

Étude de cas / Case report

Amnésie antérograde consécutive à l'absorption de MDMA et d'alcool : à propos d'un cas

Anterograde amnesia following MDMA and alcohol absorption: report of a case

Caroline Sastre^{1*}, Marjorie Chèze², Valérie Baillif-Couniou¹, Marc Deveaux², Gilbert Pépin², Georges Leonetti¹, Anne-Laure Pélissier-Alicot¹

¹ Service de Médecine Légale, Faculté de Médecine, 27 bd Jean Moulin, Université de la Méditerranée, 13385 Marseille Cedex 05, France

² Laboratoire Toxlab, 7 rue Jacques Cartier, 75018 Paris, France

Résumé – Objectifs : Les auteurs rapportent un cas original d'amnésie antérograde consécutive à l'absorption concomitante d'alcool et de MDMA. **Patients et méthodes :** Une jeune femme de 20 ans présente, au décours d'une soirée où elle aurait consommé de l'alcool et de l'ecstasy, une amnésie antérograde totale jusqu'au lendemain matin. Le dosage de l'alcool dans le sang et l'urine est réalisé par HS-GC-FID ; le dosage des amphétamines et molécules apparentées est effectué dans ces mêmes prélèvements par GC-MS et LC-MS/MS. La recherche des produits pouvant être utilisés lors d'une soumission chimique est réalisée dans les cheveux par GC-MS/MS et LC-MS/MS. **Résultats :** Le sang et l'urine sont prélevés 36 heures après. La recherche de l'éthanol est négative dans le sang et l'urine. La MDMA et la MDA ont été identifiées au niveau sanguin et urinaire. Dans les cheveux, la MDMA et la MDA ont été mises en évidence à des concentrations respectives de 602 et 42 pg/mg uniquement au niveau du segment correspondant à la période des faits. **Conclusion :** Il s'agit d'un cas original d'amnésie antérograde secondaire à l'association alcool-MDMA. Il confirme la nécessité d'étudier de façon plus approfondie les effets de l'association MDMA-alcool chez l'Homme.

Mots clés : MDMA, alcool, amnésie antérograde, soumission chimique

Abstract – Objectives: The authors report an unusual case of anterograde amnesia after concurrent ingestion of alcohol and MDMA. **Patients and methods:** A 20-year-old woman, after ingesting alcohol and ecstasy during the course of an evening, was reported to have suffered from anterograde amnesia until the next morning. Alcohol determination in blood and urine was performed by HS-GC-FID, while amphetamines were detected by GC-MS and LC-MS/MS. Hair analysis for the determination of drugs involved in drug-facilitated crimes was performed by GC-MS and LC-MS/MS. **Results:** Blood and urine were sampled 36 hours after the event. Alcohol was not detected in blood or urine. MDMA and MDA were identified in both blood and urine. MDMA and MDA were detected in hair at concentrations of 602 and 42 pg/mg, respectively, only in the segment corresponding to the period of the event. **Conclusion:** This is an unusual case of anterograde amnesia following concurrent use of alcohol and MDMA. This case underlines that it could be of great interest to study in more detail the effects of MDMA and alcohol in humans when taken concurrently.

Key words: MDMA, alcohol, anterograde amnesia, drug-facilitated crime

Reçu le 1^{er} novembre 2011, accepté après modifications le 13 décembre 2011

Publication en ligne le 3 février 2012

1 Introduction

La MDMA (3,4-méthylènedioxyamphétamine), plus connue sous le nom d'ecstasy, est une des substances psychoactives illicites les plus consommées en France [1]. Elle est

couramment utilisée chez les jeunes en milieu festif (« rave party », discothèque), notamment en raison de ses propriétés stimulantes et entactogènes [2].

La MDMA est un inhibiteur de la libération et/ou de la recapture présynaptique de la sérotonine (5-HT), de la

* Correspondance : Caroline Sastre, caroline.sastre@ap-hm.fr

dopamine (DA) et de la noradrénaline (NA). Elle interagit avec le système vésiculaire de stockage et avec les transporteurs membranaires impliqués dans la recapture de ces neurotransmetteurs provoquant leur efflux dans la fente synaptique. Puis, dans un second temps, son action provoque une diminution de la formation de 5-HT par inhibition de la tryptophane hydroxylase, enzyme intervenant dans la synthèse de la 5-HT [3]. La 5-HT, au niveau cérébral, participe à la régulation de l'humeur, de l'activité sexuelle, du sommeil et de la sensibilité à la douleur. Elle intervient également dans la régulation thermique et joue un rôle important dans la mémoire [4] et l'apprentissage [5]. Compte tenu de son action au niveau du système sérotoninergique, l'utilisation de MDMA pourrait donc perturber les processus psychologiques et cognitifs associés à ce neuromédiateur [6].

La MDMA est cependant rarement consommée seule. La majorité des utilisateurs consomme en même temps d'autres substances psychoactives ayant elles aussi des effets propres, le plus souvent l'alcool et/ou le cannabis, parfois des stimulants (cocaïne et autres amphétamines). Il est donc assez difficile d'établir une relation nette entre les effets observés chez les utilisateurs et la MDMA en particulier [7]. Nous présentons ici un cas original d'amnésie antérograde consécutive à la consommation associée d'alcool et d'ecstasy nous permettant de souligner la nécessité d'étudier plus en détail les effets d'une telle combinaison chez l'Homme.

2 Observation

Au cours d'une soirée, une jeune femme de 20 ans aurait absorbé 7 à 8 verres d'alcool (champagne, vodka), le dernier ayant un goût qu'elle décrit comme « inhabituel ». L'une des personnes présentes lui déclare alors avoir mis de l'ecstasy dans son verre à son insu. Cette première prise était intervenue selon elle entre 23 h et minuit. Elle « snifferait » volontairement une seconde prise de MDMA 20 minutes après la première tout en continuant à boire de l'alcool. Après une période d'euphorie et d'excitation d'environ 45 minutes, la victime décrit un véritable « trou noir » jusqu'au lendemain matin 9 heures. La victime déposera plainte le surlendemain des faits pour viol en réunion et administration de substances nuisibles. Elle précisera à l'officier de police judiciaire n'avoir jamais consommé d'amphétamines ou de produits dérivés avant ce soir-là, mais consommer régulièrement de l'alcool en milieu festif. Les prélèvements sanguins et urinaires ont été réalisés au service des urgences à la 36^e heure et conservés à +4 °C. Quatre mèches de cheveux de couleur brune ont été prélevées en vertex postérieur 5 semaines après les faits et conservées à température ambiante et à l'abri de la lumière. Lors du prélèvement capillaire réalisé par nos soins au laboratoire, un interrogatoire est réalisé : la jeune femme dit prendre ponctuellement du tétrazepam pour des contractures musculaires et suit, depuis les faits, un traitement préventif contre le VIH à base de Combivir[®] (lamivudine + zidovudine) et Kaletra[®] (lopinavir + ritonavir) ainsi qu'un

traitement par Atarax[®] (dichlorhydrate d'hydroxyzine) à visée anxiolytique. Elle signale, en outre, n'avoir effectué aucun traitement capillaire particulier depuis les faits.

3 Matériels et méthodes

Le dosage de l'alcool a été réalisé dans les échantillons sanguin et urinaire par HS-GC-FID. Un screening des stupéfiants et des médicaments a été réalisé par les techniques ELISA et FPIA. La recherche spécifique des sédatifs et autres neuroleptiques dans le sang et les urines a été effectuée par LC-MS/MS à triple quadripôle après extraction par Toxitude[®]A. Les amphétamines et apparentées ont été identifiées et dosées dans les échantillons sanguin et urinaire par GC-MS, après extraction en milieu basique, et par LC-MS/MS, après extraction par Toxitude[®]A. La méthode, entièrement validée, est linéaire de 0,10 à 50 ng/mL dans le sang et l'urine. La LoQ (identique à la LoD) dans ces deux milieux est à 0,10 ng/mL [8].

Dans les cheveux, la recherche de produits pouvant être utilisés dans le cadre d'une soumission chimique est effectuée par GC-MS/MS et LC-MS/MS : les cannabinoïdes ont été recherchés par GC-MS/MS après extraction liquide/liquide (hexane/acétate d'éthyle) ; les benzodiazépines et apparentés [9], les sédatifs et neuroleptiques ainsi que les amphétaminiques [8] ont été dosés par LC-MS/MS après extraction liquide/liquide (chloroforme/éther et dichlorométhane). La LoQ est de 5 pg/mg pour la MDMA, de 20 pg/mg pour la MDA. Les LoD sont respectivement de 3 et 7 pg/mg.

Les opiacés et cocaïniques ont été recherchés par LC-MS/MS, après extraction selon le consensus sur l'analyse des substances organiques dans les cheveux publié sur le site de la SFTA [10]. La méthode, entièrement validée, est linéaire de 5 à 500 pg/mg.

4 Résultats

La recherche de l'éthanol est négative dans le sang et les urines prélevés 36 heures après les faits allégués. Le dépistage immunochimique de médicaments et de produits stupéfiants est positif dans les urines de la victime pour les amphétamines.

La recherche des sédatifs et autres neuroleptiques permet de mettre en évidence dans les urines la présence d'hydroxyzine, principe actif de l'Atarax[®] qui lui a été prescrit à visée anxiolytique après les faits, et de son métabolite, la cétirizine, à des concentrations respectives de 0,14 µg/mL et 60 µg/mL.

Le dosage des amphétamines et apparentées permet l'identification de la MDMA et de son métabolite la MDA, dans le sang de la victime à des concentrations inférieures à la limite de quantification de la technique analytique utilisée (0,10 ng/mL). Dans les urines, la MDMA est retrouvée à une concentration de 1,2 ng/mL et la MDA à une concentration inférieure à la limite de quantification de la technique analytique utilisée (0,10 ng/mL).

La recherche des autres molécules pouvant être utilisées dans le cadre d'une soumission chimique est restée strictement négative, aussi bien dans le sang que dans les urines.

La recherche et le dosage des molécules de la soumission chimique dans les cheveux révèlent la présence de MDMA et de MDA, à des concentrations respectives de 602 pg/mg et 42 pg/mg, uniquement au niveau du segment correspondant à la période des faits ; dans les 2 segments correspondants à la période antérieure aux faits, aucune amphétamine n'a été détectée. De même, la présence d'hydroxyzine et de cétirizine, à des concentrations de 660 pg/mg et 78 pg/mg respectivement, a été mise en évidence uniquement au niveau du segment de cheveux correspondant à la période des faits.

5 Discussion

Nous présentons ici un cas de soumission chimique à la MDMA et à l'alcool. La concentration en MDMA retrouvée dans le sang de la victime 36 heures après les faits allégués, même si elle est inférieure à la limite de quantification de la technique analytique utilisée, paraît cohérente au regard des caractéristiques pharmacocinétiques de cette molécule. La MDMA est rapidement absorbée par voie digestive avec un pic plasmatique survenant au bout d'environ 2 heures. Par voie orale, les effets apparaissent au bout de 20 minutes et durent environ 4 heures, ces délais étant à peu près ceux décrits par la patiente lors de son interrogatoire. Compte tenu de sa distribution tissulaire rapide, les concentrations sanguines en MDMA sont donc généralement faibles, ce qui est le cas ici. Enfin, l'élimination urinaire de la MDMA est lente, de l'ordre de 40 heures environ, ce qui justifie que l'on retrouve de la MDMA dans l'urine 36 heures après les faits [6]. Enfin, le ratio MDA/MDMA est constamment inférieur à 1, quel que soit le niveau d'intoxication [11].

L'intérêt du dosage capillaire des xénobiotiques et en particulier des stupéfiants n'est plus à démontrer. Selon une étude très récente [12], il existerait une forte corrélation entre la consommation d'ecstasy rapportée par les consommateurs et la présence de MDMA dans les cheveux. Concernant l'alcool, le délai de 36 heures entre l'absorption et les prélèvements justifie le fait que les analyses soient négatives. Malheureusement, le dosage de l'éthylglucuronide n'a pas été réalisé, l'autorité requérante n'ayant pas souhaité poursuivre au-delà les investigations.

L'originalité de ce cas réside en fait dans la survenue d'une amnésie antérograde, symptôme rarement rencontré suite à une prise unique de MDMA, puisque, à notre connaissance, un seul cas de ce type a été décrit dans la littérature à ce jour [13]. Des observations de nos différentes équipes confortent pourtant cette observation [14]. L'amnésie antérograde, ou amnésie de fixation, se caractérise par un fonctionnement automatique des sujets qui ne se souviennent pas d'événements routiniers [15]. Compte tenu de la neurotoxicité de la MDMA au niveau du système sérotoninergique, régulant entre autres la mémoire, il

paraît possible que la consommation de MDMA perturbe certains processus mnésiques.

D'autres altérations fines de la mémoire consécutives à une consommation aiguë d'ecstasy ont également été étudiées chez l'Homme : Kuypers *et al.* ont ainsi démontré qu'une dose unique de 75 mg de MDMA, administrée à des consommateurs usuels d'ecstasy en milieu festif, altérerait la mémoire spatiale [16]. D'autres études ont montré que la consommation chronique et massive de MDMA semble être à l'origine de déficit de la mémoire épisodique [2], d'altérations de la mémoire verbale et de l'apprentissage [17] et d'une diminution significative de la mémoire à court terme et de la mémoire de travail aussi bien au niveau verbal que visio-spatial [18]. Certains auteurs remettent cependant en cause l'existence d'un lien direct entre consommation d'ecstasy et perturbations mnésiques. En effet, le stress et les troubles du sommeil inhérents à la consommation de MDMA sont des facteurs susceptibles de perturber les tests mnésiques [7].

Par ailleurs, si de nombreuses études ont montré la survenue de déficits cognitifs, notamment mnésiques, chez les gros consommateurs d'ecstasy, elles présentent néanmoins des problèmes méthodologiques, l'un des plus importants étant la consommation simultanée d'autres substances psychoactives (cannabis, alcool, stimulants) rendant difficile l'attribution des résultats obtenus à une drogue en particulier. Les stimulants (cocaïne et amphétamines), toxiques pour les neurones sérotoninergiques et dopaminergiques, pourraient agir de façon synergique avec la MDMA et en augmenter les effets indésirables à long terme. Les interactions entre cannabis et MDMA semblent plus complexes et ne se limitent pas à des effets synergiques ou antagonistes. La consommation de cannabis contribuerait aux problèmes psychologiques et cognitifs survenant chez les consommateurs d'ecstasy [7]. Certains auteurs vont cependant à l'encontre de ces études en démontrant que les déficits mnésiques observés chez les consommateurs associant MDMA à d'autres substances psychoactives sont probablement davantage dus aux effets propres de l'ecstasy qu'à ceux des substances associées [18].

Même si l'alcool n'a pu être mis en évidence dans les prélèvements de Mille X, sa consommation de boissons alcoolisées a été attestée aussi bien par les personnes présentes que par la victime elle-même. L'alcool, quant à lui, reste l'une des substances les plus utilisées en association avec la MDMA, notamment chez les sujets jeunes. De nombreuses interactions ont été décrites entre ces deux molécules. Il semblerait que l'absorption d'alcool majore les effets euphorisants de la MDMA. Selon l'étude de Hernandez-Lopez *et al.* [19] réalisée sur des volontaires, les effets euphorisants de la MDMA consommée isolément auraient une durée moyenne de 2,25 heures contre 5,25 heures pour l'association MDMA-alcool. Il semblerait d'autre part que la MDMA inhibe l'aldéhyde deshydrogénase, ralentissant ainsi l'élimination de l'éthanol et augmentant *de facto* ses effets et sa toxicité [20]. On observe donc une potentialisation des effets de ces deux molécules. Par ailleurs, Ben Hamida *et al.* [21] ont démontré

qu'en cas d'association, l'éthanol augmentait les concentrations sanguines et cérébrales de MDMA, pouvant ainsi majorer la neurotoxicité de cette dernière. Concernant les effets mnésiques de cette association, Hernandez-Rabaza *et al.* [22] ont montré que l'administration de MDMA et d'alcool à des doses modérées, chez des rats adolescents, provoquait des déficits mnésiques significatifs affectant, à long terme, la mémoire de travail et la mémoire spatiale. Ces perturbations semblent être la conséquence d'une diminution de la survie des précurseurs neuronaux au niveau du gyrus denté d'une part, et, d'autre part, d'une diminution du nombre de cellules granuleuses au niveau de l'hippocampe. Certains effets de l'association MDMA/éthanol, au niveau de l'hippocampe, avaient été mis en évidence auparavant chez l'animal. Cassel *et al.* [23] ont en effet démontré qu'une telle combinaison pouvait avoir des conséquences spécifiques à long terme sur la modulation de la libération de sérotonine au niveau de l'hippocampe, indépendamment de la neurotoxicité propre de la MDMA.

Dans la littérature, les études sur les effets cognitifs de l'association MDMA-éthanol chez l'Homme sont rares et n'évaluent souvent que la fonction psychomotrice, l'attention et les effets subjectifs [16, 19]. Néanmoins, l'étude menée par Dumont *et al.* [24] a démontré une altération de la mémoire à court terme et de la mémoire différée chez des volontaires sains ayant reçu de la MDMA (100 mg par voie orale), de l'éthanol (perfusion IV à 10 %) ou une combinaison des deux. Notons enfin qu'une intoxication éthylique aiguë peut engendrer des épisodes de black-out, caractérisés par une amnésie antérograde qui ne s'accompagne généralement pas de troubles de la conscience, le sujet conservant durant cette période une activité à peu près normale mais sans aucun souvenir [25], ce qui ne semble pas correspondre au tableau clinique présenté par la victime selon les dires des témoins.

6 Conclusion

En conclusion, ce cas constitue un cas original d'amnésie antérograde consécutive à la consommation concomitante d'ecstasy et d'alcool, aucun cas similaire n'ayant été rapporté dans la littérature à notre connaissance.

Ce cas confirme la nécessité de mener d'autres études chez l'Homme sur les effets de la combinaison MDMA/éthanol car il reste encore très difficile de connaître avec précision les conséquences cliniques d'une telle association compte tenu (i) du peu d'études qui ont été réalisées chez l'Homme afin d'en étudier les effets cognitifs et (ii) des doses de MDMA administrées dans les études réalisées sur le sujet qui ne sont pas forcément le reflet des doses réellement absorbées par les consommateurs usuels.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

1. Beck F, Guignard R, Richard J, Tovar M, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. *Tendances*. 2011; 76: 1–6.
2. Green AR, Mechan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev*. 2003; 55(3): 463–508.
3. de la Torre R, Farre M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, Segura J, Cami J. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit*. 2004; 26(2): 137–144.
4. Luciana M, Burgund ED, Berman M, Hanson KL. Effects of tryptophan loading on verbal, spatial and affective working memory functions in healthy adults. *J Psychopharmacol*. 2001; 15(4): 219–230.
5. Gowing LR, Henry-Edwards SM, Irvine RJ, Ali RL. The health effects of ecstasy: a literature review. *Drug Alcohol Rev*. 2002; 21(1): 53–63.
6. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ*. 2001; 165(7): 917–928.
7. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview. *J Psychopharmacol*. 2006; 20(2): 188–193.
8. Chèze M, Deveaux M, Martin C, Lhermitte M, Pepin G. Simultaneous analysis of six amphetamines and analogues in hair, blood and urine by LC-ESI-MS/MS. Application to the determination of MDMA after low ecstasy intake. *Forensic Sci Int*. 2007; 170(2-3): 100–104.
9. Chèze M, Duffort G, Deveaux M, Pepin G. Hair analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in toxicological investigation of drug-facilitated crimes: report of 128 cases over the period June 2003-May 2004 in metropolitan Paris. *Forensic Sci Int*. 2005; 153(1): 3–10.
10. Document consulté sur le site <http://sfta.org/presentation/main/consensus/techniques/consensuscheveux.htm> le 20 juillet 2011.
11. Abraham TT, Barnes AJ, Lowe RH, Kolbrich Spargo EA, Milman G, Pirnay SO, Gorelick DA, Goodwin RS, Huestis MA. Urinary MDMA, MDA, HMMA, and HMA excretion following controlled MDMA administration to humans. *J Anal Toxicol*. 2009; 33(8): 439–446.
12. Scholey AB, Owen L, Gates J, Rodgers J, Buchanan T, Ling J, Heffernan T, Swan P, Stough C, Parrott AC. Hair MDMA samples are consistent with reported ecstasy use: findings from a study investigating effects of ecstasy on mood and memory. *Neuropsychobiology*. 2011; 63(1): 15–21.
13. Spatt J, Glawar B, Mamoli B. A pure amnesic syndrome after MDMA ("ecstasy") ingestion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62(4): 418–419.
14. Deveaux M, Hoizey G, Chèze M, Muckensturm A, Péliissier-Alicot AL, Pépin G. Findings of MDMA and MDA in hair, blood and urine by LC-ESI-MS/MS: report of 11 drug facilitated crime cases with anterograde amnesia. San Francisco, CA: SOHT-TIAFT 2011.
15. Goullé J, Anger J. Effet amnésiant des hypnotiques médicamenteux. *Revue de la littérature. Cas personnels. Ann Toxicol Anal*. 2002; XIV(4): 381–389.
16. Kuypers KP, Ramaekers JG. Acute dose of MDMA (75 mg) impairs spatial memory for location but leaves contextual processing of visuospatial information unaffected. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 189(4): 557–563.
17. McCardle K, Luebbbers S, Carter JD, Croft RJ, Stough C. Chronic MDMA (ecstasy) use, cognition and mood. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 173(3-4): 434–439.

18. Nulsen CE, Fox AM, Hammond GR. Differential effects of ecstasy on short-term and working memory: a meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2010; 20(1): 21–32.
19. Hernandez-Lopez C, Farre M, Roset PN, Menoyo E, Pizarro N, Ortuno J, Torrens M, Cami J, de La Torre R. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 300(1): 236–244.
20. Upreti VV, Eddington ND, Moon KH, Song BJ, Lee IJ. Drug interaction between ethanol and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”). *Toxicol Lett.* 2009; 188(2): 167–172.
21. Hamida SB, Tracqui A, de Vasconcelos AP, Szwarc E, Lazarus C, Kelche C, Jones BC, Cassel JC. Ethanol increases the distribution of MDMA to the rat brain: possible implications in the ethanol-induced potentiation of the psychostimulant effects of MDMA. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009; 12(6): 749–759.
22. Hernandez-Rabaza V, Navarro-Mora G, Velazquez-Sanchez C, Ferragud A, Marin MP, Garcia-Verdugo JM, Renau-Piqueras J, Canales JJ. Neurotoxicity and persistent cognitive deficits induced by combined MDMA and alcohol exposure in adolescent rats. *Addict Biol.* 2010; 15(4): 413–423.
23. Cassel JC, Riegert C, Rutz S, Koenig J, Rothmaier K, Cosquer B, Lazarus C, BIRTHELMER A, JELTSCH H, JONES BC, JACKISCH R. Ethanol, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and their combination: long-term behavioral, neurochemical and neuropharmacological effects in the rat. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30(10): 1870–1882.
24. Dumont GJ, Wezenberg E, Valkenberg MM, de Jong CA, Buitelaar JK, van Gerven JM, Verkes RJ. Acute neuropsychological effects of MDMA and ethanol (co-)administration in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2008; 197(3): 465–474.
25. Lee H, Roh S, Kim DJ. Alcohol-induced blackout. *Int J Environ Res Public Health.* 2009; 6(11): 2783–2792.