



Les intoxications aux amphétamines: importance pour la médecine d'urgence

Michael Bodmer^{a,c}, Marek Nemeč^a, André Scholer^b, Roland Bingisser^a

Universitätsspital Basel

^a Interdisziplinäre Notfallstation, ^b Institut für klinische Chemie,

^c Abteilung für klinische Pharmakologie und Toxikologie

Quintessence


- Le terme d'amphétamines englobe de nombreuses substances dont les effets diffèrent passablement. L'ecstasy et ses dérivés occupent dans ce contexte une place particulière.
- Les intoxications aux amphétamines sont rares dans les services d'urgences. Les signes de toxicité sérotoninergiques et sympathicomimétiques cliniques facilitent la confirmation du diagnostic de suspicion.
- Si les amphétamines «classiques» (amphétamine, méthamphétamine) induisent principalement une toxicité sympathicomimétique, l'ecstasy et ses dérivés suscitent plus volontiers des manifestations sérotoninergiques.
- Les complications cardiovasculaires, l'hyperthermie, le délire et l'hyponatrémie sous ecstasy s'observent dans les intoxications aux amphétamines.
- Les benzodiazépines sont considérées comme les médicaments de choix dans le traitement de l'hyperthermie, des délires, de l'hypertension et de la tachycardie.


Summary

Amphetamine intoxication: what the emergency physician needs to know

- *Amphetamines include a large number of substances with varying clinical properties. Ecstasy and similar drugs in particular occupy a highly important position.*
- *Amphetamine intoxications are a rarity in emergency departments. Symptoms and signs of serotonergic and sympathomimetic toxicity may help to establish the clinical diagnosis.*
- *In contrast to classical amphetamines, which exert predominantly sympathomimetic effects, ecstasy and related drugs are primarily associated with serotonergic symptoms.*
- *Cardiovascular complications, hyperthermia, delirium and hyponatraemia linked to ecstasy use can be observed in association with amphetamine intoxication.*
- *Benzodiazepines are the front line treatment for hyperthermia, delirium, hypertension and tachycardia.*

Introduction

Le terme d'amphétamines englobe d'une part les substances de la classe des phényléthylamines (fig. 1 ) . L'amphétamine (*speed*) désigne spécifiquement la 1-méthyl-2-phényléthylamine. Les amphétamines sont des stimulants connus dans le monde entier sous le nom de «designer drugs» [1].

Les amphétamines sont aussi souvent appelées globalement psychostimulants. En raison de leur action pharmacologique, l'«ecstasy» (3,4-méthylendioxyamphétamine, MDMA) et les dérivés à action comparable (tab. 1  [2]) devraient plutôt être appelés «entactogènes» pour mieux les démarquer des stimulants purs que sont l'amphétamine et la méthamphétamine (*ice*), ainsi que des hallucinogènes (par ex. mescaline). Les entactogènes sont des molécules produisant un effet psychotrope subjectivement agréable, se définissant le mieux par une sensation d'empathie, une ouverture d'esprit, une détente ou une sensation de bonheur [2-4].

Les amphétamines induisent, suivant le dérivé, un renforcement de la neurotransmission sympathicomimétique et/ou sérotoninergique [5, 6], qui s'exprime par toute une série de manifestations cliniques. Le but de l'urgentiste est de déceler rapidement les situations potentiellement fatales et bien sûr de les traiter en conséquence.

Pharmacodynamique des amphétamines

Les mécanismes d'action des amphétamines sont complexes. On a pu montrer lors de l'expérimentation animale que les amphétamines libèrent dans l'espace synaptique la dopamine stockée aussi bien au niveau cytoplasmique que vésiculaire. L'une des explications à ce phénomène est que les amphétamines seraient transportées en échange de la dopamine par les protéines de transport correspondantes, soit le dopamine-transporter (DAT) sur la membrane présynaptique et le monoamine-transporter-2 vésiculaire (VMAT-2) [5, 7]. De la même façon, on a pu montrer que la prise d'ecstasy ou de ses dérivés est suivie d'une libération rapide de la sérotonine stockée au niveau présynaptique [8, 9].

Les amphétamines inhibent spécifiquement la recapture d'amines biogènes au niveau de la membrane présynaptique. L'ecstasy, pour ne citer que cet exemple, a ainsi une affinité dix fois plus élevée pour les protéines de transport de la sérotonine que pour celles de la noradrénaline [8]. Il est logique, en raison de leur analogie structurale avec les amines biogènes et les inhibiteurs

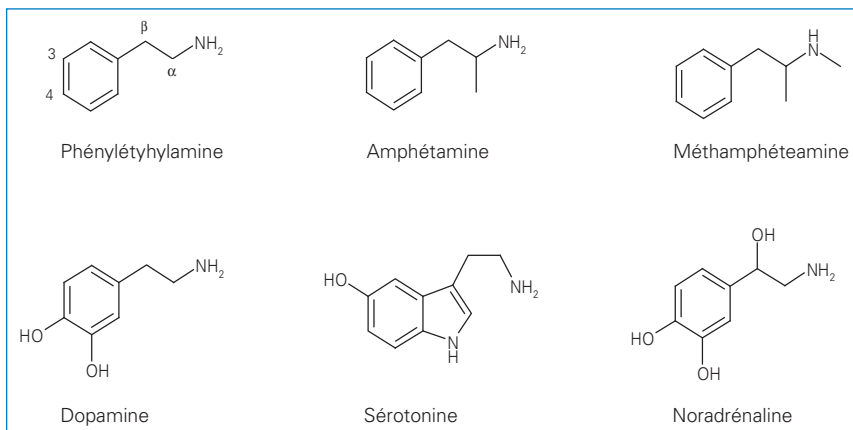


Figure 1

Structures moléculaires des principaux dérivés de la phényléthylamine. On remarquera les analogies structurales entre la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine par rapport à l'amphétamine et à la méthamphétamine.

de la monoaminoxydase (MAO), que les amphétamines inhibent la dégradation des amines endogènes par inhibition de la MAO [8].

Pharmacocinétique des amphétamines

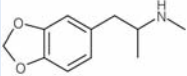
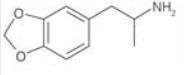
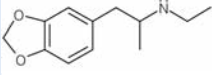
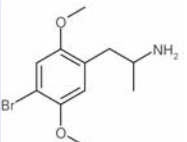
Les amphétamines sont des bases moyennement fortes (valeurs de pK_s 8,8–10,4) et se situent à ce titre dans une plage de pH physiologique, principalement sous forme protonique [10]. De nombreuses amphétamines bases sont volatiles et sont bien résorbées comme substances lipophiles par voie orale à travers la muqueuse nasale ou vaginale ou par voie inhalée [6]. Les temps de demi-vie des

amphétamines varient entre 5 et 30 heures, en fonction de la substance et du pH urinaire (plus il est bas, plus la fraction protonique est élevée et plus l'excrétion urinaire est importante). En plus d'un métabolisme hépatique passant par des isoenzymes (CYP) du cytochrome P450, l'amphétamine (30%), la méthamphétamine (50%) et l'ecstasy (60%) sont éliminés pour une grande partie par voie rénale [1]. Le métabolisme de l'ecstasy est complexe. Différentes voies métaboliques sont impliquées, mais il est aussi un substrat du CYP 3A4 et 2D6 [11]. Le CYP 2D6 présente un polymorphisme et cette activité enzymatique est moindre chez 5 à 10% des caucasiens, considérés de ce fait comme de «mauvais métaboliseurs» («poor metabolizer»). La question de savoir si cette population est davantage exposée aux complications de la consommation d'ecstasy reste controversée [12, 13]. Nous pensons que cela est peu probable, compte tenu des nombreuses voies métaboliques et de l'importance de l'excrétion rénale.

Place des intoxications aux amphétamines dans les services d'urgences

Selon l'Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et des autres toxicomanies (sfa/ispa, état au 07/2007), environ 3% des écoliers de 15 à 16 ans auraient déjà eu une expérience avec des amphétamines. Suivant les enquêtes et l'âge des sujets interrogés, 2,2 à 10,5% des adultes jeunes auraient déjà testé l'ecstasy (sfa/ispa, état au 08/2004). Selon Dughiero [14], le consommateur typique «mo-

Tableau 1. L'ecstasy et quelques-uns de ses dérivés. D'après [1].


Nom et structure	Remarques
3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDMA, adam, ecstasy, XTC) 	Consommation orale, doses 50–150 mg, entrée en action après 30–60 min, durée d'action 3–5 h Désinhibition émotionnelle et sociale, augmentation du sentiment de valorisation, diminution du besoin de sommeil, euphorie, augmentation de la libido
3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA, love drug) 	Consommation orale, dose typique 100 mg, entrée en action après 30–45 min, durée d'action 4–6 h Effets semblables à la MDMA, décrite comme plus dure, accompagnée d'hallucinations, euphorie accentuée
3,4-méthylènedioxyéthamphétamine (MDEA, Eve) 	Consommation orale, dose typique 100 mg, entrée en action après 30–45 min, durée d'action 4–6 h Effets semblables à la MDMA, accompagnée d'hallucinations, plus grisante, moins d'euphorie
4-bromo-2,5-diméthoxyamphétamine (DOB, mescaline synthétique, 2C-B, Bromo, Nexus) 	Consommation orale, doses 3–15 mg, entrée en action après 1 h, durée d'action env. 10–20 h. Danger de surdosage particulièrement marqué (lenteur de l'entrée en action!) Intensification des sensations, augmentation des sens, hallucinogène La DOI (2,5-diméthoxy-4-iode-amphétamine, 2C-I) est une amphétamine hallucinogène semblable

derne» d'ecstasy est un homme jeune, menant une vie normale et participant à de fréquentes fêtes le week-end.

Malgré une consommation très fréquente, les intoxications significatives aux amphétamines sont très rares. En 1997, on a enregistré en Allemagne vingt décès associés à la prise d'amphétamines (en moyenne, un décès pour quatre millions d'habitants) [15]. Selon Patel [16], on compte aux États-Unis un décès annuel par ecstasy pour 1,5 millions de personnes. Les statistiques propres du service des urgences de l'hôpital universitaire de Bâle montrent que des amphétamines ont été décelées dans le sang chez près de 2,4% des patients se présentant à l'unité. La signification clinique reste cependant incertaine, dans la mesure où la morbidité associée n'a pas été examinée à ce jour.

Par rapport à la cocaïne, les amphétamines jouent plutôt un rôle secondaire dans les services d'urgences. On se souviendra cependant malgré tout que les intoxications aux amphétamines peuvent aussi connaître exceptionnellement une issue fatale.

Clinique de l'intoxication aux amphétamines

Les manifestations cliniques des intoxications aux amphétamines sont principalement la conséquence de l'augmentation de la neurotransmission adrénérgique et sérotoninergique. Étant donné qu'un nombre incalculable d'amphétamines différentes circule sur le marché, il est très difficile d'obtenir des informations précises sur chacune d'entre elles, à quelques rares exceptions près (notamment l'amphétamine, la méthamphétamine, l'ecstasy). Du point de vue de la médecine d'urgence, la reconnaissance du tableau clinique (syndrome de toxicité sympathicomimétique et sérotoninergique, tab. 2a ) et la distinction d'une intoxication à la cocaïne sont essentielles.

Les manifestations cliniques surviennent dans les 30 à 120 minutes après la prise orale d'amphéta-

mines. Compte tenu de la longue durée d'action de nombreuses substances, l'évolution peut atteindre 24 heures. Par rapport à la cocaïne, les états psychotiques sont plus fréquents (effets plus importants sur les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques). Les catastrophes cardiovasculaires (infarctus du myocarde, hémorragies cérébrales et accidents cérébrovasculaires) et les crises d'épilepsie sont en revanche moins courantes qu'avec la cocaïne. Des évolutions fatales ont été observées en cas d'hyperthermie non maîtrisable, de troubles du rythme, d'hémorragie cérébrale, d'insuffisance hépatique, de suicide ou d'accidents [2, 15, 17-19]. Nous nous pencherons un peu plus en détails sur l'ecstasy et ses dérivés (tab. 1), qui occupent une place particulière dans ce contexte.

Avec l'ecstasy et ses dérivés, ce sont les signes de toxicité sérotoninergique (tab. 2a) qui sont en première ligne [2, 8, 9]. Les manifestations sympathicomimétiques sont dose-dépendantes et habituellement peu prononcées. Les doses plus élevées sont cependant associées à des troubles du rythme potentiellement fatals, à des urgences hypertensives et à des hyperthermies (avec rhabdomyolyse et coagulation intravasculaire disséminée, CIVD) [2].

Si on n'observe pas ou très peu d'augmentation de la température chez les sujets en bonne santé, la prise d'ecstasy, associée à des efforts physiques intenses en environnement chaud (fête), comporte un risque d'hyperthermie sévère [20].

Des hyponatrémies cliniquement significatives avec état léthargique rapidement progressif, état confusionnel, vomissements (danger d'aspiration!) et crises épileptiques ont été décrites [21]. D'un point de vue physiopathologique, la sécrétion inadéquate, stimulée par l'ecstasy, d'hormone antidiurétique (SIADH) [22], combinée avec des apports massifs (litres) de liquides hypo-osmotiques, est au premier plan. On observe donc cliniquement dans la majorité des cas une hyponatrémie hypotonique normovolémique exprimant un intoxication aiguë à l'eau [23].

Mise à part sa toxicité aiguë, l'ecstasy induit, comme d'autres amphétamines d'ailleurs, une neurotoxicité chronique [24] particulièrement problématique. On a pu montrer chez l'animal qu'une prise répétée peut conduire à une dégénération des neurones sérotoninergiques [25].



Le tableau 2b  donne des informations sur les principaux tableaux cliniques associés à une intoxication aux amphétamines. Le tableau 3  discute les principaux diagnostics différentiels auxquels il convient de penser devant un syndrome de toxicité sympathicomimétique.

Tableau 2a. Symptômes et signes cliniques du syndrome toxique sympathomimétique et sérotoninergique.

Syndrome toxique sympathicomimétique [31]

Manifestations centrales: agitation, délire, crise épileptique, coma, hyperthermie, mydriase avec réaction à la lumière conservée

Manifestations périphériques: tachycardie, hypertension, sudation, pâleur par vasoconstriction périphérique, rhabdomyolyse

Syndrome toxique sérotoninergique [32]

Manifestations centrales: agitation, délire, confusion

Hyperthermie, sudation profuse

Augmentation générale du tonus, hyperréflexie, tremor, myoclonus inductible ou spontané (aussi oculaire!)

Nausées, vomissements

Investigations aux urgences

Lors du premier contact avec le patient supposé intoxiqué, on ne se préoccupe pas encore du type précis de substance absorbée et l'attention se

porte avant tout sur les signes vitaux. La tension artérielle, les pulsations, la respiration et la vigilance doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate et être traitées le cas échéant de manière appropriée [26, 27].

La mise en évidence ou l'exclusion de blessures significatives (traumatismes crâniocérébraux ou rachidiens), d'une hyperthermie, d'une hypoglycémie ou d'une latéralisation neurologique doit être faite en parallèle ou immédiatement après

l'appréciation des fonctions vitales. Le bilan anamnestique effectué aux urgences permet d'évaluer la probabilité d'une intoxication. Les circonstances donnent des informations sur le type de la substance concernée (patient jeune, contexte de fête, découverte de comprimés, symptomatologie aiguë chez un sujet parfaitement sain par ailleurs?). On interrogera des tiers chaque fois que cela est possible.

L'ECG est un examen de routine et une radiographie du thorax sera réalisée devant des douleurs thoraciques, une dyspnée, une hypoxémie (pneumothorax, infiltrat?) ou en cas d'impossibilité de prendre une anamnèse. Un CT crâniocérébral est demandé en cas d'hémisindrome neurologique ou de troubles de la conscience d'origine indéterminée (hémorragie cérébrale, thrombose basilaire?). Les examens de laboratoire comprennent une chimie sanguine (hyponatrémie, rhabdomyolyse, enzymes hépatiques?), les enzymes cardiaques en cas de suspicion correspondante, une formule sanguine (thrombocytes? → CIVD), la crase (fibrinogène, D-dimères, INR? → CIVD), un screening à la recherche de drogues dans le sang et l'urine et une gazométrie. Lors de la phase aiguë, la recherche de l'agent déclenchant n'apporte rien de plus et on s'orientera bien plutôt d'après le syndrome toxique tel qu'il se présente (tab. 2a). La confirmation rapide par la chimie sanguine ou l'exclusion d'une intoxication à la cocaïne (simultanée) peut aider à évaluer le risque chez le patient.

Tableau 2b. Symptômes, signes cliniques et complications d'une intoxication aux amphétamines. Les états potentiellement fatals sont indiqués en caractères gras. D'après [1].

Cardiovasculaire
Infarctus du myocarde
Urgence hypertensive (notamment dissection aortique)
Tachycardie sinusale, ventriculaire et arythmies supraventriculaires
Douleurs thoraciques, palpitations
SNC
Agitation, délire , hallucinations, euphorie
Mise en danger de soi-même et d'autrui
Hyperthermie sévère
Crise épileptique, état de mal épileptique
AVC ischémique, hémorragie cérébrale
Manifestations motrices extrapyramidales (tremor, mouvements choréiformes, hyperréflexie, bruxisme, trismus) [33]
Autres organes
Insuffisance rénale (rhabdomyolyse)
Ischémie intestinale (notamment colite ischémique)
Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
Hépatotoxicité avec insuffisance hépatique aiguë
Vasculites nécrosantes [10]
Hypertension pulmonaire en cas d'abus chronique [10]

Tableau 3. Diagnostic différentiel du syndrome toxique sympathomimétique.

Cause	Exemples et commentaires
Médicaments	α -agonistes: phényléphrine, alcaloïdes de l'ergot β -agonistes: bêta-stimulants inhalés, théophylline Sympathomimétiques indirects: méthylphénidate (Ritalin®) Inhibiteurs de la MAO (par ex. moclobémide, linézolide) Phénylpropanolamine (anorexigène) Hyperthermie: syndrome neuroleptique malin
Drogues	Cocaïne Amphétamines: ecstasy (MDMA), amphétamine, méthamphétamine, etc. Éphédrine (<i>herbal ecstasy</i>) Khat: plusieurs amphétamines dans les feuilles de <i>Catha edulis</i> Phencyclidine (<i>angel dust</i> ; drogue de fête)
Urgences internistes	Urgence hypertensive (avec lésions des organes cibles) ou crise hypertensive Troubles paniques, schizophrénie aiguë Crise de thyrotoxicose Excès de catécholamines dans le phéochromocytome
Divers	Prise de tyramine (dans le fromage, vin rouge) avec des inhibiteurs de la MAO Intoxication à la caféine

Traitement d'urgence

Les mesures de décontamination jouent un rôle secondaire dans le cas des amphétamines. En cas d'ingestion aiguë de doses importantes (suicide?), si l'examen est réalisé dans l'heure et si les voies aériennes sont libres, on peut envisager l'administration d'une dose unique de 1 g/kg de charbon actif. Les body packers asymptomatiques peuvent être traités par lavement orthograde. La présence de symptômes sévères ou d'une rupture certaine pose l'indication à une laparotomie en urgence. Les body stuffers (dépôt d'amphétamines par voie rectale ou vaginale) s'exposent à un risque d'intoxication grave en cas de rupture d'un paquet [28]. Les intoxications aux amphétamines symptomatiques nécessitent en règle générale une assistance thérapeutique. Les objectifs prioritaires sont la lutte contre l'hyperthermie, le délire et l'agitation. En cas de non réponse aux benzodiazépines et aux mesures de refroidissement s'il y a une hyperthermie, une intubation et une myorelaxation sont de mise. Les fébrifuges classiques (AINS, paracétamol) n'ont pas plus que le dantrolène de valeur thérapeutique [2]. Les neuroleptiques de type butyrophénone (dropéridol ou halopéridol) ont été utilisés pour atténuer les états d'excitation psychomotrice, mais cette application reste controversée [29].

La crise hypertensive et l'urgence hypertensive se traitent par la nitroglycérine transdermique ou intraveineuse (Nitroderm® TTS, Perlinganit®), un antagoniste du calcium (nifédipine, Adalat® retard) ou par l' α_1 -bloquant phentolamine (Régistine®). Le syndrome coronarien aigu est traité selon les standards actuels; comme dans l'intoxication à la cocaïne, les bêtabloquants sont à éviter, même si ce point n'a pas été définitivement tranché [2].

Un éventuel déficit volumique doit être corrigé. Une hyponatrémie symptomatique (œdème cérébral aigu!) doit être traitée rapidement et nécessite le plus souvent le recours à une solution saline

à 3% (sous surveillance dans le cadre d'une unité de soins intensifs). Les patients oligo- ou asymptomatiques peuvent être traités par restriction hydrique après exclusion d'un déficit volumique [30].

Le tableau 4 donne un aperçu des différentes alternatives thérapeutiques.

Remerciements

Nous tenons à remercier très chaleureusement le Prof. Stephan Krähenbühl et le Dr Manuel Haschke pour leur lecture critique du manuscrit, ainsi que leurs nombreuses suggestions et propositions d'amélioration.

Tableau 4. Options thérapeutiques dans les intoxications aux amphétamines.

Problème	Traitement	Commentaire
Agitation, délire	Lorazépam (par ex. Temesta®) 2–4 mg ou Diazépam (par ex. Valium®) 5–10 mg i.v.	Titration selon la réponse
Hyperthermie	Placer dans un environnement frais, apport liquidien (permettre la sudation!)	En cas de persistance ou de T >40 °C: sachets de glace, bain glacé, douche froide, rinçage froid de la vessie Intubation, relaxation
Tachycardie ventriculaire [34, 35]	Bicarbonat de sodium 50–100 ml 8,4% en bolus i.v., dose d'entretien 50–100 ml/h	Insuffisance cardiaque: cardioversion Lidocaïne en cas de non réponse
Hypertension	Temesta® ou Valium® (s.o.) Nitroglycérine (par ex. Nitroderm® TTS) 10 mg ou Perlinganit® i.v.) Phentolamine (Régistine®) 1 mg i.v. toutes les 5 min, perfusion de 1–10 mg/h selon la réponse	Alternative: nifédipine (par ex. Adalat® retard) 20 mg per os ou vérapamil (par ex. Isoptin®) 5 mg i.v. Perlinganit®: titration selon réponse 25–300 mg/min i.v.
Crise épileptique	Temesta® 2–4 mg i.v., répéter	Consilium neurologique Recherche de causes secondaires
Hyponatrémie	Symptomatique: augmentation du Na ⁺ de 1–2 mmol/l au cours des 3–4 premières heures Asymptomatique: si normovolémie, priver de boisson (apport 500–1000 ml/j)	Na ⁺ , osmolalité urinaire et plasmatique → SIADH? Ne pas dépasser une augmentation de 10–12 mmol/l de Na ⁺ dans les 24 premières heures
Body packer	Rx abdomen Asymptomatique: observation, éventuellement lavement Rupture: chirurgie!	Lavement: 1–2 l Cololyt® par heure par sonde gastrique. Cave: abdomen aigu ou suspect

Références

- Liechti ME. «Ecstasy» (MDMA): pharmacology, toxicology, and treatment of acute intoxication]. Dtsch Med Wochenschr. 2003;128:1361–6.
- Felgenhauer N, Zilker T. Poisoning with amphetamines and designer drugs. Internist. (Berl) 1999;40:617–23.
- Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJ, Henry JA. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxyamphetamines (MDMA, «ecstasy» ingestion. Qjm. 2002;95:431–7.
- Boot BP, McGregor IS, Hall W. MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. Lancet. 2000;355:1818–21.
- Srisurapanont M, Kittiratanapiboon P, Jarusuraisin N. Treatment for amphetamine psychosis. Cochrane Database Syst Rev. 2001; CD003026.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007;356:2064–72.
- Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, et al. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. Ann Emerg Med. 2001;37:S78–90.
- White SR. Amphetamine toxicity. Semin Respir Crit Care Med. 2002;23:27–36.

Vous trouverez les références complètes de cet article sous www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Dr Michael Bodmer
Interdisziplinäre Notfallstation
und Abteilung für klinische
Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital Basel (USB)
Hebelstrasse 32
CH-4031 Basel
bodmer@uhbs.ch

Intoxikationen mit Amphetaminen: Bedeutung für die Notfallmedizin

Michael Bodmer^{a,c}, Marek Nemeč^a, André Scholer^b, Roland Bingisser^a

^a Interdisziplinäre Notfallstation, Universitätsspital Basel, ^b Institut für klinische Chemie, Universitätsspital Basel, ^c Abteilung für klinische Pharmakologie und Toxikologie

Literatur

- 1 Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8 ed. 2006: Mc Graw-Hill Companies Inc. pp. 1119-1132.
- 2 Liechti ME. ["Ecstasy" (MDMA): pharmacology, toxicology, and treatment of acute intoxication]. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1361-6.
- 3 Gouzoulis-Mayfrank E, Thelen B, Habermeyer E, Kunert HJ, Kovar KA, Lindenblatt H, et al. Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers. Results of an experimental double-blind placebo-controlled study. Psychopharmacology (Berl) 1999; 142: 41-50.
- 4 Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. J Psychoactive Drugs 1986; 18: 305-13.
- 5 Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007; 47: 681-98.
- 6 Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. Cmaj 2001; 165: 917-28.
- 7 Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. Prog Neurobiol 2005; 75: 406-33.
- 8 Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). Pharmacol Rev 2003; 55: 463-508.
- 9 Liechti ME, Vollenweider FX. Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. Hum Psychopharmacol 2001; 16: 589-598.
- 10 Albertson TE, Derlet RW, Van Hoozen BE. Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. West J Med 1999; 170: 214-9.
- 11 Maurer HH, Bickeboeller-Friedrich J, Kraemer T, Peters FT. Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs ('Ecstasy'). Toxicol Lett 2000; 112-113: 133-42.
- 12 de la Torre R, Farre M, Ortuno J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 104-9.
- 13 Gilhooly TC, Daly AK. CYP2D6 deficiency, a factor in ecstasy related deaths? Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 69-70.
- 14 Dughiero G, Schifano F, Forza G. Personality dimensions and psychopathological profiles of Ecstasy users. Hum Psychopharmacol 2001; 16: 635-639.
- 15 Felgenhauer N, Zilker T. [Poisoning with amphetamines and designer drugs]. Internist (Berl) 1999; 40: 617-23.
- 16 Patel MM, Wright DW, Ratcliff JJ, Miller MA. Shedding new light on the "safe" club drug: methylenedioxyamphetamine (ecstasy)-related fatalities. Acad Emerg Med 2004; 11: 208-10.
- 17 Kalant H, Kalant OJ. Death in amphetamine users: causes and rates. Can Med Assoc J 1975; 112: 299-304.
- 18 Jones AL, Simpson KJ. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 129-33.
- 19 Schifano F. A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities. Psychopharmacology (Berl) 2004; 173: 242-8.
- 20 Green AR, O'Shea E, Colado MI. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. Eur J Pharmacol 2004; 500: 3-13.
- 21 Balmelli C, Kupferschmidt H, Rentsch K, Schneemann M. [Fatal brain edema after ingestion of ecstasy and benzylpiperazine]. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 809-11.
- 22 Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. Lancet 1998; 351: 1784.
- 23 Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJ, Henry JA. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. Qjm 2002; 95: 431-7.
- 24 Cadet JL, Krasnova IN, Jayanthi S, Lyles J. Neurotoxicity of substituted amphetamines: molecular and cellular mechanisms. Neurotox Res 2007; 11: 183-202.
- 25 Boot BP, McGregor IS, Hall W. MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. Lancet 2000; 355: 1818-21.
- 26 Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation 2005; 67 Suppl 1: S39-86.
- 27 Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Abbas G, Alfonzo A, Handley AJ, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation 2005; 67 Suppl 1: S135-70.
- 28 Kashani J, Ruha AM. Methamphetamine toxicity secondary to intravaginal body stuffing. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 987-9.
- 29 Srisurapanont M, Kittiratanapaiboon P, Jarusuraisin N. Treatment for amphetamine psychosis. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD003026.
- 30 Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007; 356: 2064-72.
- 31 Kupferschmidt H. [First aid in poisoning: poisoning-induced coma]. Schweiz Rundsch Med Prax 2002; 91: 1443-4.
- 32 Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1112-20.
- 33 Downes MA, Whyte IM. Amphetamine-induced movement disorder. Emerg Med Australas 2005; 17: 277-80.
- 34 Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, et al. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. Ann Emerg Med 2001; 37: S78-90.
- 35 White SR. Amphetamine toxicity. Semin Respir Crit Care Med 2002; 23: 27-36.