

1

Présentation de l'ecstasy, détection et quantification

L'homme a toujours souhaité améliorer ses performances, sa résistance, sa vigilance et ses émotions. Cette quête de la perfection a suscité des vocations beaucoup moins nobles chez des chimistes et des trafiquants qui ont trouvé, dans l'amphétamine et ses dérivés, l'occasion de vendre du rêve.

L'amphétamine a généré de nombreuses molécules aux propriétés stimulantes, emphatiques et empathiques. Ce que certains appellent les entactogènes, d'autres les pilules de l'amour, ont du succès. Les saisies augmentent de 30 % par an depuis plusieurs années. Cependant, ces adeptes d'une doctrine hédoniste le payent parfois de leur vie.

Synthétisée dès 1887, l'amphétamine n'a été utilisée pour son action stimulante que dans les années 1930. A cette époque, le brevet de l'ecstasy ou MDMA, pour méthylènedioxyméthamphétamine (synthétisée en 1914 pour la première fois), avait, depuis longtemps déjà, été déposé par la société allemande Merck, sans description des utilisations possibles.

Au milieu des années 60, Alexander Shulgin, chimiste chez Dow Chemicals, démarre ses recherches sur les drogues psychédéliques et expérimente, sur lui-même et ses amis, 179 composés qu'il a synthétisés. Ces expériences autobiographiques sont consignées dans son ouvrage culte PIHKAL, pour « Phénéthylamines, I Have Known And Loved ».

Pour les psychothérapeutes, l'ecstasy est la pénicilline de l'âme. Les années 77 à 85 sont l'âge d'or de l'ecstasy, essentiellement aux Etats-Unis où le produit remplace la cocaïne auprès de la jeunesse branchée. Le 1^{er} juillet 1985, l'agence américaine de contrôle des stupéfiants, la DEA, décide d'interdire l'ecstasy et l'inscrit dans la catégorie la plus restrictive, réservée habituellement aux stupéfiants induisant une forte dépendance. A partir de cette date, l'ecstasy gagne l'Europe, essentiellement à partir des nuits chaudes d'Ibiza. L'ecstasy va être étroitement associée à la musique « house », « jungle », « garage », puis enfin « techno ».

L'interdiction de la MDMA a conduit à la synthèse de nouveaux produits, comme la méthylènedioxyéthylamphétamine (MDEA) ou plus récemment, la MBDB (N-méthyl-benzodioxolybutanamine), première butanamine,

dont l'inscription en France sur la liste des stupéfiants est parue le 29 novembre 1996 ou encore, la 2-CB (4-bromo-2,5-diméthoxyphényléthylamine), appelée aussi Nexus, un composé bromé.

En cette fin de millénaire, les échanges commerciaux et scientifiques se font de plus en plus par simple transfert électronique. Les informations sur les produits stupéfiants n'échappent pas à cette règle et Internet est devenu une source inépuisable pour se documenter sur l'ecstasy. Cela va des adresses pour commander les produits ou discuter des meilleurs comprimés et de leurs effets aux collections de logos pour informer la police ou les scientifiques. Le lecteur pourra se référer aux adresses suivantes :

- www.sfta.asso.fr
- www.lycaem.org
- www.fsbookco.com/PIKHAL.html
- swill.co.za/chem/nexus/nexus.html
- www.pulpfiction/rave/reference.html
- www.drugfreeamerica.org/hecstasy—ne.html
- freespace.virgin.net/gordon.bolton4/drugs/ECSTASY.HTM
- ecstasy.org/testresults.html

Structure chimique

L'ecstasy est la molécule emblématique d'une famille de substances psychotropes aux propriétés voisines, toutes dérivées de la phényléthylamine. Leurs structures s'apparentent à celles des catécholamines comme l'adrénaline et la noradrénaline ou à celles d'alkaloïdes végétaux tels que l'éphédrine, isolée du genre Ephédra, ou la cathinone, isolée du Khat.

La figure 1.1 représente la structure chimique de la MDMA, qui correspond à un dérivé substitué sur le cycle de la méthamphétamine, ainsi que celle de plusieurs substances proches de la MDMA et susceptibles d'être trouvées dans les comprimés vendus illégalement : la MDA, dérivé N-déméthylé de la MDMA, la MDE (ou MDEA, connue sous le nom d'Eve) et la MBDB.

Les différents composés sont tous des dérivés de l'amphétamine, substitués sur le cycle par le groupement méthylènedioxy.

Analyse des comprimés

Les analyses effectuées dans le cadre médico-légal ont montré qu'on pouvait grossièrement grouper les comprimés vendus sous l'appellation commune « ecstasy » en 5 catégories bien distinctes :

- comprimés contenant comme substance active de la MDMA ou une molécule apparentée comme la MDA, la MDEA, la MBDB et le 2-CB, ou un mélange de ces différents composés ;

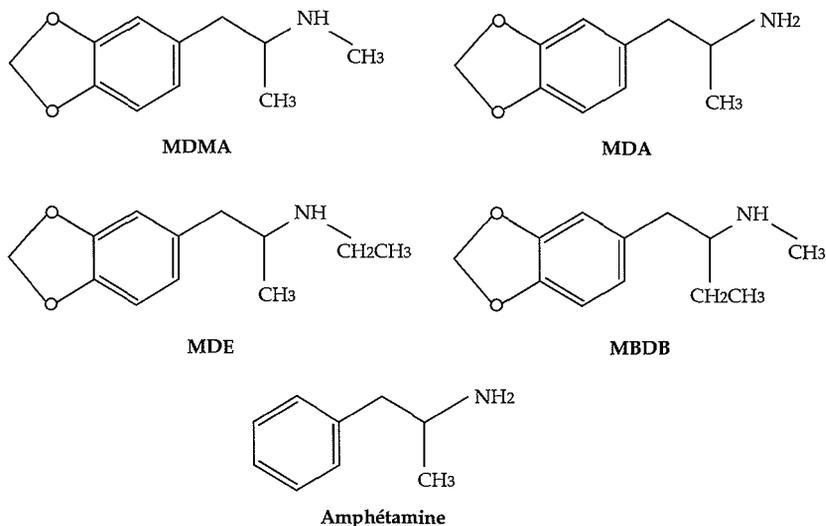


Figure 1.1 : Structure chimique de la MDMA et de ses analogues les plus courants.

- comprimés contenant de l'amphétamine ;
- comprimés contenant des stimulants qui n'appartiennent pas à la famille des phényléthylamines, comme la caféine ou la pseudo-éphédrine ;
- comprimés contenant des substances non apparentées aux stimulants classiques, comme des anabolisants (testostérone), des analgésiques (paracétamol, aspirine), des anti-paludéens (chloroquine) ou encore des hallucinogènes (LSD, kétamine) ;
- comprimés contenant, uniquement, des substances inactives, comme des sucres.

L'excipient est généralement constitué par du lactose, du glucose ou du mannitol.

Les résultats des analyses quantitatives des comprimés vendus sous l'appellation ecstasy, font apparaître une grande variabilité de la composition des comprimés. Elle s'exprime à la fois par la nature de la principale substance active détectée et par sa dose. Par exemple, une saisie de comprimés de MDMA avec le même logo (*love symbol*) a révélé des taux variant de 12 à 131 mg par comprimé. D'autres pilules peuvent contenir en association de la MDMA et de la MDEA jusqu'à 200 mg de substance active.

Une importante saisie d'ecstasy de 51 types de comprimés permet de comprendre la difficulté de connaître leur composition exacte au moment de l'achat. Un laboratoire (Toxlab, Dr. G. Pépin) a ainsi déterminé sur ces comprimés des concentrations variant de 13 à 194 mg de MDMA, 13 à

121 mg de MDA et des comprimés contenant de la MDEA, de la MBDB avec des combinaisons à l'infini. Chacun de ces comprimés était porteur d'un motif dont les plus courants étaient papillon, cœur, cheval, marteau et faucille, sigle Mercedes, diamant ou encore têtes de Donald et de Mickey. Pour le même logo, il existe différents composés. Par exemple, l'oiseau contenait soit de la MDMA, soit de la MDEA, soit de la MBDB à des concentrations variant de 9 à 80 mg de principe actif par comprimé, pour des comprimés dont le poids était proche de 300 mg.

A ce jour, environ 250 types différents de comprimés d'ecstasy ont été identifiés dans le monde, dont 120 en Europe.

La teneur en substance active par comprimé se situe en général au-dessous de la valeur estimée pour la dose létale minimale connue, dans la mesure où celle-ci est répertoriée dans la littérature scientifique. La quantité d'amphétamines mesurée dans quelques comprimés (120-140 mg) se rapproche, toutefois, de la valeur proposée pour la dose létale minimale (200 mg). Comme il est d'usage fréquent de consommer plusieurs comprimés d'ecstasy au cours d'une « rave partie », la dose létale minimale pour l'amphétamine pourrait être facilement atteinte dans ce cas.

Comme les comprimés sont synthétisés dans des laboratoires clandestins, en l'absence de tout contrôle de qualité, il n'est pas rare de retrouver des précurseurs ou des intermédiaires de synthèse.

Ces données indiquent à quel point le consommateur ne peut préjuger de la composition et du dosage des comprimés vendus sous l'appellation « ecstasy ».

Le prix de revient d'un comprimé est d'environ 1 franc. Il est acheté par le revendeur (dealer) entre 10 et 40 francs et revendu au consommateur entre 50 et 150 francs. Parfois, un lot de 100 comprimés peut se négocier à 2000 francs.

Tests d'identification présomptive à partir des comprimés (tableau 1.)

Les résultats positifs d'un test de coloration permettent, seulement, de présumer la présence éventuelle de dérivés de type méthylènedioxyamphétamine.

De nombreuses substances peuvent donner des colorations analogues avec les réactifs utilisés pour les tests. L'analyste doit donc impérativement confirmer, par une méthode séparative, les résultats obtenus.

L'unique intérêt de ce type de détermination est une évaluation grossière, sur le site de consommation, de la composition du comprimé vendu sous l'appellation ecstasy.

Tableau 1.I : Réactions colorées.

Composé	Réaction de Marquis	Réaction de Simon	Réaction à l'acide gallique
MDMA	noir	bleu	vert
MDA	noir	rose	vert
Amphétamine	orange-brun	brun	-
Méthamphétamine	orange-brun	bleu	-

Réaction de Marquis : 3 ml d'acide sulfurique concentré + 2 gouttes de formaldéhyde à 40 %.

Réaction de Simon : 1 goutte de solution de carbonate de sodium à 2 % + 2 gouttes d'une solution à 10 % d'acétaldéhyde dans du nitroprussiate à 1 %.

Réaction à l'acide gallique : dissoudre 0,1 g d'acide gallique dans 20 ml d'acide sulfurique concentré.

Paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres de pharmacocinétique de l'ecstasy ont été peu évalués chez l'homme. Seules trois études, sur des populations très réduites, rapportent quelques éléments.

En 1988, après administration per os de 50 mg de MDMA à un sujet, Verebey et coll. ont pu détecter dans le sang la MDMA pendant 24 heures. Le pic plasmatique était à 105,6 ng/ml 2 heures après la prise. La demi-vie du produit a été estimée à 7,6 heures. Dans les urines, la MDMA est le marqueur majeur et 36 mg (72 % de la dose) ont été retrouvés en 72 heures.

En 1996, Helmlin et coll. administrent par voie orale à deux sujets une dose unique de MDMA à 1,5 mg/kg. Les pics plasmatiques de MDMA et de MDA sont de 331 ng/ml à 2 heures et de 15 ng/ml à 6,3 heures. Le pic urinaire de la MDMA, obtenu après la 21^e heure, est de 28,1 µg/ml. Plusieurs métabolites, essentiellement sous forme conjuguée, ont été identifiés : MDA, 4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine, 3,4-dihydroxy-méthamphétamine, 4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine et 3,4-dihydroxyamphétamine.

Enfin, en 1997, Cami et coll. administrent successivement par voie orale à 8 sujets, 75 et 125 mg de MDMA. Les paramètres établis, pics plasmatiques, durée de 1/2 vie avec les variations, figurent dans le tableau 1.II.

Tableau 1.II : Résultats pharmacocinétiques de l'administration de MDMA.

Dose (mg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (H)	T _{1/2} (H)	V _d (l)
75	126 +/- 36	1,9 +/- 0,6	8,3 +/- 2,5	493 +/- 68
125	251 +/- 54	2,1 +/- 0,8	9,3 +/- 2,5	480 +/- 97

Détection et quantification dans les milieux biologiques

Il est important pour les laboratoires de toxicologie clinique, médico-légale, de médecine du travail et les centres de recherche du dopage, de disposer de méthodes de dépistage et de confirmation pour la mise en évidence de la MDMA ou de ses analogues, dans les produits de saisies et dans les divers prélèvements biologiques accessibles à l'analyste.

Ainsi, chez l'homme, la MDMA et la MDA, son métabolite principal, ont été identifiées et quantifiées dans le sang, les urines, la salive, les viscères (pour les applications médico-légales), et plus récemment les cheveux et la sueur (Helmlin et coll., 1996 ; Marquet et coll., 1996 ; Tedeschi et coll., 1993).

Les matrices dites alternatives, utilisées en complément des prélèvements traditionnels, ont été particulièrement évaluées ces dernières années, pour documenter les rapports d'expertises judiciaires ou pour leurs applications en matière de dépistage d'une conduite automobile sous influence de produits stupéfiants (Goullé et coll., 1994 ; Fay et coll., 1996 ; Kikura et coll., 1997).

La caractérisation des stupéfiants dans les ongles ne présente qu'un intérêt pratique limité à la situation post-mortem. En effet, il est impensable d'arracher les ongles pour rechercher un usage chronique (Cirimele et coll., 1995).

Dépistage immunochimique dans les urines

Pour la détection de l'ecstasy, on emploie généralement un kit d'immunoenzymologie pour le dépistage, suivi d'une confirmation des résultats positifs par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse à partir d'un échantillon urinaire (Ensslin et coll., 1996a ; Kronstrand, 1996).

En effet, seuls des réactifs urinaires sont disponibles sur le marché pour effectuer des recherches rapides sur des automates. Plusieurs technologies existent sur le marché français, comme la polarisation de fluorescence (FPIA) proposée par les laboratoires Abbott ou l'immunoenzymologie basée sur la technique EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique), proposée par les laboratoires Dade-Behring. En France, contrairement aux Etats-Unis, la RIA (radioimmunoassay), qui fait appel à un traceur radioactif, n'est qu'exceptionnellement utilisée.

Le but de ce dépistage est de détecter le plus possible de substances illégales (amphétamine, méthamphétamine, MDA, MDMA, MDEA, MBDB...), tout en ayant le moins possible de faux positifs. La FPIA est nettement plus sensible que l'EMIT pour la détection des dérivés du groupe méthylènedioxyamphétamine, du fait d'une excellente réactivité croisée avec l'anticorps. Cette sensibilité comparée est de l'ordre de 3 à 100 fois selon la molécule (Cody et Schwarzhoff, 1993 ; Kunsman et coll., 1990 ; Moore et coll., 1996a ; Poklis et coll., 1993). Dans la pratique, cela signifie qu'une même urine pourra être positive en FPIA et négative en EMIT. Ainsi, un

individu pourra être positif dans un laboratoire et négatif dans un autre. Ce type de problème doit être résolu rapidement, en vue d'une législation sur la conduite automobile sous influence.

Méthodes de confirmation

La chromatographie couche mince a été et est encore utilisée pour identifier la MDMA. Elle permet, quelquefois, d'en faire un dosage semi-quantitatif. Aujourd'hui, des méthodes plus sensibles et surtout plus spécifiques sont utilisées, comme la chromatographie liquide ou en phase gazeuse ou l'électrophorèse capillaire (Centini et coll., 1996 ; Dallakian et coll., 1996 ; Dasgupta et Hart, 1997 ; Gan et coll., 1991 ; Gaus et coll., 1996).

Pour chacune de ces méthodes, il est nécessaire d'extraire et de purifier l'échantillon biologique. De plus, pour la chromatographie en phase gazeuse, il est indispensable de dériver les produits avant l'analyse.

Le couplage chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse est la méthode de référence pour ce type d'analyse. Une procédure applicable au sang a fait l'objet en France d'un consensus national, sous l'égide de la Société Française de Toxicologie Analytique (Marquet et coll., 1996).

La chromatographie en phase liquide est peu utilisée. Les limites de détection sont en général médiocres, mais le facteur limitant est la pauvreté du spectre ultraviolet, commun en outre à la plupart des dérivés. Le couplage avec la spectrométrie de masse ne semble guère intéressant, car les molécules ont une faible masse ce qui conduit à la formation de petits ions. Une dérivation complémentaire est alors nécessaire pour augmenter la taille des ions.

D'introduction plus récente, l'électrophorèse capillaire semble être une alternative prometteuse à la chromatographie liquide. Son haut pouvoir résolutif permet une séparation rapide de l'ensemble des différents dérivés sur le marché. En outre, dans certaines conditions, la séparation des isomères optiques peut être obtenue. (Lilley et Wheat, 1996 ; Lim et coll., 1993 ; Varesio et Veuthey, 1995)

Du fait de la volatilité de ce groupe de substances, la plupart des auteurs utilisent la chromatographie en phase gazeuse. Les premières méthodes ont fait appel à des détecteurs de type FID (ionisation de flamme) ou NPD (azote-phosphore), mais la présence de systèmes de paillasse de spectrométrie de masse, dans de nombreux laboratoires, a conduit les analystes à utiliser quasi-exclusivement ce dernier mode de détection pour caractériser un usage de MDMA, d'autant qu'il s'agit d'un produit réglementé, avec des incidences médico-légales.

Par ailleurs, l'utilisation d'analogues deutérés comme standards internes a permis l'obtention de méthodes reproductibles, parfaitement validées. La MDMA et ses dérivés sont facilement extraits des milieux biologiques par les

solvants organiques (acétate d'éthyle, éther éthylique, chloroforme, etc...) dès lors que le pH est supérieur à 10 (Kintz et coll., 1995).

A titre d'exemple, la procédure employée à l'Institut de Médecine Légale de Strasbourg est la suivante :

- échantillon (sang, urines, homogénat de cheveux ou d'organes) : 1 ml.
- standards (AMP-d₅, METH-d₅, MDA-d₅, MDMA-d₅, MDEA-d₅, MBDB-d₅) : 200 ng.
- NaOH (1N) : 1 ml.
- acétate d'éthyle : 5 ml.
- agitation, centrifugation, recueil de la phase organique.
- ajout de 100 µl du mélange méthanol-HCl concentré (99:1).
- évaporation à sec de la phase organique.
- dérivation par HFBA (50 µl) à 70 °C pendant 20 mn.
- injection dans un système de chromatographie en phase gazeuse, couplé à la spectrométrie de masse.

Recherche dans les cheveux

La décennie écoulée a confirmé l'intérêt majeur des cheveux comme marqueurs d'exposition chronique aux xénobiotiques. A présent, les applications de ces investigations débordent du champ purement judiciaire dans lequel elles avaient jusqu'alors été confinées. Elles s'imposent dans un nombre croissant de disciplines cliniques (Goullé et coll., 1994 ; Nakahara et coll., 1995 ; Rohrich et Kauert, 1997).

Les cheveux sont généralement prélevés en vertex postérieur. Une mèche de 60 cheveux (diamètre d'un crayon à papier) est largement suffisante. Celle-ci doit être prélevée le plus près de la peau, coupée au ciseau (ne pas arracher) et orientée racine-extrémité au moyen d'une cordelette, fixée 1 cm au-dessus du niveau de la racine. La conservation est aisée. Elle s'effectue en tube sec ou dans une enveloppe, à température ambiante (Kintz et coll., 1995).

De très nombreuses procédures analytiques ont été publiées dans la littérature internationale. La Société Française de Toxicologie Analytique a publié, en 1994, un consensus sur l'analyse des opiacés, de la cocaïne et leurs métabolites, fondé sur la procédure développée par l'Institut de Médecine Légale de Strasbourg (Goullé et coll., 1994).

Les cheveux en croissance (environ 85 % de la quantité totale) incorporent les substances présentes dans le sang et la sueur et peuvent ainsi représenter le calendrier rétrospectif de la consommation chronique d'un xénobiotique. En effet, les cheveux poussent d'environ 1 cm par mois et leur analyse cm par cm, de la racine (consommation la plus récente) vers la pointe des cheveux (consommation la plus ancienne dans le temps) permet de suivre l'évolution (diminution, augmentation, pas de variation) de la consommation, mois après mois.

Aujourd'hui, l'analyse segmentaire est un outil indispensable pour la justice et le corps médical, afin de suivre l'évolution d'une toxicomanie ou la substitution par d'autres produits.

Néanmoins, les résultats quantitatifs, quels qu'ils soient doivent être interprétés avec beaucoup de rigueur et de précaution. L'analyse segmentaire présente des avantages par rapport aux analyses traditionnelles dans le sang ou les urines (calendrier rétrospectif, fenêtre de détection, évolution de la consommation, etc.). Il faut garder en mémoire que la croissance des cheveux n'est pas continue et que des phénomènes de migration à l'intérieur du cheveu peuvent affecter les concentrations.

Ecstasy et médecine légale

A ce jour, très peu de cas documentés rapportent en France des décès où la MDMA ou ses analogues ont été directement responsables du processus mortel (Tracqui et coll., 1995). A notre connaissance, seuls deux décès ont été publiés dans la littérature française (Kintz et coll., 1997a). Les auteurs y rapportent le cas de deux frères retrouvés morts dans leur appartement et dont l'expertise judiciaire a mis en évidence une intoxication associant MDMA et MDEA. La littérature internationale est également particulièrement pauvre et seules quelques observations isolées ont été décrites. L'autopsie est, en général, peu informative avec une congestion viscérale atypique (Moore et coll., 1996b).

Bien que de faible prévalence en regard de celle liée aux stupéfiants opiacés et aux narcotiques médicamenteux, l'intoxication aiguë par les dérivés amphétaminique doit être connue par les cliniciens et les analystes. Troubles de la vigilance, hyper-agitation, tachycardie, troubles du rythme et surtout poussées hyperthermiques doivent immédiatement faire penser à une intoxication par les dérivés de la MDMA.

A travers plusieurs expertises judiciaires, différentes applications de l'utilisation des cheveux dans la détection de l'ecstasy en médecine légale peuvent être présentées.

Infraction à la législation sur les stupéfiants

La législation française différencie peine de prison et amende douanière pour les individus retrouvés en possession de quelques grammes de stupéfiant. Le revendeur risque la prison ferme, alors que le consommateur se voit proposer l'injonction thérapeutique (sauf pour les multirécidivistes). L'analyse urinaire s'avère, dans ces circonstances, inefficace et seuls les cheveux permettent une telle discrimination. Une positivité dans les cheveux caractérisera donc uniquement un consommateur.

Marc M., 27 ans, retrouvé avec 14 comprimés d'ecstasy (MDMA). Revendique une consommation personnelle. Analyse des cheveux : MDMA : 21,5 ng/mg, MDA (métabolite) : 2,5 ng/mg. Il s'agit bien d'un consommateur.

Délit sous influence de drogue

Florence T., 19 ans, prétend avoir été violée sous influence d'ecstasy après qu'on lui en ait fait absorber à son insu dans une boisson. Analyse des cheveux : MDMA : 21,3 ng/mg, MDEA : 31,6 ng/mg et MDA : 6,7 ng/mg. Il s'agit d'une consommatrice chronique de produits stimulants qui présente un faux alibi.

Circulation de stupéfiants en prison

Sept personnes sont incarcérées pour usage et détention de stupéfiants, depuis plus de 6 mois. Il y a une suspicion de trafic en prison. On recueille une mèche de cheveux des 7 individus et on analyse une section de 3 cm, correspondant à une croissance des trois derniers mois. Dans tous les cas, les cheveux ont été positifs pour les marqueurs de la MDMA (MDA : 0,4-3,8 ng/mg, MDEA : 3,4-35,6 ng/mg, MDMA : 2,5-28,9 ng/mg), preuve d'une circulation de stupéfiants en prison.

Suivi des sujets en injonction thérapeutique

Dans le cadre d'une injonction thérapeutique, le sujet doit prouver son abstinence de stupéfiant sur une période plus ou moins longue. L'analyse urinaire n'apparaît pas comme une technique fiable, car une abstinence de 2 ou 3 jours avant le prélèvement permet de négativer les investigations alors que le sujet pourrait continuer à consommer. Mais, les cheveux, calendrier historique et marqueur d'exposition répétée, permettent une telle discrimination.

Conduite automobile

A l'heure actuelle, où se discutent les modalités de mise en évidence d'une toxicomanie au volant, le suivi médical d'un individu caractérisé comme usager de produits illicites dans le cadre de la conduite automobile n'a pas encore été envisagé. L'exemple pourrait venir de pays voisins comme l'Allemagne ou l'Italie. Ainsi, le sujet dont le permis de conduire a été suspendu pour conduite sous influence de stupéfiants ne peut retrouver sa licence qu'après passage devant une commission dont le rôle est de vérifier l'actuelle abstinence et d'évaluer le risque d'une éventuelle rechute, à partir de tests cliniques et de laboratoire. Marqueurs d'exposition chronique, les cheveux représentent la façon la plus élégante et la moins contestable pour évaluer le profil de toxicomanie d'un sujet.

Au total, la demande sans cesse croissante des magistrats d'expertises judiciaires à partir d'échantillons de cheveux a naturellement conduit à standardiser

de façon très rigoureuse l'ensemble de la procédure, du prélèvement et de sa conservation à l'interprétation des résultats. Cela implique une chaîne de qualité identique à celle mise en place pour les urines. Chaque laboratoire pratiquant des analyses à partir d'échantillons de cheveux doit avoir une méthodologie complètement validée, incluant précision, justesse, sensibilité et spécificité.

L'analyse des xénobiotiques dans les cheveux semble promise à un bel avenir. A partir d'une standardisation rigoureuse de la méthode de prélèvement et de la technique d'analyse, l'expertise des échantillons de cheveux s'adresse aussi bien aux médecins légistes qu'à la justice.

En conclusion, les méthodes immunochimiques sont rapides, automatisées, mais ne s'appliquent qu'au dépistage urinaire. La chromatographie en phase gazeuse, couplée à la spectrométrie de masse, est la méthode de référence pour l'analyse de la MDMA et de ses analogues dans les fluides biologiques. Outre une grande sensibilité, cette approche permet une spécificité absolue, nécessaire à l'analyse de composés listés comme stupéfiants, dont l'usage conduit à des conséquences médico-légales.

BIBLIOGRAPHIE

BOGUSZ MJ, KALA M, MAIER RD. Determination of phenylisothiocyanate derivatives of amphetamine and its analogues in biological fluids by HPLC-APCI-MS or DAD. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 59-69

BOHN M, BOHN G, BLASCHKE G. Synthesis markers in illegally manufactured 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Int J Legal Med* 1993, **106** : 19-23

CAMI J, de la TORRE R, ORTUNO J, MAS M, ROSET PN, SEGURA J. Pharmacokinetics of ecstasy (MDMA) in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, **52** : 168

CENTINI F, MASTI A, COMPARINI IB. Quantitative and qualitative analysis of MDMA, MDEA, MA and amphetamine in urine by head-space/solid phase micro-extraction (spme) and gc/ms. *Forensic Sci Int* 1996, **83** : 161-166

CIRIMELE V, KINTZ P, MANGIN P. Detection of amphetamines in fingernails : An alternative to hair analysis. *Arch Toxicol* 1995, **70** : 68-69

CODY JT, SCHWARZHOFF R. Fluorescence polarization immunoassay detection of amphetamine, methamphetamine, and illicit amphetamine analogues. *J Anal Toxicol* 1993, **17** : 26-30

DALLAKIAN P, BUDZIKIEWICZ H, BRZEZINKA H. Detection and quantitation of amphetamine and methamphetamine : Electron impact and chemical ionization with ammonia - Comparative investigation on shimadzu QP 5000 GC-MS system. *J Anal Toxicol* 1996, **20** : 255-261

DASGUPTA A, HART AP. Distinguishing amphetamine, methamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine from other sympathomimetic amines after rapid derivatization with propyl chloroformate and analysis by gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry. *J Forensic Sci* 1997, **42** : 106-110

ENSSLIN HK, KOVAR K-A, MAURER HH. Toxicological detection of the designer drug 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE, « Eve ») and its metabolites in urine by gas chromatography-mass spectrometry and fluorescence polarization immunoassay. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996a, **683** : 189-197

ENSSLIN HK, MAURER HH, GOUZOULIS E, HERMLE L, KOVAR KA. Metabolism of racemic 3,4-methylenedioxyethylamphetamine in humans - isolation, identification, quantification, and synthesis of urinary metabolites. *Drug Metabol Dispos* 1996b, **24** : 813-820

FAY J, FOGERSON R, SCHOENDORFER D, NIEBALA RS, SPIEHLER V. Detection of methamphetamine in sweat by EIA and GC-MS. *J Anal Toxicol* 1996, **20** : 398-403

FROST M, KOHLER H, BLASCHKE G. Analysis of 'Ecstasy' by capillary electrophoresis. *Int J Legal Med* 1996, **109** : 53-57

GAN BK, BAUGH D, LIU RH, WALIA AS. Simultaneous analysis of amphetamine, methamphetamine, and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) in urine samples by solid-phase extraction, derivatization, and gas chromatography/mass spectrometry. *J Forensic Sci* 1991, **36** : 1331-1341

GAUS H-J, GOGUS ZZ, SCHMEER K, BEHNKE B, KOVAR K-A, BAYER E. Separation and identification of designer drugs with capillary electrophoresis and on-line connection with ionspray mass spectrometry. *J Chromatogr* 1996, **735** : 221-226

GOULLÉ JP, KINTZ P, LAFARGUE P, LARDET G, MOLINARO R et coll. Consensus sur l'analyse des substances organiques dans les cheveux. *Toxicorama* 1994, **2** : 5-8

GREEN AR, CROSS AJ, GOODWIN GM. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA or « Ecstasy »). *Psychopharmacology* 1995, **119** : 247-260

HELMLIN H-J, BRACHER K, BOURQUIN D, VONLANTHEN D, BRENNISEN R, STYK J. Analysis of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC-MS. *J Anal Toxicol* 1996, **20** : 432-440

KIKURA R, NAKAHARA Y, MIECZKOWSKI T, TAGLIARO F. Hair analysis for drug abuse XV. Disposition of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and its related compounds into rat hair and application to hair analysis for MDMA abuse. *Forensic Sci Int* 1997, **84** : 165-177

KINTZ P, CIRIMELE V, TRACQUI A, MANGIN P. Simultaneous determination of amphetamine, methamphetamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine in human hair by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995, **670** : 162-166

KINTZ P, CIRIMELE V, JAMEY C, TRACQUI A, LUDES B. Adam et Eve : association fatale. *Toxicorama* 1997a, **9** : 83-86

KINTZ P, CIRIMELE V. Interlaboratory comparison of quantitative determination of amphetamine and related compounds in hair samples. *Forensic Sci Int* 1997b, **84** : 151-156

KRONSTRAND R. Identification of N-methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-butanamine (MBDB) in urine from drug users. *J Anal Toxicol* 1996, **20** : 512-516

KUNSMAN GW, MANNO JE, COCKERHAM KR, MANNO BR. Application of the Syva EMIT and Abbott TDx amphetamine immunoassays to the detection of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyethamphetamine (MDEA) in urine. *J Anal Toxicol* 1990, **14** : 149-153

KUNSMAN GW, LEVINE B, KUHLMAN JJ, JONES RL, HUGHES RO et coll. MDA-MDMA concentrations in urine specimens. *J Anal Toxicol* 1996, **20** : 517-521

LILLEY KA, WHEAT TE. Drug identification in biological matrices using capillary electrophoresis and chemometric software. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996, **683** : 67-76

LIM HK, SU Z, FOLTZ RL. Stereoselective disposition : Enantioselective quantitation of 3,4-(methylenedioxy) methamphetamine and three of its metabolites by gas chromatography/electron capture negative ion chemical ionization mass spectrometry. *Biological Mass Spectrometry* 1993, **22** : 403-411

LONGO M, MARTINES C, ROLANDI L, CAVALLARO A. Simple and fast determination of some phenethylamines in illicit tablets by base-deactivated reversed phase HPLC. *J Liquide Chromato* 1994, **17** : 649-658

MARQUET P, LACHATRE G, KINTZ P, MURA P, PEPIN G. Identification et dosage des principales drogues amphétaminiques dans le sang total par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM). *Toxicorama* 1996, **8** : 23-28

MARQUET P, LACASSIE E, BATTU C, FAUBERT H, LACHATRE G. Simultaneous determination of amphetamine and its analogs in human whole blood by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997, **700** : 77-82

MAS F, BEEMSTERBOER B, VELTKAMP AC, VERWEIJ AMA. Determination of « common-batch » members in a set of confiscated 3,4-(methylenedioxy) methylamphetamine samples by measuring the natural isotope abundances : A preliminary study. *Forensic sci Int* 1995, **71** : 225-231

MATSUSHIMA K, NAGAI T, KAMIYAMA S. Optical isomer analysis of 3,4-methylene-dioxyamphetamine analogues and their stereoselective disposition in rats [In Process Citation]. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 33-39

MAURER HH. On the metabolism and the toxicological analysis of methylenedioxyphenylalkylamine designer drugs by gas chromatography mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 1996, **18** : 465-470

MICHEL RE, REGE AB, GEORGE WJ. High-pressure liquid chromatography/electrochemical detection method for monitoring MDA and MDMA in whole blood and other biological tissues. *J Neurosci Methods* 1993, **50** : 61-66

MOORE FML, JARVIE DR, SIMPSON D. Comparison of polyclonal and monoclonal assays for routine screening of urines for amphetamines. *Ann Clin Biochem* 1996a, **33** : 78-81

MOORE KA, MOZAYANI A, FIERRO MF, POKLIS A. Distribution of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) stereoisomers in a fatal poisoning. *Forensic Sci Int* 1996b, **83** : 111-119

NAKAHARA Y, TAKAHASHI K, KIKURA R. Hair analysis for drugs of abuse. X. Effect of physicochemical properties of drugs on the incorporation rates into hair. *Biol Pharm Bull* 1995, **18** : 1223-1227

NAKAHARA Y. Detection and diagnostic interpretation of amphetamines in hair. *Forensic sci Int* 1995, **70** : 135-153

NICHOLS DE, OBERLENDER R. Structure-activity relationships of MDMA and related compounds : A new class of psychoactive drugs ? *Ann N Y Acad Sci* 1990, **600** : 613-625

NOGGLE JR FT, CLARK CR, ANDURKAR S, DERUITER J. Methods for the analysis of 1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-butanamine and N-methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-propanamine (MDMA). *J Chromatogr Sci* 1991, **29** : 103-106

PISTERNICK W, GUNDISCH D, KOVAR K-A. HPTLC discrimination of 3,4-methylenedioxyamphetamines of the ecstasy group using o-benzenesulfonamido-p-benzoquinone as detection reagent. *J Planar Chromatography - Modern Tlc* 1996, **9** : 286-288

PISTERNICK W, KOVAR KA, ENSSLIN H. High-performance thin-layer chromatographic determination of N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine and its major metabolites in urine and comparison with high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1997, **688** : 63-69

POKLIS A, FITZGERALD RL, HALL KV, SAADY JJ. Emit-d.a.u. monoclonal amphetamine/methamphetamine assay. II. Detection of methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxyamphetamine (MDMA). *Forensic Sci Int* 1993, **59** : 63-70

RENTON RJ, COWIE JS, OON MCH. A study of the precursors, intermediates and reaction by-products in the synthesis of 3,4-methylenedioxyamphetamine and its application to forensic drug analysis. *Forensic Sci Int* 1993, **60** : 189-202

ROHRICH J, KAUERT G. Determination of amphetamine and methylenedioxyamphetamine-derivatives in hair. *Forensic Sci Int* 1997, **84** : 179-188

SADEGHIPOUR F, GIROUD C, RIVIER L, VEUTHEY JL. Rapid determination of amphetamines by high-performance liquid chromatography with UV detection. *J Chromatogr* 1997, **761** : 71-78

SADEGHIPOUR F, VAREGIO E, GIROUD C, RIVIER L, VEUTHEY JL. Analysis of amphetamines by capillary electrophoresis and liquid chromatography - Application to drug seizures and cross-validation. *Forensic Sci Int* 1997, **86** : 1-13

TAGLIARO F, MANETTO G, BELLINI S, SCARCELLA D, SMITH FP, MARIGO M. Simultaneous chiral separation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine, 3,4-methylenedioxyethylamphetamine, ephedrine, amphetamine and methamphetamine by capillary electrophoresis in uncoated and coated capillaries with native beta-cyclodextrin as the chiral selector : preliminary application to the analysis of urine and hair. *Electrophoresis* 1998, **19** : 42-50

TEDESCHI L, FRISON G, CASTAGNA F, GIORGETTI R, FERRARA SD. Simultaneous identification of amphetamine and its derivatives in urine using HPLC-UV. *Int J Legal Med* 1993, **105** : 265-269

THOMPSON WC, DASGUPTA A. Microwave-induced rapid preparation of fluoro- derivatives of amphetamine, methamphetamine, and 3,4-methylenedioxymethamphetamine for GC-MS confirmation assays. *Clin Chem* 1994, **40** : 1703-1706

TRACQUI A, GHYSEL MH, KINTZ P, MANGIN P. Ecstasy, Eve, Speed. Les nouveaux stimulants de la vigilance et de l'amour. *J Med Leg Droit Med* 1995, **38** : 145-150

TRENERRY VC, ROBERETSON J, WELLS RJ. Analysis of illicit amphetamine seizures by capillary electrophoresis. *J Chromatogr* 1995, **708** : 169-176

VARESIO E, VEUTHEY JL. Chiral separation of amphetamines by high-performance capillary electrophoresis. *J Chromatogr* 1995, **717** : 219-228

VEREBEY K, ALRAZI J, JAFFE J. The complications of ecstasy (MDMA). *JAMA* 1988, **259** : 1649-1650

WARD C, MCNALLY AJ, RUSYNIAK D, SALAMONE SJ. ¹²⁵I radioimmunoassay for the dual detection of amphetamine and methamphetamine. *J Forensic Sci* 1994, **39** : 1486-1496

WOLFF K, HAY AW, SHERLOCK K, CONNER M. Contents of « ecstasy ». *Lancet* 1995, **346** : 1100-1101