review. The Internet Journal of Neurology. 2007 ; 9 (2) : 4.
53. Dauvillier Y, Arnulf I. La narcolepsie avec cataplexie. Revue neurologique. 2008 ; 164 : 634-645.
54. Mitler MM, Hajdukovic R, Erman M, Koziol JA. Narcolepsy. J Clin Neurophysiol. janv 1990 ; 7(1) : 93-118.
55. Billiard M, Signalet J. Extraordinary association between HLA DR2 and narcolepsy. Lancet 1985, I, 226-227.
56. Mignot E. A hundred years of research : history of narcolepsy. Archives Italiennes de biologie. 2001 ; 139 (3) : 207-20.

57. Nunez A, Rodriguo-Angulo M-L, DeAndres I, Garzon M. Hypocretin/Orexin Neuropeptides : Participation in the Control of Sleep-Wakefulness Cycle and Energy Homeostasis. *Current Neuropharmacology*. Mars 2009 ; 7 (1) : 50-59.
58. Ollat H. Narcolepsie et hypocréatine/orexine. *Neuropsychiatrie : Tendances et débats*. 2002 ; 17 : 31-38.
59. Gervasoni D. Neuromodulation de l'activité des neurones monoaminergiques au cours du cycle veille-sommeil : approches électrophysiologique et pharmacologique chez le rat vigile. [Thèse de doctorat]. Lyon, France : Université Claude Bernard ; 2000.
60. S.H.Onen, F.Onen, M.Jouvet. La narcolepsie. [En ligne]. [Consulté le 20 janv 2017]. <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/onen/narcolepsie/sommaire.php>
61. HAS. Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil : mai 2012. 177p. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/place_et_conditions_de_realisation_de_la_polysomnographie_et_de_la_polygraphie_respiratoire_dans_les_troubles_du_sommeil_-_rapport_devaluation_2012-06-01_11-50-8_440.pdf
62. H.Bastuji. Evaluation de la somnolence diurne excessive - Narcolepsie et hypersomnie idiopathique. e-INSERM ; 2014. http://www.cen-neurologie.fr/Data/upload/files/RhoneAlpes/2014/sommeil_psychiatrie/2014_11_Hypersomnies_H_BASTUJI.pdf
63. Billiard M, Dauvilliers Y. Hypersomnies. Dans : Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie [17-025-B-15], 2004.
64. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence, Avis Modiodal® : juin 2009.6p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/modiodal_-_ct-2921.pdf
65. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence, Avis Ritaline® : octobre 2012.8p http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12083_RITALINE_03102012_AVIS_CT12083.pdf
66. Thorpy MJ. Update on therapy for narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol*. mai 2015 ; 17(5) : 347.

67. Maresova P, Novotny M, Klímová B, Kuča K. Treatment cost of narcolepsy with cataplexy in Central Europe. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 ;12 :1709-15.
68. Gateff D. Les thérapies cellulaires dans le cadre de la Maladie de Parkinson : vers une nouvelle ère thérapeutique ? [Thèse d'exercice]. Nancy, France : Université de Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques ; 2009.
69. Ankri J. Le vieillissement cérébral : les thérapies médicamenteuses, BRAIN AGEING : THERAPIES. *Gérontologie et société.* 1 avr 2009 ;24 / n° 97(2) :115-27.
70. Dézsi L, Vécsei L. Monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017.
71. Haute Autorité de Santé. Maladie de Parkinson. Septembre 2016. 86p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf
72. Grabli D. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs. *La Presse Médicale.* Mars 2017 ;46(2, Part 1) : 187-94.
73. Ziegler M., Bleton J.-P, De Reecondo J. La maladie de Parkinson et son traitement. Paris : Frison-Roche ; 1993.
74. Finestre C. Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson [Thèse d'exercice]. Toulouse, France : Université Toulouse III - Paul Sabatier ; 2013.
75. Havet A. La prise en charge du parkinsonien [Thèse d'exercice]. Lille, France : Université du droit et de la santé ; 2012.
76. Miklya I. The significance of selegiline/ (-) -deprenyl after 50 years in research and therapy (1965-2015). *Mol Psychiatry.* Nov 2016 ;21(11) :1499-503.
77. Elsworth JD, Roth RH. Deprenyl : pharmacological aspects of its clinical effects. *Biogenic amines.* 1993 ; 9(5-6) : 381-94.
78. Lalloz J. Implication des inhibiteurs de la monoamine oxydase dans la maladie d'Alzheimer et dans la maladie de Parkinson [Thèse d'exercice]. Besançon, France : Université de Franche-Comté. Faculté de médecine et de pharmacie ; 2015.

79. Filloux S. La maladie de Parkinson et les effets secondaires des principaux traitements pharmacologiques : évaluation des troubles comportementaux à partir d'un groupe de patients [Thèse d'exercice]. Limoges, France : Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie ; 2016.
80. Shoulson I. DATATOP : a decade of neuroprotective inquiry. Parkinson Study Group. Deprenyl And Tocopherol Antioxidative Therapy Of Parkinsonism. Ann Neurol. sept 1998 ;44(3 Suppl 1) : S160-166.
81. Pain S. Neurotoxicité du 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP+) après injection intranigrale chez le rat : évaluation de l'altération de la voie dopaminergique nigrostriée [Thèse d'université]. Poitiers, France : Université de Poitiers ; 2001.
82. Maia S. Imagerie moléculaire de la neuroinflammation dans la maladie de Parkinson : étude préclinique dans un modèle animal de rat [Thèse de doctorat]. Tours, France : Université François-Rabelais ; 2012.
83. Organisation Mondiale de la Santé. Tabagisme. [En ligne]. Juillet 2015 [consulté le 20 janvier 2017].
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/fr/>
84. C.Hill. Épidémiologie du tabagisme. La Revue du Praticien, mars 2012 ; 62(3) : 325-29.
85. Foby L. Le tabac, les traitements d'aide au sevrage tabagique et leur évolution [Thèse d'exercice]. Montpellier, France : Université de Montpellier I. UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques ; 2011.
86. INSERM. Addictions. [En ligne]. Decembre 2014 [consulté le 3 janvier 2017].
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/addictions>
87. BARRETT SP. [11C] Raplocride PET technique used to assess the dopaminergic response to acute tobacco smoking in humans. Proceedings, Society on Research on nicotine and tobacco, 7th Annual meeting, Seattle, 2001.
88. FERRARI R, LE NOVERE N, PICCIOTTO MR, CHANGEUX JP, ZOLI M. Acute and long-term changes in the mesolimbic dopamine pathway after

- systemic or local single nicotine injections. Eur J Neurosci 2002, 15 : 1810-1818.
89. ERHARDT S, SCHWIELER L, ENGBERG G. Excitatory and inhibitory responses of dopamine neurons in the ventral tegmental area to nicotine. Synapse 2002, 43 : 227-237.
90. BALFOUR DJ, RIDLEY DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression : a factor in nicotine addiction ? Pharmacol Biochem Behav 2000, 66 : 79-85.
91. Baha MY. Prise en charge individuelle du sevrage tabagique : les facteurs déterminants du sevrage [Thèse de doctorat]. Paris, France : Université Pierre et Marie Curie ; 2010.
92. Croxo S, Deleforge J. Sevrage tabagique : intérêt des traitements non nicotiniques et rôle du pharmacien [Thèse d'exercice]. Lille, France : Université du droit et de la santé ; 2009.
93. ANSM. Résumé des Caractéristiques du produit du Zyban LP 150 mg. [En ligne]. Juin 2012 [consulté le 5 janvier 2017].
94. Perez M. Ces médicaments à risque utilisés au quotidien. [En ligne]. Février 2011 [consulté le 05 Janvier 2017]. <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/02/13/10739-ces-medicaments-risque-utilises-quotidien>
95. Lefebvre J. La cocaïne : de la plante jusqu'à la perspective d'un vaccin contre la dépendance [Thèse d'exercice]. Rennes, France : Université européenne de Bretagne ; 2010.
96. Karila L, Verney-Caillat S. Une Histoire de poudre : la cocaïne, tout le monde en prend. Pourquoi ? Paris, France : Flammarion ; 2010. 173 p.
97. Ragoucy-Sengler C. La cocaïne. Revue Française des Laboratoires. Avril 2000 ; 2000(322) : 35-40.
98. Karila L, Lafaye G, Reynaud M. L'addiction à la cocaïne : de l'épidémiologie aux approches thérapeutiques. L'information psychiatrique. 15 nov 2012 ; 85(7) :647-53.

99. Andres X. Pathologie hivernale et conseil en officine : le rhume [Thèse d'exercice]. Toulouse, France : Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences pharmaceutiques ; 2014.
100. Laccourreye O, Werner A, Giroud J-P, Couloigner V, Bonfils P, Bondon-Guitton E. Apport, dangers et limites de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine en tant que décongestionnant nasal. *Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale*. 17 févr 2015 ; 132(1).
101. Sanofi-aventis. Monographie de la pseudoéphédrine. [En ligne]. Mai 2016 [consulté le 20 décembre 2016]. <http://products.sanofi.ca/fr/eltor.pdf>
102. INSERM. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. [En ligne]. 2012 [consulté le 2 février 2017]. http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf
103. Gallissot-Pierrot E. Pratique d'une activité physique et ses facteurs limitants dans une population d'adultes obèses : diminution des affects dépressifs et possibilité d'action par le médecin généraliste. [Thèse d'exercice]. Nancy, France : Faculté de médecine de Nancy ; 2013.
104. Ciangura C, Poitou-Bernert C. Complications des obésités. Dans : *Encyclo Méd Chir, Endocrinologie- Nutrition* [10-506-E-10], 2011.
105. Afssaps. Propriétés Pharmacologiques du benfluorex. [En ligne]. Décembre 2010 [consulté le 14 novembre 2016]. ansm.sante.fr/content/download/.../4/.../Benfluorex_Donnees-pharmacologiques.pdf
106. INRA. Déterminants des comportements alimentaires. [En ligne]. 2010 [consulté le 14 novembre 2016]. <http://inra.dam.front.pad.brainsonic.com/ressources/afile/223306-99228-resource-expertise-comportements-alimentaires-chapitre-2.html>
107. Costentin L. Éléments de physiologie et de neurobiologie de la prise alimentaire. *Bull. Acad. Natle Méd*. 2003 ; 187(7) : 1367-1377.
108. André Scheen. Médicaments de l'obésité et risque cardiovasculaire. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2012 ; 6(1) : 31-37.

109. Afssaps. Médiator® (chlorhydrate de benfluorex), Propriétés pharmacologiques et mode d'action. [En ligne]. Décembre 2010 [consulté le 14 novembre 2016].
http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/928ba5e27b5568d890aef03fac98855b.pdf
110. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al ; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 905-17.
111. Halpern B, Oliveira ESL, Faria AM, Halpern A, de Melo ME, Cercato C, et al. Combinations of Drugs in the Treatment of Obesity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 27 juill 2010 ; 3(8) : 2398-415.
112. Le Huffigton Post. Les soldats nazis dopés à la méthamphétamine pour rester concentrés. [En ligne]. 2013 [consulté le 3 mars 2017].
http://www.huffingtonpost.fr/2013/06/04/soldats-nazis-methamphetaminedrogue-heinrich-boll-hitler_n_3379664.html
113. Dinand C-H. Le trafic de Captagon au Moyen-Orient : de l'usage guerrier à l'économie de guerre. [En ligne]. 2016 [consulté le 3 mars 2017].
<http://www.lesclesdumoyenorient.com/Le-traffic-de-Captagon-au-Moyen-Orient-de-l-usage-guerrier-a-l-economie-de.html>
114. Nickel B, Niebch G, Peter G, von Schlichtegroll A, Tibes U. Fenetylline : new results on pharmacology, metabolism and kinetics. *Drug Alcohol Depend.* Juin 1986 ;17(2-3) :235-57.
115. Pierson G. Les dernières actualités en matière de dopage sportif [Thèse d'exercice]. Angers, France : Université d'Angers ; 2014.
116. Houdou G. Analyse et usage des substances psychotropes en milieu festif : intérêt du suivi des consommations [Thèse d'exercice]. Caen, France : Université de Caen. UFR des sciences pharmaceutiques ; 2004.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagée dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

MANNKOUR Abdellah

AMPHÉTAMINES : HISTOIRE, UTILISATIONS ET PERSPECTIVES

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2017, 213p.

RESUME

Les amphétamines constituent un groupe de molécules psychostimulantes et psychoanaleptiques découvertes il y a plus d'un siècle. L'ancêtre commun de toutes les amphétamines est l'éphédrine, un alcaloïde extrait de l'*Ephedra sinica*.

Les amphétamines sont des molécules de synthèse appartenant à la famille des « phényléthylamines ». Structuellement, de nombreuses molécules dérivent des amphétamines.

Ce travail décrit les utilisations médicales anciennes, actuelles et futures des amphétamines tout en retraçant leurs mésusages.

A l'heure actuelle, l'utilisation médicale des dérivés amphétaminiques est limitée à quelques pathologies (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, narcolepsie, maladie de Parkinson, sevrage tabagique et affection rhinologique)

Plusieurs perspectives thérapeutiques sont en cours d'essai, notamment comme agent anti-obésité et traitement de sevrage à la cocaïne.

Enfin, dans la dernière partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à la prise d'amphétamines chez des personnes saines, comme stimulant cognitif et « agent dopant ». Cet usage a été largement étudié et développé dans le monde militaire mais a également atteint le monde civil (milieu sportif, artistique voire étudiant).

Ce panorama centré sur les amphétamines démontre ainsi la multiplicité de leurs indications thérapeutiques et non-thérapeutiques, illustrant bien la « face lumineuse » et la « face sombre » de cette famille pharmacochimique particulière.

MOTS CLES

Amphétamine, Methylphénidate, Anorexigène, Psychostimulant

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des Universités-Praticien hospitalier

M. FOUILLET Bruno, Maître de Conférences des Universités

M. THOLLOT Pascal, Docteur en Pharmacie, Pharmacien officinal

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 13 Juillet 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR

638, rue de Tarare 69400 GLEIZE

