



HAL
open science

La méthylènedioxy-3-4-méthamphétamine (ecstasy) : revue bibliographique

Sophie Dussaud

► **To cite this version:**

Sophie Dussaud. La méthylènedioxy-3-4-méthamphétamine (ecstasy) : revue bibliographique. Sciences pharmaceutiques. 1998. dumas-01718176

HAL Id: dumas-01718176

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01718176v1>

Submitted on 27 Feb 2018

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Année : 1998

n° Ordre :

7032

**LA METHYLENEDIOXY-3,4-
METHAMPHETAMINE
(ECSTASY) :
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

THESE

Présentée pour l'obtention du **DOCTORAT EN PHARMACIE**
DIPLOME D'ETAT

PAR

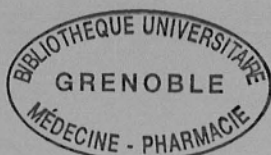
Mademoiselle DUSSAUD Sophie

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 8 juillet 1998 à 18 heures

Devant LE JURY composé de :

Monsieur le Professeur DEMENGE P., Président du jury
Monsieur le Docteur MALLARET M., Praticien hospitalier
Madame le Docteur DE BEAUCHAMP I., Pharmacien hospitalier



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 1998

n° Ordre :

**LA METHYLENEDIOXY-3,4-
METHAMPHETAMINE
(ECSTASY) :
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

THESE

Présentée pour l'obtention du **DOCTORAT EN PHARMACIE**
DIPLOME D'ETAT

PAR

Mademoiselle DUSSAUD Sophie

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 8 juillet 1998 à 18 heures

Devant LE JURY composé de :

Monsieur le Professeur DEMENGE P., Président du jury
Monsieur le Docteur MALLARET M., Praticien hospitalier
Madame le Docteur DE BEAUCHAMP I., Pharmacien hospitalier



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur A. FAVIER

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

<i>AGNIUS-DELORD</i>	<i>Claudine</i>	<i>Physique Pharmacie</i>
<i>ALARY</i>	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
<i>BAKRI</i>	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
<i>BENOIT-GUYOD</i>	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
<i>CALOP</i>	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
<i>CUSSAC</i>	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
<i>DEMENGE</i>	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
<i>DROUET</i>	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
<i>FAVIER</i>	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
<i>GOULON</i>	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
<i>GRILLOT</i>	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
<i>LECLERC</i>	<i>Gérard</i>	<i>Chimie Organique</i>
<i>MARIOTTE</i>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
<i>ROCHAT</i>	<i>Jacques</i>	<i>Hygiène environnement Droit et Economie Pharmaceutiques</i>
<i>ROUSSEL</i>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
<i>SEIGLE-MURANDI</i>	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
<i>STEIMAN</i>	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
<i>WOUESSIDJEWÉ</i>	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

Je tiens à remercier,

Monsieur le Professeur P. DEMENGE,

*pour avoir accepté de présider le Jury de cette thèse,
pour son accueil et son enseignement. Qu'il me soit
permis de lui exprimer mes sincères remerciements et
mon profond respect.*

Monsieur M. MALLARET,

*pour son accueil et pour l'aide qu'il m'a apporté dans
la réalisation de ce travail. Qu'il reçoive mes plus vifs
remerciements et toute ma reconnaissance.*

Madame I. DE BEAUCHAMP,

*pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'elle trouve ici
l'expression de ma profonde gratitude.*

A mes parents,

pour la constance de leur soutien tout au long de mes études. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de toute mon affection.

A mon frère Olivier,

pour son soutien et son aide dans l'élaboration de ce travail. Qu'il en soit affectueusement remercié.

A ma famille,

A tous mes amis,

Qu'ils trouvent ici l'expression de toute mon affection

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

2-CB/MFT :	4-bromo-2,5-méthoxyphényléthylamine
5-HT :	5-hydroxytryptamine ou sérotonine
5-HIAA :	Acide 5-hydroxyindolacétique
ACTH :	"Adrenocorticotrophic hormone" ou corticotrophine
Ac :	Anticorps
Ag :	Antigène
CCM :	Chromatographie sur couche mince
CEID :	Centre d'étude et d'information sur la drogue
CIVD :	Coagulation intravasculaire disséminée
CLHP :	Chromatographie liquide haute performance
CPG/SM :	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
DA :	Dopamine
EMIT :	"Enzyme multiplied immunoassay technic"
FPIA :	"Fluorescence polarization immunoassay"
IMAO :	Inhibiteur des monoamine oxydases
IREP :	Institut de recherche en épidémiologie de la pharmacodépendance
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
LSD :	Lysergide
MAO :	Monoamine oxydase
MBDB :	N-méthyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine
MDA :	Méthylènedioxy-3,4-amphétamine
MDEA :	Méthylènedioxy-3,4-éthamphétamine
MDMA :	Méthylènedioxy-3,4-méthamphétamine
NA :	Noradrénaline
OCRTIS :	Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants
RIA :	"Radioimmunoassay"
SMN :	Syndrome malin aux neuroleptiques
TH :	Tyrosine hydroxylase
TPH :	Tryptophane hydroxylase

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	p.1
---------------------------	------------

I - HISTORIQUE

1 - Du développement pharmaceutique à l'usage récréatif	p.2
2 - Historique français	p.4
3 - Situation européenne actuelle	p.5

II - PHYSICO-CHIMIE

1 - Structure chimique	p.6
2 - Propriétés physiques	p.7
3 - Origine naturelle	p.7
4 - Méthodes de synthèse industrielles et clandestines	p.9
4.1 - Synthèse à partir du safrole	
4.2 - Synthèse à partir de l'isosafrole	
4.3 - Synthèse à partir du pipéronylacétone	
4.4 - Synthèse à partir du pipéronal	
5 - Formes "pharmaceutiques"	p.10
6 - Recherche et dosage	p.10
6.1 - Réactions colorées	
6.2 - Chromatographie sur couche mince	
6.3 - Méthodes immunologiques	
6.3.1 - Immunoenzymologie	
6.3.2 - Dosage immunologique par polarisation de fluorescence	
6.3.3 - Dosage radio-immunologique	
6.3.4 - Conclusion	
6.4 - Chromatographie liquide haute performance	
6.5 - Chromatographie en phase gazeuse	
6.6 - Conclusion	

III - CLASSIFICATION

1 - Classification législative	p.15
1.1 - Aux Etats-Unis	
1.2 - En France	
1.3 - Sur le plan international	
2 - Classification pharmaco-clinique	p.17

- 2.1 - L'ecstasy parmi les autres phényléthylamines
- 2.2 - L'ecstasy parmi les autres psychédéliques
- 2.3 - L'ecstasy parmi les entactogènes

IV - TOXICOLOGIE AIGUE CHEZ L'ANIMAL

1 - Doses létales	p.21
2 - Principaux effets physiologiques et comportementaux observés	p.21
2.1 - Une hyperactivité comportementale	
2.2 - Une hyperthermie	
2.2.1 - Hyperthermie et température ambiante	
2.2.2 - Hyperthermie et hyperactivité	
2.2.3 - Hyperthermie et restriction en eau	
3 - Phénomène d'agrégation	p.23
4 - Conclusion	p.23

V - PHARMACOLOGIE

1 - Pharmacocinétique	p.24
1.1 - Distribution	
1.2 - Métabolisme	
1.3 - Elimination	
1.4 - Demi-vie	
2 - Pharmacologie comportementale	p.26
2.1 - Etudes comportementales diverses	
2.2 - Etudes de discrimination des drogues	
3 - Mécanisme d'action	p.27
3.1 - Action sur le système sérotoninergique	
3.2 - Action sur le système dopaminergique	
3.3 - Interaction entre les deux systèmes	
3.4 - Action sur le système noradrénergique	
3.5 - Effets électrophysiologiques neuronaux de la MDMA et effet sur les systèmes gabaergique et glutamatergique	
3.6 - Action sur les systèmes neuropeptidiques	
3.7 - Action sur le système neuroendocrine	
3.8 - Action sur d'autres systèmes	
3.9 - Conclusion	
4 - Effets chez l'homme	p.38
4.1 - Effets aigus	
4.1.1 - Effets positifs subjectifs	
<i>a - Effets psychoactifs</i>	
<i>b - Effets comportementaux</i>	
4.1.2 - Effets indésirables	
<i>a - Effets indésirables physiques</i>	
<i>b - Effets indésirables cognitifs</i>	
<i>c - Effets indésirables psychiques</i>	

4.2 - Effets résiduels	
4.3 - Conclusion	
5 - Evaluation du potentiel de pharmacodépendance.....	p.48
5.1 - Définitions	
5.2 - Evaluation expérimentale	
5.2.1 - Dépendance psychique	
<i>a - Méthodes d'autoadministration</i>	
<i>b - Etudes de discrimination des drogues</i>	
5.2.2 - Dépendance physique	
5.2.3 - Tolérance	
5.2.4 - Conclusion	
5.3 - Evaluation clinique	
5.3.1 - Dépendance psychique	
5.3.2 - Dépendance physique	
5.3.3 - Tolérance	
5.3.4 - Conclusion	

VI - TOXICITE CHEZ L'HOMME

1 - Complications somatiques.....	p.53
1.1 - Complications cardiovasculaires	
1.2 - Le syndrome d'hyperthermie maligne et ses complications	
1.2.1 - L'hyperthermie	
1.2.2 - Ses complications	
1.2.3 - Entre le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin aux neuroleptiques	
1.3 - Hépatotoxicité	
1.4 - Les accidents vasculaires cérébraux	
1.5 - Les troubles hydroélectriques	
1.6 - Autres complications décrites	
2 - Complications neuropsychiatriques.....	p.58
2.1 - Troubles aigus	
2.2 - Troubles subaigus	
2.3 - Troubles résiduels ou de survenue tardive	
3 - Traitement.....	p.60
3.1 - Traitement spécifique	
3.2 - Traitement symptomatique	
4 - La mortalité.....	p.61
4.1 - Directement liée aux effets toxiques de la MDMA	
4.2 - Indirectement liée à la MDMA	
4.3 - Données statistiques	
4.3.1 - Aux Etats-Unis	
4.3.2 - En Grande-Bretagne	
4.3.3 - En France	
5 - Facteurs influençant la toxicité	p.65
5.1 - La quantité de produit ingérée	
5.1.1 - Relation dose/toxicité ?	
5.1.2 - Relation fréquence des prises/toxicité ?	
5.2 - La susceptibilité individuelle	
5.2.1 - Métabolisme	

- 5.2.2 - Pathologies sous-jacentes et prédispositions
- 5.3 - La nature du produit
- 5.4 - l'association à d'autres produits
- 5.5 - le contexte d'utilisation
- 6 - Conclusion

VII - NEUROTOXICITE

- 1 - Mise en évidence des effets neurotoxiques..... p.70**
 - 1.1 - Chez l'animal
 - 1.1.1 - Altérations neurochimiques
 - a - Chez le rat*
 - b - Chez le primate*
 - 1.1.2 - Altérations neuroanatomiques et morphologiques
 - a - Chez le rat*
 - b - Chez le primate*
 - 1.1.3 - Régénération
 - a - Chez le rat*
 - b - Chez le primate*
 - c - Conclusion*
 - 1.1.4 - Conséquences fonctionnelles de la neurotoxicité
 - 1.1.5 - Variabilité interespèce
 - 1.2 - Chez l'homme
 - 1.2.1 - Evaluation des variations des paramètres neurobiologiques
 - 1.2.2 - Evaluation des modifications fonctionnelles et comportementales
 - 1.2.3 - Examen anatomopathologique du cerveau en post-mortem
 - 1.2.4 - Modification cellulaire in vitro
 - 1.2.5 - Conclusion
- 2 - Mécanismes potentiels de la neurotoxicité..... p.82**
 - 2.1 - Rôle des neurotransmetteurs
 - 2.1.1 - Rôle de la 5-HT et de la DA
 - 2.1.2 - Rôle des acides aminés excitateurs
 - 2.2 - Intervention d'un processus oxydatif
 - 2.2.1 - Le stress oxydatif
 - 2.2.2 - Rôle du NO
 - 2.3 - Intervention de métabolites neurotoxiques
 - 2.4 - Influence de la température
 - 2.5 - Toxicité de la MDMA sur les cellules in vitro
 - 2.6 - Conclusion

VIII - APPROCHE SOCIOLOGIQUE DU PHENOMENE "ECSTASY"

- 1 - Contextes d'usage..... p.90**
 - 1.1 - Usage thérapeutique
 - 1.2 - Usage "récréatif"
 - 1.2.1 - Usage dans un contexte intime
 - 1.2.2 - Usage dans un contexte festif
 - a - Acid House et Culture Rave*
 - b - La soirée Rave*

2 - Caractéristiques et ampleur de la consommation	p.100
2.1 - Caractéristiques des consommateurs	
2.1.1 - Age	
2.1.2 - Sexe	
2.1.3 - Milieu socio-économique	
2.2 - Habitudes de consommation	
2.2.1 - Le mode d'administration	
2.2.2 - La quantité ingérée	
2.2.3 - La fréquence de consommation et les profils de consommateurs	
2.2.4 - La durée moyenne de consommation	
2.2.5 - Les autres produits consommés	
2.3 - Evaluation de la consommation	
2.3.1 - Aux Etats-Unis	
2.3.2 - En Angleterre	
2.3.3 - Aux Pays-Bas	
2.3.4 - En Allemagne	
2.3.5 - En France	
3 - Evaluation du trafic	p.105
3.1 - Les saisies	
3.2 - Les trafiquants en France	
3.3 - Dispersion géographique en France	
3.4 - Flux de trafic en 1996, en France	
3.5 - Fabrication	
3.6 - Distribution	
3.7 - Le marché des "ecstasy"	
4 - Politique et prévention	p.110
4.1 - Les conséquences d'une politique uniquement répressive	
4.2 - Politique de prévention	
4.2.1 - La politique des Pays-Bas en matière d'ecstasy	
4.2.2 - En Europe	
4.2.3 - En France	
4.2.4 - Exemples de mesures préventives visant à réduire les risques	
<i>a - Au niveau du consommateur</i>	
<i>b - Au niveau des structures d'accueil des soirées</i>	
4.3 - Conclusion	
5 - Les raisons du succès de l'ecstasy	p.114
IX - PERSPECTIVES MEDICALES	p.117
CONCLUSION	p.118
BIBLIOGRAPHIE	p.120
ANNEXES	

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Episodiquement, selon les courants de la mode du moment dans les milieux toxicomanes, apparaissent sur le marché clandestin, différentes substances dites nouvelles et dotées selon les usagers de "pouvoirs extraordinaires, amenant des sensations jusqu'alors inconnues et ne comportant aucun des dangers des autres drogues".

C'est ainsi que la méthylènedioxy-3,4-méthamphétamine ou MDMA, surnommée Ecstasy, après avoir vu le jour aux Etats-Unis, s'est implantée en Europe à la fin des années 80, comme drogue récréative, consommée essentiellement dans des discothèques "branchées" et lors de grands rassemblements festifs, les "raves", au cours desquelles des jeunes délirent au rythme de la musique techno. Depuis plusieurs années, l'ecstasy connaît un succès sans précédent avec une consommation évoluant de manière exponentielle. Devenue la plus connue d'une nouvelle génération de drogues de synthèse qui tendent à concurrencer voire à supplanter les drogues classiques, l'ecstasy ou encore "pilule de l'amour" suscite la curiosité des milieux scientifiques et l'intérêt fasciné des médias et du grand public. Mais comme à chaque fois qu'apparaît un nouveau produit illicite dans le paysage de la consommation de masse, controverses et débats se sont multipliés à son sujet.

D'un côté, les défenseurs de l'ecstasy la présentent comme une bonne drogue, anodine, "propre et branchée", à la différence des drogues dures, en banalisant les risques, le plus souvent par ignorance. De l'autre, les autorités publiques et le milieu scientifique s'inquiètent devant ce nouveau fléau qui s'abat sur la jeunesse car si l'ecstasy jouit d'une fausse réputation de drogue inoffensive, elle peut conduire à de graves intoxications, parfois mortelles et provoque chez l'animal des lésions neuronales parfois irréversibles avec de fortes présomptions existant en faveur d'une telle neurotoxicité chez l'homme.

Depuis sa pénalisation en raison entre autre de son potentiel toxique, de nombreuses recherches expérimentales ont été conduites afin d'établir quel est son impact sur le système nerveux central et quels sont ses effets toxiques.

Ainsi, au delà des a priori libertaires ou répressifs, nous tenterons de faire le point le plus objectif possible sur cette drogue. Nous insisterons en particulier sur la toxicité de l'ecstasy qui constitue actuellement un des points majeurs de discorde entre les propagandistes du produit et ses opposants.

I - HISTORIQUE

I - HISTORIQUE

1 - DU DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE A L'USAGE RECREATIF...

Née en 1912 dans un laboratoire chimique allemand, la MDMA est brevetée, en 1914, par la firme pharmaceutique allemande MERCK, comme "stimulant et anorexigène" destiné à fortifier les soldats du Kaiser embourbés dans les tranchées de la première guerre mondiale. Toutefois, en raison de sa toxicité, celle-ci est vite abandonnée pour sommeiller une bonne quarantaine d'année dans les tiroirs des pharmacies militaires (Berreta, 1996).

Aucune étude toxicologique ne sera menée jusqu'en 1953, date à laquelle, en pleine guerre froide, le centre médical de l'armée de terre américaine s'y intéresse de nouveau. Dans les laboratoires de l'université du Michigan, l'U.S.Army fait alors tester la MDMA sur des dizaines de cochons d'Inde, rats, souris, singes et chiens (Shulgin, 1990), mais on ignore encore le but exact de ces expériences. Certains prétendent que l'armée recherchait, à l'époque, un sérum de vérité pour interroger les prisonniers ou détecter les espions, d'autres prétendent qu'elle recherchait un "anti-fatigue" pour ses soldats (Berreta, 1996). Les laboratoires militaires abandonneront les expériences et publieront leurs conclusions, en 1973, révélant la moindre toxicité de la MDMA par rapport à son cousin chimique plus ancien, la MDA (Akka, 1994).

En 1962, Alexander Shulgin, docteur en biochimie de l'université de Berkeley, redécouvre la molécule dans son laboratoire personnel : il extrait la myristicine à partir d'essence de noix et de fleurs de muscade, qu'il transforme par synthèse en MDMA (Readhead, 1993). Chimiste post-soixante-huitard passionné, il découvre auparavant, la mescaline qu'il testera lui-même : " j'ai découvert ce jour-là que certaines drogues vous ouvrent des portes sur des parties de nous-mêmes auxquelles nous n'avons pas accès sans elles. Elles sont souvent vues et consommées comme un simple divertissement, mais elles sont comme la télévision : révélatrices et instructives, à condition de choisir les bonnes chaînes et de savoir ce qu'on vient y chercher..." "Mieux se connaître soi-même pour mieux connaître le monde". Il teste personnellement les mixtures concoctées dans ses éprouvettes et trouve dans la MDMA, une molécule à faibles propriétés hallucinogènes, très intéressante dans le traitement des troubles relationnels. Il qualifiera la MDMA de "pénicilline pour l'âme" (Fromberg, 1994). Il fait alors découvrir la drogue à ses amis psychothérapeutes qui l'expérimentent discrètement, en l'utilisant à faibles doses dans des thérapies de couple.

En 1976, il publie les résultats de ses expériences dans le *Journal of Medical Chemistry*, rapportant les effets psychoactifs de la MDMA. Malheureusement, l'article scientifique tombe aux mains d'apprentis chimistes qui synthétisent très facilement la molécule et lancent sa carrière commerciale, au profit, au départ d'une caste d'initiés, vivant autour de San Francisco et désireux de s'offrir un "trip" à moindre frais (Berreta, 1996).

Commence alors, **l'âge d'or de la MDMA**, avec d'une part le **début de l'utilisation en psychiatrie** : psychiatres et psychothérapeutes, certains parmi les plus grands noms de la profession, sont séduits et le proposent à leur patient comme instrument facilitant l'élaboration psychothérapique (Angel, 1994) car la MDMA **facilite la communication, augmente l'estime de soi** et limite l'utilisation des autres thérapeutiques (Burnat et al., 1996). La MDMA sera alors surnommée "**Adam**" (clin d'oeil à l'être primitif innocent et au jardin d'Eden) par des psychothérapeutes de la Côte Ouest (Eisner, 1989).

D'autre part, **dès 1977**, la MDMA devient une "**street drug**". Elle touche d'abord les **milieux noctambules**, en particulier le milieu **homosexuel**, le milieu **artistique** et le **show-biz**, le milieu des jeunes cadres professionnels (les "**yuppies**"), où elle remplace la cocaïne et l'alcool, mais aussi les **spiritueux du New-Age**. Puis, **vers 1983**, sous le nom d'"**Ecstasy**" (allusion à l'état d'extase dans lequel elle met), elle se diffuse sur les **campus universitaires** où elle semble répondre aux demandes de délire d'une jeunesse comme produit excitant et facilitant la communication entre camarades et le voyage "ailleurs", n'importe où, hors du réel (Maxence, 1996; Burnat et al., 1996; Gatter, 1997; Saunders, 1997).

Ainsi, petit à petit, entre 1977 et 1984, sa réputation de faciliter la communication, de stimuler les sens et de jouir de propriétés aphrodisiaques (controversées plus tard) se renforce, et l'ecstasy **devient très populaire** parmi les consommateurs de drogues américains, surtout au Texas et en Californie où l'ecstasy s'achète facilement dans des bars (Shulgin, 1990).

En raison de cette **augmentation d'utilisation**, surtout chez les jeunes, des premiers cas de **décès** au Texas, de sa **neurotoxicité** chez les animaux de laboratoire et de sa similitude de structure avec la MDA déjà classée dans les drogues donnant lieu à abus, la "Drug Enforcement Agency" ou DEA (office américain de répression des drogues) la condamne le 1er juillet **1985** en la classant **parmi les drogues de type I** ou stupéfiants (comme l'héroïne ou le LSD) du "Controlled Substances Act", ceci malgré **l'opposition des psychiatres** qui l'utilisent comme outil thérapeutique. Cette mesure sera accompagnée d'un **large débat médiatique** contribuant à une explosion de la diffusion de l'ecstasy dans le public (Beck, 1990; Peroutka, 1990; Garnier, 1995). L'engouement des jeunes pour cette nouvelle substance récréative, considérée comme "propre et branchée" ne sera donc pas stoppé.

La **musique "techno"** fait ensuite son apparition avec ses interminables soirées de danse ("dance marathon" ou "**Rave**") organisées par des discothèques qui incitent les danseurs à consommer de l'ecstasy pour tenir jusqu'au bout de la nuit. Ces lieux seront vite dénoncés comme plaque tournante de la drogue et la fête va alors se déplacer, quitter les grandes agglomérations américaines pour se dérouler dans des lieux insolites tenus secrets (Testa-Turri, 1996).

En **1985**, l'ecstasy devenue drogue illicite aux Etats-Unis commence sa **carrière internationale**.

Un article du magazine *The Face* révèle que l'ecstasy est importée en petites quantités depuis le début de la décennie, au **Royaume-Uni** malgré son interdiction en 1977 (loi de 1971 sur l'abus des drogues). Les saisies de police ne cesseront d'augmenter jusqu'en 1988 date à laquelle la popularité de l'ecstasy s'étend à Londres, Manchester et autres grandes villes anglaises, parallèlement à l'apparition des soirées "acid house" ou "rave", où elle est utilisée comme "**dance-drug**" (Redhead, 1993).

Petit à petit, les soirées "rave" deviennent un **phénomène de masse**, traversent la Manche, emportant avec elles, l'ecstasy, et s'échouent dans les grands hangars métalliques **belges et hollandais**, puis **français**, enfin sur les plages d'**Ibiza**, carrefour international de la fête, pour inonder à l'heure actuelle, une grande partie de l'Europe.

L'ecstasy gagne l'**Australie** au milieu des années 1980, utilisé d'abord comme adjuvant des psychothérapies, puis comme "*dance pill*" (drogue très prisée dans les "dance-parties") dans les années 1989-1990 (Akka, 1994).

En septembre 1987, sous la pression médicale des psychiatres américains, la MDMA est temporairement déclassée dans un tableau moins restrictif, leur permettant de prescrire sous contrôle médical. Mais la preuve qu'elle provoque chez le singe de graves atteintes du système sérotoninergique conduit la DEA à l'inscrire à nouveau au tableau des stupéfiants en avril 1988 (Angel, 1994).

2 - HISTORIQUE FRANÇAIS (Delile, 1995)

En décembre 1983, le journal "VITAL" annonce la **découverte** d'une molécule miracle "gélule de l'amour fou" nommée "Ecstasy" (qui n'est pas encore arrivé en France). Cette annonce est suivie d'une pseudo-campagne marketing médiatique (Le Nouvel Observateur, Actuel...). Mais la presse est partagée et certains journaux (Le Quotidien du Médecin du 23 et 24/12/83 et le Monde du 26/12/83) suspectent le canular.

Entre 1985 et 1987, la "pilule du bonheur" touche petit à petit les "**milieux branchés**" : showbiz, discothèques à Paris et sur la côte d'Azur.

En 1986, la MDMA devient **illégal**e après inscription au tableau des stupéfiants (arrêté du 9 juillet 1986) (Burnat et al., 1996).

En 1987, la discothèque parisienne "Le Palace" signale un **premier décès** suite à une prise importante d'ecstasy.

En 1988, le centre médical Marmottan de Paris rapporte un **développement inquiétant** de l'usage de l'ecstasy.

En 1989, après avoir conquis la Grande Bretagne, la Belgique et l'Espagne, les soirées "rave" associant "danse et Ecstasy" commencent à se développer en France et deviennent dans les années 90 un phénomène de mode touchant essentiellement la génération 15-25 ans qui considère, à tort l'ecstasy, comme une drogue inoffensive.

Mais certains estiment que les premières ecstasy seraient arrivées en France dès la fin des années 70, à Paris, où dans des parties élitistes, sa consommation relevait d'une véritable initiation (Oger, 1989).

3 - SITUATION ACTUELLE EUROPEENNE

La consommation d'ecstasy est dorénavant courante en Grande-Bretagne, au Danemark, en Suède où elle est considérée comme l'une des drogues les plus utilisées (Akka,1995). Selon le rapport du Conseil de l'Europe paru en novembre 1996, l'ecstasy est **devenue la deuxième drogue consommée par les jeunes, après le cannabis, en Europe de l'ouest.**

L'augmentation "quasi-épidémique" de la consommation européenne d'ecstasy, ainsi que la fréquence de plus en plus importante des intoxications et décès liés à l'ecstasy, inquiètent de plus en plus les autorités publiques et contribuent à considérer actuellement son usage comme un important problème de santé publique.

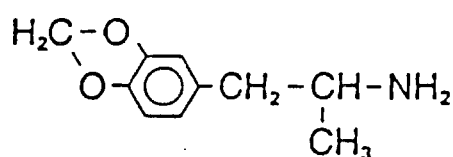
II - PHYSICO-CHIMIE

II - PHYSICO-CHIMIE

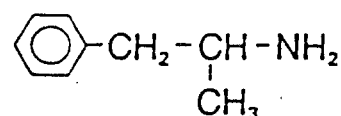
L'ecstasy est une drogue **semi-synthétique** : c'est un dérivé de plusieurs substances végétales, mais aussi un produit de synthèse psychoactif élaboré dans les laboratoires chimiques (Eisner, 1989).

1 - STRUCTURE CHIMIQUE

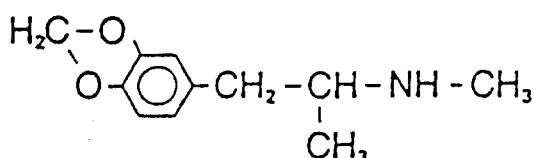
L'ecstasy est un **dérivé amphotaminique** de formule chimique brute $C_{11}H_{15}NO_2$ appartenant à la **famille des phényléthylamines**. Son nom scientifique est la méthylènedioxy-3,4- diméthylphényléthylamine ou **méthylènedioxy-3,4- méthamphétamine** ou encore **MDMA**.



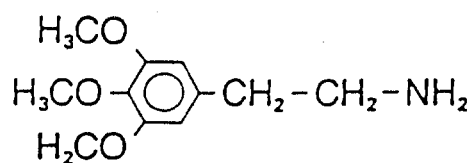
Méthylènedioxy-3,4-amphétamine



Amphétamine



Méthylènedioxy-3,4-méthamphétamine



Mescaline

La MDMA est donc composée d'un noyau benzénique substitué en 1 par une chaîne diméthyléthylamine et en 3,4 par un groupement méthylènedioxy.

En fait, la MDMA a une **structure proche à la fois de l'amphétamine et de la mescaline**. En effet, le groupement méthylènedioxy substitué à la molécule d'amphétamine

confère au MDMA une analogie de structure avec la mescaline. Cette substitution serait responsable du caractère hallucinogène.

Par ailleurs, la MDMA a pour très proche analogue chimique et métabolite, la MDA (ou méthylènedioxy-3-4 méthylphényléthylamine ou méthylènedioxy-3-4 amphétamine), à qui on attribuait, à l'origine, le nom d'ecstasy. La MDMA (PM : 193) diffère de la MDA (PM : 179) d'une simple méthylation, substitution qui augmenterait les propriétés stimulantes et limiterait les effets hallucinogènes.

La molécule de MDMA possède un **carbone assymétrique**, donc existe sous deux configurations différentes **R** et **S**, correspondant à deux énantiomères de pouvoir rotatoire de même valeur absolue et de signe contraire (dextrogyre pour l'énantiomère (+) et lévogyre pour l'énantiomère (-). **L'isomère S(+)**, grâce à une meilleure affinité pour les sites d'action (sérotoninergiques), est la **forme la plus active** (Shulgin, 1990; Burnat et al., 1992; Steele et al., 1994; Burnat et al., 1996).

2 - PROPRIETES PHYSIQUES

La MDMA pure se présente sous forme de **cristaux blancs**, qui fondent à environ **148°C**. Quand les cristaux sont petits et invisibles, la MDMA se présente alors en une fine poudre blanche. Les cristaux sont souvent assez gros pour briller et il est même possible de former un cristal géant atteignant un gramme. La **taille des cristaux variera en fonction de la méthode de synthèse**.

La MDMA est **stable** et donc **de longue durée de conservation**, puisqu'elle ne se décompose ni à l'air, ni à la lumière, ni à la chaleur.

Elle **se dissout dans l'eau et l'alcool**, mais n'absorbe pas l'humidité de l'air.

Elle a une **saveur amère**, difficilement différenciable d'autres substances telles que le sulfate d'amphétamine (Saunders, 1997).

Une couleur rougeâtre, rousse ou brunâtre indique la présence d'impuretés de synthèse (Eisner, 1989).

3 - ORIGINE NATURELLE

Déjà par l'analyse de sa structure, nous avons remarqué que la MDMA était à la fois proche de la mescaline et de l'amphétamine. Or, la **mescaline est issue du peyotl**, cactus mexicain longtemps utilisé par les Indiens d'Amérique comme stimulant et euphorisant. **L'amphétamine, elle**, a pour forme naturelle, **l'éphédrine**, alcaloïde produit par un genêt chinois, *Ephedra vulgaris*, plante utilisée par les chinois, il y a 5000 ans, pour guérir l'asthme ... (Burnat et al., 1996).

De là à penser que les précurseurs de la MDMA existent dans la nature, il n'y a donc qu'un pas...

Les ancêtres végétaux de la MDMA se trouveraient dans les huiles essentielles de plus d'une demi-douzaine d'herbes familières, racines et épices qui contiennent les substances d'où la MDMA et ses "cousins chimiques" peuvent dériver.

La liste des plantes contenant ces huiles volatiles précurseurs est la suivante : **noix de muscade, macis, sassafras, safran, calamus, crocus, persil, aneth (fenouil batard) et baton de vanille**. Le **sassafras** est particulièrement riche en **safrole**, précurseur de la MDMA.

Parmi ces plantes, noix de muscade, macis et calamus sont utilisés comme plantes psychoactives depuis longtemps (Eisner, 1989; Readhead, 1993).

En effet, le **calamus** (*Acorus calamus*) contient l'huile essentielle active d'**asarone**, précurseur naturel du psychédélique TMA2. Sous les surnoms divers de "racine de rat", "doux iris"..., le calamus a été utilisé par les cultures indiennes (d'Amérique du Nord) et chinoises, comme remède médicinale **anti-fatigue** et dans les **rites d'initiation pubertaire**.

La noix de muscade est l'amande sèche (séchée au soleil pendant 2 mois et retournée chaque jour) du *Myristica fragrans*, arbre originaire des "Spices Islands" (à côté de la Nouvelle-Guinée), actuellement cultivé dans de nombreux pays et produisant des graines pendant 60 ans. Le fruit ressemble à une pêche : il contient une amande brune entourée d'une enveloppe (aril) rouge orangée, et utilisée pour la production de **macis**. Amande et enveloppe contiennent toutes deux des composants psychoactifs dans leur huile, dont des composés similaires à la MDA et à la MDMA. La noix de muscade a été utilisée depuis longtemps pour ses propriétés médicinales et sa psychoactivité. L'"Ayurveda" de l'Inde ancienne se réfère à la noix de muscade et au macis comme **fruit narcotique** ("Made Shaunda"). En 1883, la "Materia Medica" de Bombay rapporte que les Hindous de l'Ouest de l'Inde utilise la "Myristica" comme une **"boisson énivrante"**. Dans l'Indonésie rurale de l'est, la noix de muscade a été utilisée, pendant des siècles, comme du **"tabac à priser"**.

La noix de muscade est apparue dans la pharmacopée hindoue comme **traitement pour la fièvre, l'asthme et les maladies du coeur**. Jusqu'au VIII^{ème} siècle, des médecins arabes l'ont utilisé comme traitement des désordres digestifs, des pathologies rénales et des affections lymphatiques. Les Yéménites, eux, disaient consommer la noix de muscade pour **améliorer leur vigueur sexuelle**.

La noix de muscade et le macis, non connus des grecs et romains, ont été introduits dans l'Ouest en 1512, date à laquelle les portugais ont rejoint les Iles de Banda ou de Nutmeg. Le premier rapport sur les effets mentaux de la noix de muscade apparut en 1576, lors de la description du cas d'une femme enceinte anglaise qui ayant avalé 10 ou 12 noix de muscade, a atteint un **état d'ivresse et de délire frôlant la mort**.

Au XVIII^{ème} siècle, la noix de muscade est devenue un produit leader du commerce des épices (monopolisé par les Hollandais avec leur supériorité navale). Son utilisation comme **énivrant** continua pendant ce siècle. Schultes et Hofmann, dans leur livre "The botany and chemistry of Hallucinogens", rapportent qu'à l'époque, elle était utilisée par les étudiants, les prisonniers, les skippers, les alcooliques, les fumeurs de marijuana et autres drogués privés de leur drogues habituelles.

Pour revenir à la parenté de la noix de muscade avec la MDMA, voyons quels sont ses produits actifs.

En fait, l'**huile essentielle de la noix de muscade** contient du **safrole** et de la **myristicine**, substances **précurseurs de la MDMA**. La conversion de ces huiles non aminées en présence d'ammoniac, en des formes aminées telles que la MDA et la MDMA, a été

démontrée en laboratoire, donnant source à spéculation quand à un processus similaire dans le corps pour produire des effets mentaux. Dans les laboratoires chimiques, l'huile essentielle de noix de muscade peut être aminée en MDA ou MDMA avec du gaz ammoniac basique (Eisner, 1989).

4 - METHODES DE SYNTHÈSE INDUSTRIELLES ET CLANDESTINES (Shulgin, 1990; Rudler et al., 1996)

Les échantillons de MDMA d'origine illicite contiennent souvent des sous-produits et des intermédiaires dus à des réactions de synthèse incomplètes. La présence ou non de ces sous-produits aidera à déterminer la méthode de synthèse utilisée.

Il existe plusieurs méthodes de synthèse, en fonction de la substance de départ :

4.1 - Synthèse à partir du safrole

C'est la méthode d'origine décrite dans le brevet de MERCK, déposé en 1914. Elle consiste, dans un premier temps, à fixer une molécule d'acide bromhydrique (HBr) sur le safrole, puis dans un deuxième temps, à aminer ce dérivé bromé par réaction avec la méthylamine, en MDMA.

La deuxième méthode de synthèse à partir du safrole est l'isomérisation en isosafrole suivie de la méthode de synthèse à partir de l'isosafrole.

4.2 - Synthèse à partir de l'isosafrole

Cette méthode consiste, dans un premier temps à oxyder l'isosafrole par l'eau oxygénée et l'acide sulfurique, en un diol intermédiaire, l'isosafrole glycol qui se transforme en une cétone : la MDP-2P ou piperonylacétone. On peut aussi utiliser comme oxydant l'acide formique ou l'acide peracétique. Puis à partir de cette cétone, deux voies de synthèse sont possibles (cf chap suivant 3 et 4).

4.3 - Synthèse à partir du pipéronylacétone

Deux voies:

a-La première consiste en la méthylation réductrice du pipéronylacétone obtenue par la réaction avec le cyanoborohydrure sodique ou l'aluminium amalgamé.

b-La deuxième consiste en la méthylation du pipéronylacétone par la réaction de Leuckart utilisant la N-méthylformamide.

4.4 - Synthèse à partir du pipéronal

C'est la méthode dite du nitrostyrène : après action du nitroéthane sur le pipéronal (aldéhyde de type benzaldéhyde substitué), on obtient un nitrostyrène qui est ensuite réduit par réaction avec le fer, en pipéronylacétone, ensuite transformée en MDMA, par les réactions du chap3.

En fait, le nitrostyrène peut être réduit par plusieurs méthodes, en MDA, base auquel on ajoute un groupement méthyl sur l'amine pour obtenir la MDMA.

Pour synthétiser le pipéronylacétone à partir du pipéronal, il existe d'autres méthodes, comme la réaction de Darzens utilisant l'éthyl de bromopropionate, suivie d'une hydrolyse.

5 - FORMES "PHARMACEUTIQUES"

En général, les "ecstasy" se présentent sous forme de **comprimés** de formes et de couleurs variées (blanc, rose, beige,...), souvent gravés d' un petit dessin (oiseau, faucille et marteau, lettres,...), "signature" de leur provenance, voire de leur composition (Rudler et al., 1996).

La MDMA peut aussi se vendre sous forme de **gélules** ou de **simple poudre** mais ces formes restent rares. Dans ce cas, la MDMA est consommée de façons diverses : dissoute dans une boisson (pour réduire le goût amer), appliquée sous la langue, sniffée, injectée (en intra-veineuse) ou encore administrée au niveau anal (Eisner, 1989; Saunders, 1997).

6 - RECHERCHE ET DOSAGE

Pour détecter la MDMA, il existe plusieurs méthodes plus ou moins spécifiques et sensibles.

Les principales méthodes mises en oeuvre pour l'identification de poudres suspectées de contenir de l'ecstasy sont : les réactions colorées, la chromatographie sur couche mince (CCM), et surtout la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG/SM). En spectrométrie UV et en milieu acide, la MDMA et la MDA possèdent un maximum d'absorption à 233 et 285 nm (Garret et al., 1991; Burnat et al., 1992).

Les recherches dans l'urine ou le sang font en général appel aux techniques immunochimiques, à la chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP) et à la CPG/SM, ces deux dernières méthodes étant les plus spécifiques (Burnat et al., 1992).

Le dosage de l'ecstasy peut également se faire dans les cheveux. La distribution de la drogue dans le cheveu permet de reconstituer l'histoire de l'abus de la drogue particulièrement lorsque ce dernier est dénié. Par contre, une prise unique ne peut être décelée de cette manière. Chez un jeune homme ayant consommé de l'ecstasy 2 fois par mois pendant 4 mois, Skopp a retrouvé dans deux fragments de cheveux 6,4 µg/g de MDMA + 0,7 µg/g de MDA et

4,3 µg/g de MDMA + 5,0 µg/g de MDA (Skopp et al., 1995). L'analyse du cheveu est une méthode encore peu utilisée car elle reste chère et ne semble pas encore complètement efficace (Saunders, 1997).

Ces différentes méthodes d'analyse et de dosage de la MDMA ne seront pas développées mais uniquement présentées en abordant leur spécificité et sensibilité.

6.1 - Réactions colorées

Une solution à 1% d'acide chromotropique ou d'acide gallique provoque respectivement une coloration violette et bleue en présence de MDMA ou de MDA. Cette identification se fera après extraction préalable (Burnat et al., 1992).

Un réactif surnommé "Marquis" contenant de l'acide sulfurique et du formaldéhyde a été commercialisé par la "British Drug Houses and Merck" pour permettre aux consommateurs de "tester" leur comprimé. Ce réactif donnerait une couleur brune à pourpre foncée avec la MDMA, plus orangée avec l'amphétamine et violette avec des opiacés.

Ces tests à valeur uniquement **indicative** ne semblent cependant pas très efficaces (Saunders, 1997).

6.2 - Chromatographie sur couche mince

La CCM est une **méthode rapide et facile de dépistage des amphétamines**.

De nombreux systèmes de migration et de révélation sont applicables aux dérivés amphétaminiques, mais la **MDMA** est souvent **difficilement dissociable** de ses analogues chimiques (MDA, MDEA...).

Ont été proposés trois systèmes de solvants de migration : méthanol : ammoniac (100:1,5); benzène : dioxane : éthanol : ammoniac (150:120:15:15) et enfin chloroforme : cyclohexane : diéthylamine (50:40:10) et plusieurs systèmes de révélation dont les plus spécifiques sont l'acide gallique ou l'acide chromotropique (à 1% dans un mélange éthanol-acide sulfurique 1:1) avec respectivement l'apparition d'une couleur bleue ou rose pour la MDMA et la MDA et une sensibilité de 1 µg/ml (Burnat et al., 1992).

Quelque soit le procédé utilisé, la CCM reste avant tout une **méthode de screening** ne permettant qu'une **identification présomptive des dérivés amphétaminiques**.

6.3 - Méthodes immunologiques

Ces méthodes sont possibles grâce aux réactions croisées existant entre les anticorps normalement dirigés vers les amphétamines classiques et la MDMA. Du fait de sa méthylation, la MDMA a une réponse meilleure avec les anticorps dirigés vers la méthamphétamine qu'avec ceux dirigés vers l'amphétamine (Burnat et al., 1992).

Les techniques immunochimiques sont **rapides, sensibles, relativement spécifiques** et **semi-quantitatives**. Une méthode plus spécifique (CPG/SM ou CLHP) sera donc nécessaire pour confirmer les cas de positivité.

Trois techniques existent actuellement pour analyser les dérivés amphétaminiques :

- l'immunoenzymologie : EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technic)
- le dosage immunologique par polarisation de fluorescence : FPIA

(Fluorescence polarization immunoassay)

- le dosage radio-immunologique : RIA (Radioimmunoassay).

6.3.1 - Immunoenzymologie (EMIT)

Principe : mettre en compétition pour un anticorps (Ac) anti-amphétamine, un antigène présent marqué par une enzyme et l'antigène de l'échantillon à analyser. L'activité de l'enzyme sera inhibée par la liaison Ac-Ag et sa mesure permettra donc de quantifier l'antigène non lié.

Méthode : 1-Mise en contact de l'échantillon à tester avec un premier réactif contenant l'Ac anti-amphétamine, le co-enzyme NAD et le substrat pour l'enzyme (G6PDH = glucose-6-phosphate déshydrogénase), permettant la liaison Ac-Ag.

2-Ajout d'un deuxième réactif contenant un dérivé amphétaminique marqué par l'enzyme qui se lie avec les Ac restants et entraîne une diminution de l'activité enzymatique.

3-L'activité enzymatique résiduelle mesurée permet d'évaluer la concentration de drogue dans l'échantillon.

En fait, les Ac de ce test croisent faiblement avec la MDMA (2,5% à 4,6%).

Cette technique très largement utilisée comme test de dépistage de l'amphétamine est considérée comme positive pour des concentrations urinaires supérieures à 0,30 mg/l d'amphétamine. Pour la MDMA, le seuil de détection est de **5 à 8 mg/l** (Ruanyuttikarn et Moody, 1988; Burnat et al., 1992).

6.3.2 - Dosage immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA)

Principe : mettre en compétition pour un anticorps, un antigène marqué par la fluorescéine (traceur) et l'antigène de l'échantillon à analyser. Le signal fluorescent émis est différent selon que l'Ag marqué est libre ou lié à l'Ac.

Méthode : L'échantillon entre en compétition avec le traceur pour un nombre limité de sites de liaison d'Ac. Quand le traceur est excité par une lumière polarisée linéairement, il émet une fluorescence avec un degré de polarisation inversement proportionnel à son taux de rotation. La rotation du traceur non lié est plus rapide que celle du traceur lié. Ainsi, si l'échantillon contient une forte concentration de drogue, le niveau de traceur non lié est élevé et la valeur de polarisation est faible. La quantité de drogues contenue dans l'échantillon est ensuite évaluée par comparaison des valeurs de polarisation de l'échantillon avec celles obtenues avec différents étalons (Ruanyuttikarn et Moody, 1988).

Sur les **analyseurs de type TDx (Abbott)**, il existe deux types de réactifs : le réactif pour la classe des amphétamines et le réactif pour amphétamine / métamphétamine.

Pour la MDMA (comme pour les autres dérivés possédant un groupement méthylène-dioxy sur le cycle aromatique), le **réactif amphétamine / métamphétamine est plus efficace** car les pourcentages de réactions croisées (86 à 102%) sont supérieurs à ceux obtenus avec le réactif amphétamine (28%) (Burnat et al., 1992). Par ailleurs, la réactivité croisée est inversement proportionnelle à la concentration de MDMA (Ramos et al., 1988; Ruangyuttikarn et Moody, 1988; Cody et Schwartzhoff, 1993).

6.3.3 - Dosage radio-immunologique (RIA)

Principe: mettre en compétition l'antigène à doser et un antigène radio marqué vis à vis d'un anticorps spécifique.

Méthode : les antigènes présents dans l'échantillon à analyser mis en contact avec des antigènes marqués par de l'iode entrent en compétition avec ceux-ci pour une quantité limitée d'anticorps anti-amphétamine. Le complexe Ag-Ac est précipité avec un second réactif anticorps. Après centrifugation, on mesure la radioactivité du surnageant et du culot.

Deux tests différents ont été développés par la société Roche : "Abuscreen radioimmunoassay for amphetamine" et "Abuscreen high specificity radioimmunoassay for amphetamine". Les Ac de ces tests croisent fortement avec la MDA (de 109 à 240%), mais **très faiblement avec la MDMA** (de 0,2% à 0,7%). Un autre test plus récent proposé par le laboratoire "Diagnostic Product Corporation" utilise des Ac dirigés contre la méthamphétamine et présente une **réaction croisée supérieure à 100%** pour la MDMA dans le sang comme dans les urines (Ruangyuttikarn et Moody, 1988; Cody, 1990; Burnat et al., 1992).

6.3.4 - Conclusion

Une étude comparative des trois méthodes a montré que la technique TDx Abbott (FPIA) semble être la **meilleure** méthode pour détecter la MDMA (la MDMA a la plus forte immunoréactivité, surtout à faible concentration) (Ruangyuttikarn et Moody, 1988).

Toutefois, les tests immunologiques restent **peu spécifiques** puisqu'il subsiste toujours un doute quant au dérivé amphétaminique exact (les dérivés avec un groupement méthylène-dioxy réagissent pratiquement de la même façon) mais aussi en cas de réaction négative (nouveaux composés, métabolites présents dans les urines). Tous les cas de positivité devront être **confirmés par CPG ou CLHP**.

6.4 - Chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP)

Plusieurs techniques sont applicables aux dérivés amphétaminiques avec différents types de colonnes, phases (stationnaires et mobiles) et détecteurs. Dans tous les cas, cette méthode apparaît **spécifique et sensible**.

En effet, une sensibilité de **2,7 ng/ml** de MDMA pour le plasma a été atteinte, en couplage avec la spectrométrie UV (à 280 nm) (Garrett et al., 1991) et de **0,06 µg/ml** de MDMA pour l'urine, en couplage avec un détecteur à barrette de diodes (à 198 nm) (Hemlin et Brenneisen, 1992).

6.5 - Chromatographie en phase gazeuse (CPG)

L'utilisation de la CPG pour la mise en évidence des amphétamines est déjà ancienne, mais actuellement, le choix des toxicologues se porte sur des **colonnes capillaires** avec un **détecteur thermoionique en mode azote** et surtout un **couplage à la spectrométrie de masse et à la spectrométrie infrarouge**.

Après **extraction** des urines, du sang ou de la poudre suspecte, la **dérivatisation** (permettant un dosage plus sélectif et plus sensible) des amphétamines peut être réalisée avec de l'anhydride trichloroacétique (TCAA). L'anhydride trifluoroacétique (TFAA) et surtout **l'anhydride heptafluorobutyrique (HFBA)** donnent des dérivés stables lors du couplage CPG/SM. La quantification en CPG/SM est de préférence réalisée par l'utilisation de dérivés tritiés comme étalons internes (Burnat et al., 1992).

Cette méthode souvent couplée à la spectrométrie de masse (détecteur couteux mais très sensible) permet une analyse **qualitative** (temps de rétention) et **quantitative** (intégration des surfaces des pics) **très spécifique et très sensible**. Elle permet aussi de séparer, identifier et quantifier les stéréoisomères de la MDMA et de la MDA.

La sensibilité est d'environ **50 µg/l** (Noggle et al., 1988; Fitzgerald et al., 1989).

6.6 - Conclusion

Plusieurs techniques analytiques sont donc à la disposition du chimiste pour détecter et doser la MDMA. La CCM constitue une méthode de dépistage mais ne permet qu'une identification présomptive de la MDMA. Les techniques immunologiques ont l'inconvénient de manquer de sélectivité et ne constituent qu'une orientation dans l'identification d'une substance. Par contre, la CLHP constitue un dosage fiable de la MDMA dans le plasma et les urines et la CPG/SM offre de bons résultats qualitatifs et quantitatifs et permet en outre de doser distinctement les énantiomères de la MDMA.

Au centre hospitalier universitaire de Grenoble, on recherche d'abord la présence d'amphétamines par la méthode FPIA (Abbott) puis en cas de positivité (seuil de positivité établi à 500ng/ml), on identifie et quantifie la MDMA (ou d'autres analogues chimiques) en CPG/SM (après extraction et dérivation avec HFBA).

Compte tenu de l'origine illicite des produits, l'analyste doit toujours envisager que le produit peut être accompagné de sous-produits et d'intermédiaires dues à des réactions de synthèse incomplètes ou être associé à d'autres substances (Rudler et al., 1996).

III - CLASSIFICATION

III - CLASSIFICATION

1 - CLASSIFICATION LEGISLATIVE

L'ecstasy fait partie des "**designer drugs**", substances provenant d'une légère modification structurale sur le squelette chimique de base d'une molécule devenue illicite, dans le but d'échapper à la loi. Ainsi, apparaissent régulièrement de nouvelles molécules encore libres à la fabrication, vente et consommation, car non encore interdites par les législateurs, aux effets similaires, supérieurs ou parfois très différents des molécules originales (Burnat et al., 1996).

1.1 - Aux Etats-Unis (Vaille, 1986; Beck, 1990; Angel, 1994)

La "Drug Enforcement Administration" ou DEA (office de répression des drogues) a classé l'ecstasy dans le **tableau I du "Controlled Substances Act"** ou CSA (classement de substances contrôlées réalisé en 1970) en juillet **1985**. Ce classement s'applique aux stupéfiants, hallucinogènes, psychotropes et toutes autres drogues dangereuses. Il se divise en cinq tableaux (schedules) par ordre de sévérité décroissante sur le plan répressif (cf **Tableau I**).

En règle générale, l'inscription au tableau I, qui regroupe les drogues à fort risque d'abus et ne présentant aucune indication médicale reconnue, repose sur quatre critères :

- Consommation assez importante, déviée de son usage licite.
- Absorption du produit sur la propre initiative du sujet et non sur l'avis du médecin.
- Effets indésirables non négligeables avec possibilités d'overdose et risques à long terme (neurotoxicité pour la MDMA).
- Analogie avec des substances connues pouvant donner lieu à abus (analogie avec la MDA et l'amphétamine pour la MDMA).

Pour éviter le développement des "designer drugs" analogues aux substances du tableau I, la DEA a créé en **1986**, le "**Controlled Substance Analogue Enforcement Act**", qui place dans le tableau I, les substances possédant une structure similaire à celles des tableaux I et II, les substances stimulantes, déprimeurs ou hallucinogènes et celles représentées comme telles.

En **septembre 1987**, sous la pression médicale des psychiatres américains, la MDMA est **temporairement déclassée** dans un tableau moins restrictif, leur permettant de prescrire sous contrôle médical. Mais la preuve qu'elle provoque chez le singe de graves atteintes du système sérotoninergique conduit la DEA à l'inscrire à **nouveau au tableau des stupéfiants en avril 1988** (Angel, 1994).

Tableau I (Angel, 1994)

"CONTROLLED SUBSTANCES ACT"
(Etats-Unis, 1970)

TABLEAU I : drogues ou substances qui créent un fort risque d'abus, qui n'ont pas d'utilisation médicale acceptée aux Etats-Unis, et dont l'usage ne présente pas une sécurité suffisante sous la surveillance d'un médecin, telles que l'héroïne, des hallucinogènes dont la marijuana, la mescaline, le peyotl, la psilocybine,...

TABLEAU II : drogues ou substances qui créent un risque d'abus, mais qui ont une utilisation médicale acceptée aux Etats-Unis sous restrictions, et dont l'abus peut conduire à une dépendance physique ou psychique accentuée, telles l'opium, la morphine, l'amphétamine, la métamphétamine, le pentobarbital,...

TABLEAU III : drogues ou substances qui créent un risque d'abus inférieur à celui des tableaux I et II, qui ont une utilisation médicale acceptée aux Etats-Unis, et dont l'abus peut conduire à une dépendance psychique accentuée ou une dépendance physique modérée.

TABLEAU IV : drogues et substances qui créent un faible risque d'abus par rapport à celles du tableau III, qui ont une utilisation médicale couramment acceptée aux Etats-Unis, et dont l'abus peut conduire à une dépendance physique ou psychique limitée par rapport à celles du tableau III.

TABLEAU V : drogues ou substances qui créent un faible risque d'abus par rapport à celles du tableau IV, qui ont une utilisation médicale couramment acceptée aux Etats-Unis, et dont l'abus peut conduire à une dépendance physique ou psychique limitée.

"CONTROLLED SUBSTANCE ANALOGUE ENFORCEMENT ACT"
(Etats-Unis, 1986)

Cette nouvelle classification a été créée, en 1986, par la DEA (Drug Enforcement Administration) pour pallier au développement et à la circulation "légale" des "designers-drugs" échappant à la classification (le temps que la DEA les identifie et les classe).

Elle place dans le tableau I, les composés chimiques possédant une structure similaire à celle des substances des tableaux I et II, ou étant stimulants, déprimeurs ou hallucinogènes, ou étant présentés comme tels.

1.2 - En France

La réglementation de 1948, intégrée dans le code réglementaire de la Santé Publique, permet au ministre de la Santé d'inscrire sur la liste des stupéfiants, une drogue suspecte, par simple arrêté (Vaille, 1986).

Ainsi l'ecstasy a été classé au **tableau des stupéfiants** par un **arrêté du 9 juillet 1986** (journal officiel du 26/07/86) (Burnat et al., 1996).

L'ecstasy est donc illégale et un consommateur risque jusqu'à un an d'emprisonnement pour simple délit d'usage, pénalité extrêmement lourde, souvent ignorée du public.

Par ailleurs, selon l'article 222.39 du Code pénal, *"la cession ou l'offre illicite de stupéfiants à une personne en vue de sa consommation personnelle, sont punies de cinq ans d'emprisonnement et de 500 000 francs d'amende"*. Selon l'article 222.37 du même Code pénal, *"le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi illicite de stupéfiants sont punis de dix ans d'emprisonnement et de 50 000 000 francs d'amende"* (Maxence, 1996).

1.3 - Sur le plan international

La MDMA fait partie des psychotropes du **tableau 1** (qui présentent une valeur thérapeutique limitée ou nulle) **de la convention de Vienne de 1971 (ONU)** (ratifiée par la France en 1976). Dans tous les pays, son usage récréatif est condamné et donne lieu à des sanctions (Angel, 1994).

2 - CLASSIFICATION PHARMACO-CLINIQUE

2.1 - L'ecstasy parmi les autres phényléthylamines

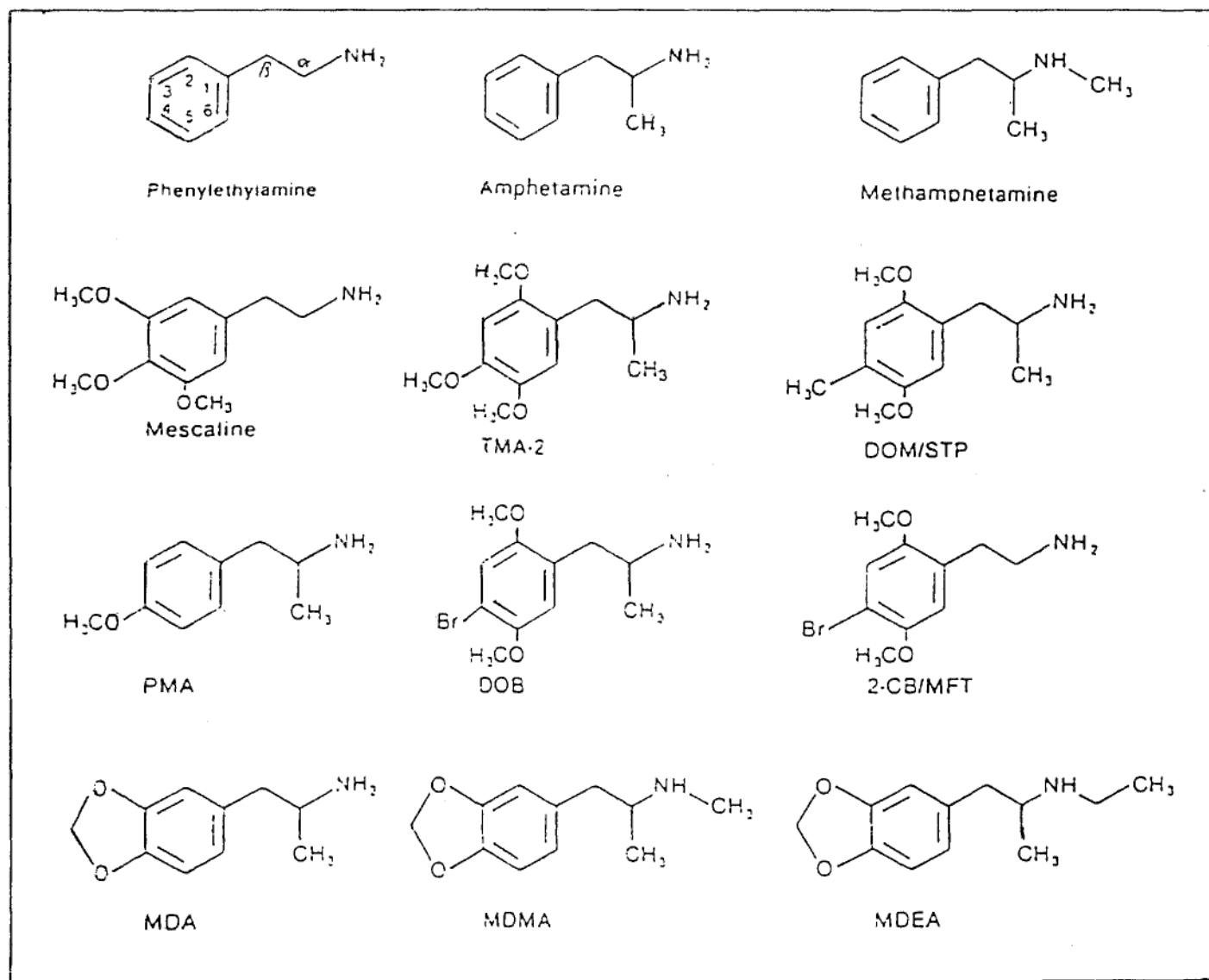
La molécule de phényléthylamine est la **structure de base des catécholamines**, des neurotransmetteurs et de plusieurs agents thérapeutiques tels que l'éphédrine. Aucune molécule ne servirait de meilleur modèle pour montrer à quel point une simple modification de structure chimique ou de configuration peut modifier les effets pharmacologiques de la molécule de base.

L'ancêtre naturel de cette famille est la **mescaline**, alcaloïde du peyotl (cactus mexicain) utilisé depuis 3000 ans par les Indiens mexicains pour ces propriétés psychoactives (hallucinogène, euphorisant...), dans les rites religieux (Eisner, 1989).

Le **chef de fil** des phényléthylamines est **l'amphétamine**, ou alpha-méthylphényléthylamine, connue en thérapeutique, pour son effet stimulant et anorexigène.

A partir de la mescaline ou de l'amphétamine, de très nombreux dérivés synthétiques aux effets psychoactifs variés (hallucinogènes, euphorisants, empathogènes, stimulants...) ont

été développés et utilisés comme drogues récréatives. Voici les plus connus (Buchanan, 1988):



- **La méthamphetamine** ("amphétamine méthylée", souvent appelée "speed" ou "ice"), à action amphétaminique prolongée.

- **La TMA-2** (2,4,5-triméthoxyamphétamine), premier analogue de la mescaline synthétisé en 1933 et aux effets psychoactifs 10 fois plus puissants que celle-ci.

- **La DOM** ou ("STP" = "Serenity, tranquility and peace"), (4-méthyl-2,5-diméthoxyamphétamine), drogue apparue en 1967, si fortement hallucinogène (durée d'action jusqu'à 24 heures) qu'elle entraîna des réactions de panique et devint vite impopulaire.

- **La PMA** (para-méthoxyamphétamine), apparue en 1970, aux propriétés hallucinatoires et stimulantes puissantes, et responsable de graves accidents d'overdoses.

- **La DOB** (bromo-DOM) : l'ajout du brome sur la molécule DOM a permis d'en faire un composé 100 fois plus puissant que la mescaline. Mais ayant provoqué de nombreuses mauvaises expériences, elle ne devint jamais populaire.

- **La 2-CB/MFT** ou "Cyber" ou "Nexus" (desmethyl-DOB ou 4-bromo-2,5-méthoxyphényléthylamine) : 10 fois moins puissante que la DOB, elle stimule les sensations à faibles doses et est hallucinogène à fortes doses.

- **La MDA** (méthylènedioxy-3,4-amphétamine) : synthétisée en 1910, elle fait l'objet de nombreuses études animales et cliniques (psychiatrie, maladie de Parkinson, dépression) puis apparaît en 1967 comme "love drug", produisant des sentiments d'empathie et d'euphorie sans réelles hallucinations. De fortes doses entraînent agitation, délires et hallucinations. Des cas de décès ont été rapportés suite à des overdoses ou à des impuretés chimiques de synthèse. Ainsi, elle fut peu à peu remplacée en usage récréatif par la MDMA.

- **La MDMA**, très proche du MDA, est ensuite apparue comme drogue de la rue à la fin des années 1970.

- **La MDEA** ou MDE (méthylènedioxy-3,4-éthamphétamine, ou "Eve"), apparue semble-t-il après l'interdiction de la MDMA. Elle est moins puissante et de plus courte durée d'action. De plus, des accidents mortels l'ont rapidement rendue impopulaire.

- **La MBDB** (N-méthyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine) : aux effets psychoactifs similaires à la MDMA mais moins puissants.

Toutes ces substances synthétiques, dérivées d'amphétamine, sont souvent appelées, à tort, "**amphétamines hallucinogènes**" alors que leurs effets ont des composantes variées : certaines sont plutôt stimulantes (Méthamphétamine, MDA), d'autres plutôt hallucinogènes (mescaline, DOM, DOB) et enfin d'autres ni stimulantes ni hallucinogènes à doses psychoactives normales (MBDB, MDMA, MDEA) (Buchanan, 1988; Eisner, 1989; Touzeau et al., 1996).

2.2 - L'ecstasy parmi les autres psychédéliques

L'ecstasy peut être considéré comme un psychodysléptique (ou psychédélique) tel que défini par Delay et Deniker : "substance perturbant l'activité mentale, engendrant une déviation délirante du jugement avec distorsion dans l'appréciation des valeurs de réalité, générant des hallucinations ou des illusions, des états oniriques ou oniroïdes, des états de confusion ou de dépersonnalisation" (Touzeau et al., 1996).

Cette classe se subdivise en :

- dérivés indoliques : LSD (lysergide), psilocybine...
- phényléthylamines.
- esters divers : atropine, esters glycoliques, phencyclidine (PCP ou poudre d'ange).

Contrairement au LSD, psychédélique de référence qui altère toutes les fonctions cérébrales, la MDMA (considérée au début comme la remplaçante du LSD) sélectionnerait certaines fonctions psychiques et induirait des sensations d'euphorie, de plaisir et d'empathie, sans désorganiser la pensée, ni provoquer de vraies hallucinations. En fait, la MDMA n'est apparue réellement hallucinogène qu'à très fortes doses (Angel, 1994). Cependant, la MDMA, à faible dose possède un profil pharmacologique proche du LSD à faible dose, c'est à dire entraînant de simples modifications sensorielles.

Finalement, l'ecstasy est un **psychodysléptique particulier** puisqu'il présente un **profil intermédiaire entre les amphétaminiques et les hallucinogènes** (Touzeau et al., 1996).

2.3 - L'ecstasy parmi les entactogènes

La constatation que la MDMA et ses analogues chimiques (MDA, MDEA, MBDB...) se différenciaient des psychédéliques majeurs, a amené Ralph METZNER à proposer, en 1983, le terme de "**substances empathogènes**" relatif à l'état d'empathie que ces substances génèrent vis à vis de soi-même et des autres.

Par la suite, pour bien les distinguer des hallucinogènes et des stimulants centraux, David Nichols inventa une nouvelle classe de psychotropes nommés "**Entactogènes**" du grec "en = à l'intérieur, tact = contact, gen = produire", c'est à dire "produisant un contact avec son propre intérieur", soulignant ainsi les expériences d'explorations intrapersonnelles occasionnées par la MDMA et ses analogues chimiques (Nichols, 1986; Eisner, 1989).

Un composé à caractère entactogène est caractérisé chimiquement par la présence d'une **substitution en 3,4 du noyau benzénique** (alors que les amphétamines à caractère hallucinogène sont généralement, trisubstituées en 2,4,5 ou 3,4,5) et pharmacologiquement par un **mode d'action essentiellement sérotoninergique** (alors que les stimulants ont un mode d'action principalement dopaminergique) (Nichols et Oberlender, 1990).

Sont donc classées parmi les entactogènes, la MDA, la MDMA, la MDEA et la MBDB.

IV - TOXICOLOGIE AIGUE CHEZ L'ANIMAL

IV - TOXICOLOGIE AIGUE CHEZ L'ANIMAL

1 - DOSES LETALES

La première étude toxicologique sur la MDMA, commandée par l'armée américaine, a été effectuée en 1953 à l'université du Michigan puis publiée en 1973.

La toxicité de la MDMA a été étudiée chez cinq espèces animales (Shulgin, 1986, Steele et al., 1994). Voici quelques résultats rapportés dans le tableau suivant :

Tableau II :

Animal	DL 50 ip	DL 50 po	DL 50 iv	Symptomes pré-mortem
Souris	97 mg/kg			Excitation, tremblements, secousses, convulsions cloniques de la tête.
Rat	49 mg/kg	325		Convulsions, tremblements
Cobaye	98 mg/kg			
Chien		18	14	Respiration rapide, salivation, hyperactivité
Singe			22	Convulsions

DL50 ip : dose létale 50 par voie intra-péritonéale

DL50 po : dose létale 50 par orale

DL50 iv : dose létale 50 par voie intra-veineuse

2 - PRINCIPAUX EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX OBSERVES

L'administration aiguë de MDMA entraîne rapidement deux phénomènes majeurs chez le rat : une hyperactivité comportementale et une hyperthermie (Steele et al., 1994; Green et al., 1995).

2.1 - Une hyperactivité comportementale

Elle apparaît à des doses supérieures à 5 mg/kg et est significative à 10 et 20 mg/kg (Mc Namara et al., 1995).

Elle est caractérisée par des **tremblements, une agitation et des mouvements des membres, une ataxie, une myoclonie, une piloérection, une salivation intense et une hyperthermie** et semble s'apparenter au **syndrome comportemental sérotoninergique**. En effet, ce syndrome a été décrit chez le rat comme un ensemble complexe de perturbations comportementales incluant une hyperactivité locomotrice, une abduction des membres postérieurs, des balancements de la tête, une piloérection, une ataxie, et une indifférence **pouvant aboutir à des convulsions et à la mort**.

Plusieurs études montrent que ce syndrome **résulte d'une stimulation de la transmission sérotoninergique cérébrale**. Par exemple, ce syndrome apparaît après administration concomitante de L-tryptophane (précurseur de la sérotonine ou 5-HT) et d'un IMAO, responsable d'une augmentation de la synthèse et de la libération de 5-HT ou après administration d'agonistes 5-HT.

Cependant, le syndrome d'hyperactivité comportementale induit par la MDMA **ne met probablement pas uniquement en jeu la 5-HT**. En effet, la dizocilpine (antagoniste des récepteurs NMDA aux acides aminés excitateurs), comme le chlorméthiazole (facilitant la transmission GABAergique) ont une action antagonisante. Par ailleurs, les bêta-bloquants comme le propranolol ou le pindolol, (peut-être par leur activité antagoniste vis à vis des récepteurs 5-HT1) ainsi que divers neuroleptiques comme l'halopéridol ou la chlorpromazine (ayant une forte affinité pour les récepteurs 5-HT2, mais aussi une action antagonisante sur les récepteurs DA) bloquent aussi ce syndrome.

L'**accélération du rythme cardiaque** et la **mydriase**, également observées chez l'animal, en association avec l'hyperactivité motrice, l'hyperthermie, la salivation et la piloérection de ce syndrome comportemental sont des signes caractéristiques d'une **stimulation sympathomimétique**.

Cette hyperactivité est également observée chez le chien et le singe.

2.2 - Une hyperthermie

La MDMA semble induire une hyperthermie significative dès des doses de 2.5 mg/kg (les doses humaines récréatives étant de 1 à 4 mg/kg) (Dafters, 1995).

2.2.1 - Hyperthermie et température ambiante

Des études ont montré qu'à des températures ambiantes normales (24°C) ou élevées (30°C), la MDMA entraînait une élévation de la température rectale des rats d'environ 2°C, alors que maintenus à une température ambiante de 11°C pendant 24 heures, les animaux présentaient une chute de leur température. De plus, le transfert des rats d'une température ambiante élevée à une température ambiante faible, 30 mn après l'administration de MDMA

réduit l'élévation de leur température rectale. L'hyperthermie induite par la MDMA est donc **dépendante de la température ambiante** (Green et al., 1995).

2.2.2 - Hyperthermie et hyperactivité

L'hyperthermie **n'est pas une conséquence dynamique directe de l'hyperactivité locomotrice** (Dafters, 1995). En effet, le 8-OH-DPAT (agoniste 5-HT1) entraîne le syndrome d'hyperactivité mais associé à une hypothermie. De plus, la ritansérine (antagoniste 5-HT2) n'affecte pas le syndrome comportemental, alors que la kétansérine (autre antagoniste 5-HT2) bloque l'hyperthermie induite par la MDMA (Green et al., 1995).

2.2.3 - Hyperthermie et restriction en eau

Parallèlement à l'hyperthermie, l'administration de MDMA augmente aussi la **perte d'eau par évaporation** chez le rat (Green et al., 1995).

Aussi, des **conditions de restriction en eau** augmentent significativement la température corporelle du rat, mais seulement à des températures ambiantes élevées (30°C) et pour une dose d'au moins 7.5 mg/kg (Dafters, 1995).

3 - PHENOMENE D'AGREGATION

Un parallèle peut être fait avec la **toxicité des amphétamines liée au phénomène d'agrégation**.

Expérimentalement, si une souris solitaire recevant une dose d'amphétamine survit, plusieurs souris, dans une petite cage, recevant la même dose d'amphétamine succombent. La toxicité des amphétamines est donc augmentée quand les animaux sont dans des conditions d'agrégation et d'autant plus à température ambiante élevée. Par ailleurs, une température ambiante élevée, un bruit extérieur et une faible hydratation favorisent l'apparition d'une toxicité chez une souris solitaire (Green et al., 1995; Lapostolle et al., 1997).

Aussi, dans des conditions d'agrégation, la DL 50 ip de la MDMA chez la souris est abaissée à 30 mg/kg à 6 heures et à 20 mg/kg à 24 heures (Shulgin, 1990).

4 - CONCLUSION

Les études de toxicité chez l'animal montre **l'importance d'autres facteurs** (température ambiante, consommation d'eau, agrégation...) **que la dose** dans l'apparition des effets toxiques de la MDMA et pourraient aider à expliquer l'augmentation de la toxicité chez l'homme dans les contextes des "raves" où sont réunis les conditions d'agrégation, de températures ambiantes élevées, de sons forts et de probable déshydratation (Green et al., 1995; Lapostolle et al., 1997).

Enfin, de nombreux travaux montrent que l'administration chez l'animal induit une hyperthermie et un syndrome d'hyperactivité comportementale qui résultent probablement d'une **augmentation d'activité des neurones sérotoninergiques**.

V - PHARMACOLOGIE

V - PHARMACOLOGIE

1 - PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique de la MDMA a été étudiée in vitro et in vivo chez plusieurs espèces mais reste encore **mal connue chez l'homme**.

1.1 - Distribution

Après ingestion orale, la MDMA est **rapidement absorbée** en 20 à 60 mn par la muqueuse intestinale et diffuse dans toutes les parties du corps dont le système nerveux central où elle pénètre facilement.

Le **pic plasmatique** est atteint en **1 à 5 heures** (Cammass, 1996; Lapostolle et al., 1997; Saunders, 1997). Une étude a rapporté, chez un homme de 40 ans pesant 74 kg, un pic plasmatique de 0,106 mg / l, deux heures après l'ingestion de 50 mg de MDMA (Dowling, 1990). Après des doses supérieures à 100 mg, la MDMA peut être retrouvée dans le plasma 48 heures après l'ingestion (Lapostolle et al., 1997).

1.2 - Métabolisme

D'après une étude in vivo **chez le rat**, la MDMA est métabolisée au niveau du **foie** par quatre réactions principales : **N-déméthylation**, **O-déalkylation**, **déamination** et **conjugaison** (O-méthylation, O-glucuronidation et O-sulfatation). Huit métabolites ont été identifiés, dont la MDA (issue de la N-déméthylation), principal métabolite chez le rat.

Une étude in vitro a montré par ailleurs que la MDMA pourrait également être métabolisée par des **enzymes cérébrales** (O-déalkylation, N-déméthylation et O-méthylation) (Lim et Foltz, 1988; Steele et al., 1994; Shungi, 1995).

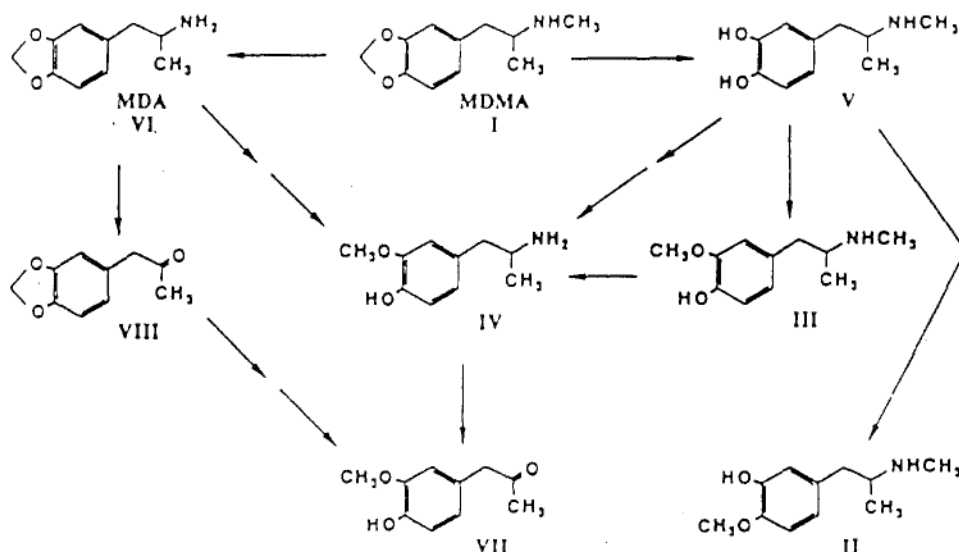
Chez l'homme, le métabolisme exact n'est pas connu. Cependant, Lim et Foltz (1989) ont identifié **huit métabolites** dans les urines d'un consommateur (décédé) :

- I : MDMA
- II : 3-hydroxy-4-méthoxymétamphétamine
- III : 4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine
- IV : 4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine
- V : 3,4-dihydroxyméthamphétamine
- VI : MDA
- VII : (4-hydroxy-3-méthoxyphényl) acétone
- VIII : 3,4-(méthylènedioxy) phényl acétone

Le métabolite qui présentait la plus forte concentration urinaire était la 4-hydroxy-3-méthoxymétamphétamine (III).

Ces métabolites seraient issus de quatre voies de métabolisation : **N-déméthylation**, **O-déalkylation**, **déamination** et **O-méthylation**.

Lim et Foltz proposent le schéma métabolique suivant (Lim et Foltz, 1989) :



1.3 - Elimination

Elle se fait par voie **urinaire**, **principalement sous forme non métabolisée** (environ 65%) et sous forme de MDA (environ 7%) (Dowling, 1990; Saunders, 1997).

Les métabolites non conjugués sont présents dans le sang, le cerveau, le foie, les fécès et les urines pendant près de 24 heures chez le rat (Lim et Foltz, 1988).

1.4 - Demi-vie

Chez l'homme, la **demi-vie** est estimée à environ **6 heures** (Saunders, 1997).

Des études stéréochimiques chez le rat ont montré des différences significatives de demi-vies entre l'isomère S(+) (73,8 mn) et l'isomère R(-) (100,7 mn) du MDMA, suggérant un métabolisme plus rapide du premier (Steele et al., 1994).

2 - PHARMACOLOGIE COMPORTEMENTALE

Les premières études comportementales sont en fait incluses dans les études toxiques.

En général, l'administration de MDMA chez l'animal est responsable de signes caractéristiques d'une stimulation sympathique (accélération du rythme cardiaque, mydriase, hyperthermie...) et d'une augmentation de l'activité locomotrice (Steele et al., 1994).

2.1 - Etudes comportementales diverses

Chez le rat, la MDMA induirait une augmentation de l'activité locomotrice significative à partir de 10 mg/kg et une diminution du comportement d'exploration (Mc Namara et al., 1995).

Chez la souris, une étude a montré que la MDMA induirait une diminution dose dépendante du comportement agressif (contrairement à l'amphétamine) (Miczek, 1994).

Chez le singe, des changements dans la toilette et le comportement social ont été observés, avec une perte des comportements conditionnés (Shulgin, 1990).

En ce qui concerne les fonctions cérébrales, une étude réalisée sur des singes montre que les fonctions d'estimation du temps, de motivation et d'apprentissage sont plus affectées par la MDMA que la mémoire à court terme, l'attention et les discriminations de couleur et de position (Frederick et al., 1995).

A noter aussi que certaines études ont rapporté une réponse analgésique à l'administration de MDMA (Shulgin, 1990).

2.2 - Etudes de discrimination des drogues

Objectif : permettre de mettre en évidence des similarités entre divers composés et par conséquent émettre des hypothèses quant à leur mécanisme d'action.

Principe : les animaux sont entraînés à distinguer un état de drogue d'un état de non drogue avec une substance donnée avec laquelle, ils réagissent toujours par un même comportement. Le comportement présenté avec la solution saline est pris comme référence.

Une fois les animaux entraînés, on leur administre d'autres substances et on compare les comportements. Si les comportements sont similaires, il y a substitution et les drogues pourraient présenter une similitude dans le mécanisme d'action. Les doses administrées peuvent être un facteur de variation entre les études (Nichols et Oberlender, 1990).

Ainsi :

- Dans certaines études, la MDMA se substitue à la d-amphétamine chez le rat, les pigeons et les singes entraînés à reconnaître la d-amphétamine par rapport à une solution saline. Ainsi, la MDMA aurait une action stimulante significative de type

amphétaminique. De plus, la réponse à la MDMA peut être partiellement bloquée par l'halopéridol (antagoniste des récepteurs dopaminergiques); il semble que certains effets stimulants discriminatifs de la MDMA soient médiés par la dopamine (Steele et al., 1994).

Mais dans d'autres études, la MDMA ne se substitue pas à l'amphétamine et réciproquement, montrant un mécanisme d'action différent (Nichols et Oberlender, 1990).

- La MDMA **ne se substitue pas aux hallucinogènes** comme le LSD ou la DOM mais se substituerait à la mescaline (Nichols et Oberlender, 1990; Steele et al., 1994). Cette étude est un argument montrant une grande différence entre la MDMA et des hallucinogènes puissants.

- La MDMA **se substitue complètement à la fenfluramine** (puissant agent libérateur de sérotonine) ainsi qu'à la MBDB, un agent libérateur de sérotonine possédant une activité dopaminergique faible. La sérotonine serait donc aussi impliquée dans les effets stimulants discriminatifs.

Ainsi, les effets stimulants discriminatifs font intervenir la sérotonine et la dopamine.

Les études de discrimination montre donc que sur le plan comportemental, la MDMA possède **un profil d'action unique qui la différencie des amphétamines et des hallucinogènes**.

De plus, en faveur de cette constatation, certaines études comportementales montrent une différence qualitative entre l'hyperactivité locomotrice induite par la MDMA et celle induite par l'amphétamine avec un trouble locomoteur plus caractéristique des hallucinogènes que des stimulants (Steele et al., 1994).

3 - MECANISME D'ACTION

Durant la dernière décennie, de nombreuses recherches pharmacologiques ont été effectuées afin de déterminer le mécanisme d'action de la MDMA. Cette détermination repose essentiellement sur des modèles animaux, notamment le rat et le singe, souvent difficiles à extrapoler à l'homme.

Toutes les études investiguées montrent que la MDMA possède un profil d'action neurobiologique unique qui la différencie des hallucinogènes et des psychostimulants.

Il est désormais clairement établi que la MDMA **agit essentiellement sur le système de neurotransmission sérotoninergique, mais il agit aussi sur le système dopaminergique, et à un moindre degré, sur d'autres systèmes monoaminergiques (noradrénaline, histamine...)**.

Les expériences montrent que l'administration de MDMA entraîne chez l'animal une **réponse biphasique** : la première phase (phase aigue réversible) dure moins de 24 heures, suivie immédiatement par une seconde phase, dite "neurotoxique" (phase à long terme) qui peut durer 12 mois ou plus et qui dépend de plusieurs facteurs (dose, fréquence...). Ces deux phases semblent relever de mécanismes d'action différents (McKenna et Peroutka, 1990; Gibb et al., 1990; Green et al., 1995; Burnat et al., 1996). Le mécanisme d'action potentiel de la phase "neurotoxique" sera étudiée dans un chapitre ultérieur.

Sites de reconnaissance cérébraux de la MDMA :

De nombreuses études de binding ont été menées in vitro pour déterminer les sites d'action de la MDMA et ont montré des affinités variables de la drogue pour divers sites cérébraux.

Ces affinités sont classées par ordre décroissant comme suit :

Sites de recapture (SR) de 5-HT > Récepteurs (R) α 2-adrénrgiques = R. sérotoninrgiques 5-HT2 = R. muscariniques M1 = R. histaminique H1 > SR. de la noradrénaline = R. muscarinique M2 = R. α 1-adrénrgique = R. β -adrénrgique \geq SR de la dopamine = R. sérotoninrgiques 5-HT1 \gg R. dopaminergique D2 > R. dopaminergique D1.

Par ailleurs, la MDMA présente une affinité négligeable pour les R. opioïdes, les R. centraux des benzodiazépines, les R. du facteur de la libération de la corticotropine (ou C.R.F.), les sites de recapture de la choline et les canaux calciques (Battaglia et al., 1990).

3.1 - Action sur le système sérotoninergique

La MDMA est un **agoniste des récepteurs sérotoninrgiques 5-HT1 et 5-HT2**, avec une affinité supérieure pour les 5-HT2, suggérant qu'elle **agirait en partie par une action agoniste directe sur les sites de reconnaissance sérotoninrgiques pré- et post-synaptiques**.

Certains effets psychoactifs (comme des modifications de l'humeur) de la MDMA résulterait donc partiellement de l'interaction directe avec les récepteurs 5-HT2 post-synaptiques, mécanisme d'action caractéristique des amphétamines hallucinogènes. Mais cette affinité de la MDMA restant relativement faible par rapport à ces dernières explique d'une part un effet hallucinogène de la MDMA moindre et suggère d'autre part que l'action de la MDMA implique d'autres mécanismes responsables de ses effets psychoactifs caractéristiques. (Battaglia et al., 1990; Steele et al., 1994; Green et al., 1995; Burnat et al., 1996).

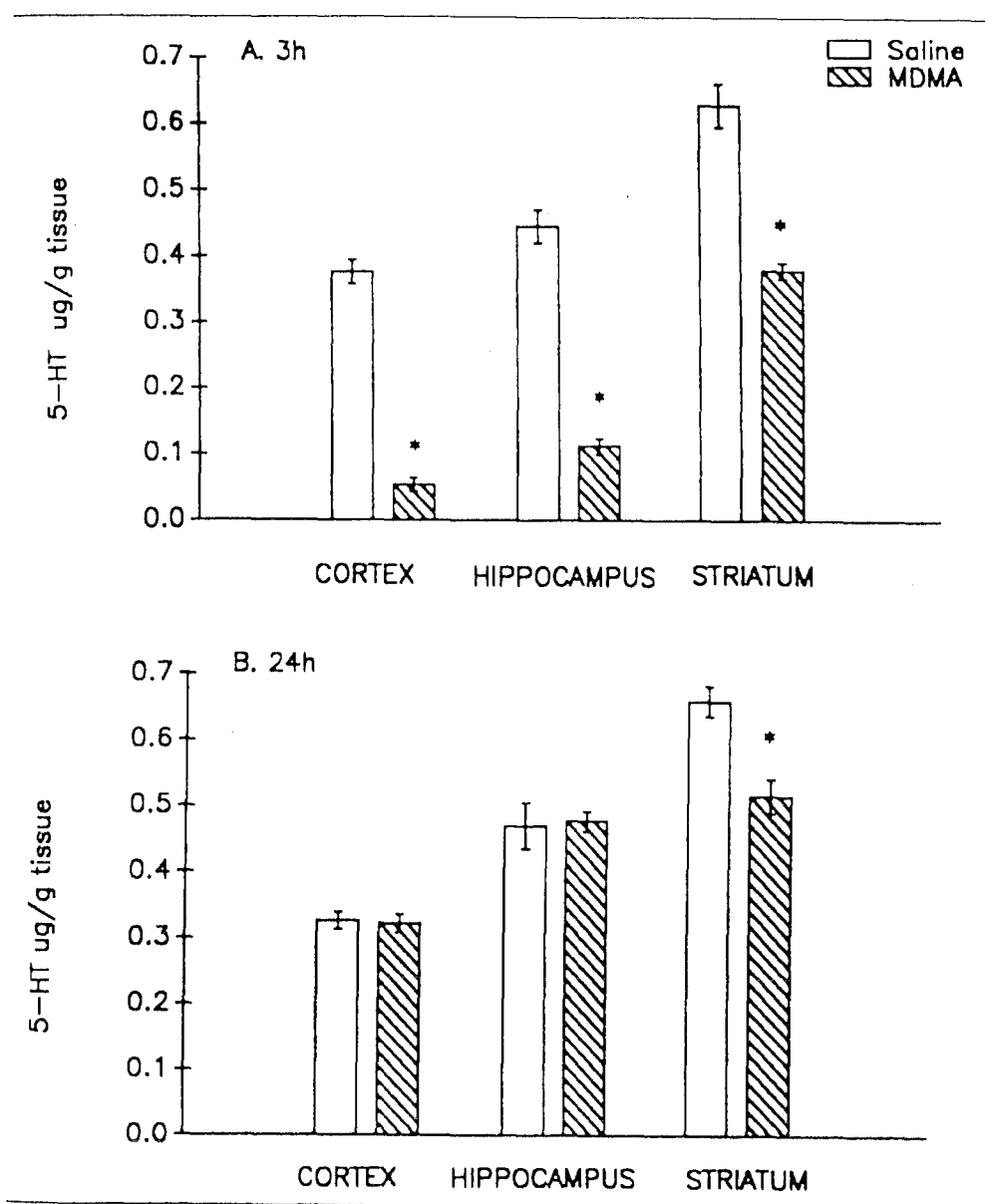
L'action sur les récepteurs 5-HT1 est comparable à celle observée pour les anxiolytiques non benzodiazépiniques (comme la buspirone) mais à un moindre degré et pourrait expliquer en partie les effets relaxants de la MDMA (Battaglia et al., 1990).

En fait, l'action de la MDMA sur le système sérotoninergique serait **essentiellement pré-synaptique** et impliquerait plusieurs mécanismes.

◆ Les effets de la MDMA sur le système sérotoninergique ont tout d'abord été montrés in vitro dans des préparations synaptosomales de cerveau de rat : l'administration aigue de MDMA **augmente la libération de sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine = 5-HT) et par conséquent sa concentration extracellulaire de façon dose-dépendante**. Ces résultats ont été confirmés par des études in vivo (Nichols, 1986; Gibb et al., 1990; Schmidt et Taylor, 1990; Gudelsky et Nash, 1996).

En effet, l'administration unique de MDMA chez le rat (10 mg/kg SC) entraîne une **réduction rapide** (3 à 6 heures après) et **massive de la concentration centrale de sérotonine et de son métabolite principal, l'acide 5- hydroxyindolacétique (5-HIAA)**, principalement au niveau du cortex, de l'hippocampe et du striatum (régions riches en terminaisons nerveuses sérotoninergiques) . Cette déplétion (responsable d'effets résiduels) semblerait **se normaliser en 24 heures** mais peut être suivie par une deuxième phase de déplétion neurotoxique à doses élevées ou répétées (cf *figure n°1*) (Schmidt et Taylor, 1990; Gibb et al., 1990; McNamara et al., 1995; Burnat et al., 1996).

Figure n°1 : Effet de la MDMA sur la concentration de 5-HT dans plusieurs régions cérébrales chez le rat, 3 (A) et 24 (B) heures après une dose unique de 10 mg/kg (SC)



♦ D'autres études ont montré que la libération de 5-HT induite par la MDMA était **indépendante du calcium** (prouvant qu'aucun processus d'exocytose n'est mis en jeu) et **inhibée par des inhibiteurs de la recapture de 5-HT** (tels que le citalopram ou la fluoxétine). De plus, la MDMA semblerait avoir une affinité relativement forte pour les sites de recapture sérotoninergiques et les transporteurs protéiques de la sérotonine relatant un effet neurochimique au niveau des terminaisons sérotoninergiques présynaptiques (Battaglia et al., 1990; Kokotos et Azmitia, 1994).

Ces effets suggèrent que la libération de sérotonine induite par la MDMA met en jeu le **transporteur impliqué dans la recapture de l'amine** (Nichols, 1986; Schmidt et Taylor, 1990; Steele et al., 1994). En fait, la MDMA interagirait directement avec le transporteur de la membrane plasmique, entrerait en compétition avec la 5-HT, **bloquerait sa recapture** et entraînerait un **échange MDMA/5-HT**. La MDMA ayant pénétré au sein de la terminaison présynaptique, interagirait de la même façon avec les **transporteurs de la membrane des vésicules synaptiques** et déplacerait très probablement la 5-HT de ces sites de stockage vers le cytoplasme. La 5-HT serait ensuite libérée dans la fente synaptique par un fonctionnement inversé du transporteur localisé sur la membrane plasmique. Ce mécanisme d'action est commun à l'ensemble des dérivés amphétaminiques (Rudnick et Wall, 1992; Steele et al., 1994; Wichoms et al., 1995).

♦ De plus, la MDMA produit une **inhibition rapide de l'activité de la tryptophane hydroxylase (TPH)**, enzyme limitante intervenant dans la biosynthèse de la 5-HT.

Chez le rat, cette baisse d'activité de la TPH s'observe environ 15 mn après administration au niveau du cortex frontal et 60 mn au niveau hippocampe et néostriatum (Gibb et al., 1990; Schmidt et Taylor, 1990; Shulgin, 1990). En fait, la MDMA induit une inhibition irréversible de l'enzyme dont l'activité sera **restaurée deux semaines** (ou plus) plus tard par la synthèse de nouvelles enzymes.

La MDMA n'exerçant in vitro aucune action sur l'activité de l'enzyme, il a été suggéré que le blocage de l'activité de la TPH serait **du à un métabolite du MDMA (une quinone)** qui oxyderait les groupements thiols de cette enzyme très fragile. (Gibb et al., 1990; Schmidt et Taylor, 1990; Shulgin, 1990; Burnat et al., 1996; Green et al., 1995). En faveur de cette hypothèse, dans les 3 heures qui suivent une administration systémique de MDMA, l'activité de l'enzyme peut être restaurée dans des conditions anaérobies par une réduction mettant en jeu des réactifs sulphydryles (Stone et al., 1989).

L'altération rapide de l'activité de la TPH par la MDMA résulterait donc d'un stress oxydatif, en particulier la formation de radicaux libres (Green et al., 1995).

Cette baisse d'activité de la TPH pourrait expliquer en partie la **diminution de synthèse de la 5-HT** (Burnat et al., 1996).

♦ La MDMA **diminue aussi le catabolisme de la 5-HT** par **inhibition réversible, non stéréospécifique** (les deux isomères sont actifs) et **préférentielle** (par rapport à la MAO-B) de la **monoamine oxydase de type A** (ou MAO-A). Cette enzyme a une plus forte affinité pour la 5-HT que la MAO-B, forme pourtant prédominante dans les neurones sérotoninergiques.

Cette inhibition contribue à l'accumulation de la 5-HT extracellulaire dont le surplus aurait du être normalement dégradé par les MAO (Kokotos et Azmitia, 1994).

♦ **Des métabolites** de la MDMA pourraient également être impliqués dans la **déplétion aigue de 5-HT** (Chu, 1996).

◆ Plusieurs études in vivo et in vitro chez le rat montrent que l'action aiguë de la MDMA sur le système sérotoninergique n'est **pas stéréosélective** et que les deux isomères (+) et (-) sont actifs et entraînent une augmentation de la libération de la 5-HT, l'inhibition de sa recapture et une déplétion aiguë de l'amine (Kokotos et Azmitia, 1994; Gifford et al., 1996). Par contre, l'isomère R(-) semble avoir une meilleure affinité sur les récepteurs 5-HT₂ (Nash, 1994).

⇒ En résumé, la MDMA semble agir de la façon suivante :

1 - Elle inhibe la recapture de la 5-HT en entrant en compétition avec elle dans l'espace synaptique puis franchit la membrane synaptique et gagne le cytoplasme du neurone.

2 - Une fois dans le neurone, la MDMA inhibe l'activité de la tryptophane hydroxylase de façon irréversible (nouvelle synthèse en quinze jours).

3 - Parallèlement, la MDMA, en se fixant sans doute sur le système de capture de la 5-HT et en inversant le fonctionnement, induit une "vidange" neuronale de 5-HT (mais aussi d'autres neuromédiateurs). La 5-HT se retrouve dans le cytoplasme, est libérée dans l'espace synaptique et va activer différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques.

4 - Cette augmentation extracellulaire massive de 5-HT (responsables des signes d'hypersérotoninergie) est suivie d'une déplétion des stocks cérébraux en 5-HT (en raison du blocage de sa synthèse) (responsables des effets résiduels).

Ainsi, en induisant la libération de 5-HT, la MDMA active indirectement différents sous-types de récepteurs de cette amine.

⇒ L'administration aiguë de MDMA entraîne donc chez l'animal **d'importantes modifications d'activité du système sérotoninergique dans de nombreuses structures cérébrales particulièrement riches en terminaisons sérotoninergiques** (striatum, nucleus accumbens, substance noire compacte, cortex préfrontal...) (Battaglia et al., 1990).

Le système 5-HT intervient dans de nombreux processus physiologiques parmi lesquels la régulation de la température corporelle, le sommeil, le contrôle des conduites impulsives et/ou agressives, les comportements alimentaires et sexuels, la régulation des affects et de l'humeur et la nociception (Hamon, 1995). Ainsi, l'altération de la transmission 5-HT induite par la MDMA est probablement, au moins en partie, responsable des perturbations comportementales et physiologiques et des diverses pathologies mentales associées à l'abus de cette drogue.

3.2 - Action sur le système dopaminergique

La MDMA a une **faible affinité pour les récepteurs postsynaptiques D1 et D2**, mais aurait une affinité un peu **plus importante pour les sites de recapture** de la dopamine, affinité qui reste bien inférieure à celle des sites de recapture de la 5-HT (Battaglia et al., 1990).

Les effets de la MDMA sur le système dopaminergique sont donc moins prononcés (McNamara et al., 1995).

◆ Des études *in vitro* et *in vivo* chez le rat ont montré que la MDMA **augmente la synthèse, la libération** (dose-dépendante) et la **concentration extracellulaire de la dopamine** de façon modeste dans de nombreuses régions cérébrales (cortex cérébral, striatum, noyau accumbens...) et entraîne une **diminution de son métabolite** l'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC) (Yamamoto et al., 1995; McNamara et al., 1995; Marona-Lewicka et al., 1995).

Après une simple dose de MDMA (10mg/kg) chez le rat, le taux de dopamine est augmenté en une heure, persiste à un taux élevé pendant au moins trois heures puis retourne à la normale en quelques heures (Battaglia et al., 1990).

Les études *in vivo* ont montré que l'élévation de la DA était plus prolongée que celle observée dans les études *in vitro*, suggérant la contribution d'un métabolite actif (MDA?) (Marona-Lewicka et al., 1995).

◆ La MDMA agirait comme pour la 5-HT, par **blocage de la recapture** de la dopamine mais de façon moins importante (mise en jeu des transporteurs de la DA localisés au niveau pré-synaptique et vésicules synaptiques). Ce mécanisme d'action est celui de l'amphétamine, mais à plus faible intensité, expliquant sans doute les qualités "amphétamine-like" de la MDMA (Nichols, 1986).

◆ L'augmentation de la libération de la DA résulterait aussi **en partie d'un processus sécrétoire "classique"** lié aux potentiels d'action. En effet, la tétradotoxine, composé bloquant la propagation des potentiels d'action inhibe cette augmentation dans le striatum (Yamamoto et al., 1995).

◆ La MDMA **ne modifie pas l'activité de la tyrosine hydroxylase**, l'enzyme de biosynthèse de la dopamine (Gibb et al., 1990).

◆ La MDMA **diminue le catabolisme** de la DA, par inhibition des MAO. La DA est normalement dégradée par les deux sous-types A et B d'égale affinité pour celle-ci (Kokotos et Azmitia, 1994).

◆ **Seul l'isomère S(+)** du MDMA montre une activité significative sur les modifications de la transmission dopaminergique (Gifford et al., 1996).

◆ Enfin, cette altération des concentrations cérébrales de la DA par la MDMA nécessite des **doses élevées** (Steele et al., 1994).

3.3 - Interaction entre les deux systèmes

Des études chez le rat suggèrent que la MDMA possède une action biphasique : 20 mn après l'ingestion, les effets sont uniquement sérotoninergiques et 105 mn après la prise, apparaissent des effets dopaminergiques moins intenses (Burnat et al., 1992).

D'autres études tendent à prouver qu'il existe des rapports très interactifs entre les deux systèmes sérotoninergique et dopaminergique.

♦ La 5-HT aurait un effet stimulant sur les neurones dopaminergiques par une action dépolarisante, entraînant une augmentation de la concentration extracellulaire de la DA (Gifford et al., 1996).

Par ailleurs, la libération de DA induite par la MDMA est potentialisée chez des rats traités par le 5-hydroxytryptophane (précurseur de la 5-HT) et inhibée par la fluoxétine (inhibiteur de la recapture de 5-HT, inhibant la libération de 5-HT induite par le MDMA). La 5-HT libérée par la MDMA a donc un rôle stimulant dans la régulation de la libération de DA (Gudelsky et Nash, 1996).

♦ Au sein du striatum, la libération par exocytose de la DA résulterait de deux processus faisant intervenir la 5-HT :

- un effet direct du à l'activation des terminaisons sérotoninergiques striatales et nigrales et des récepteurs 5-HT₂ à ce niveau (White et al., 1994).

En effet, l'application directe de 5-HT et d'agonistes sérotoninergiques dans le striatum stimule la libération de DA. De plus, la stimulation électrique des noyaux du raphé accroît l'activité des neurones DA de la substance noire (Piro, 1996). L'administration d'antagonistes des récepteurs 5-HT₂ tel que la ritansérine réduit par ailleurs l'augmentation de la libération de DA striatale induite par la MDMA (Yamamoto et al., 1995) alors qu'un agoniste (DOI) la stimule (Gudelsky et al., 1994). Ceci suggère que l'activation des récepteurs 5-HT₂ est nécessaire à la libération de DA induite par la MDMA.

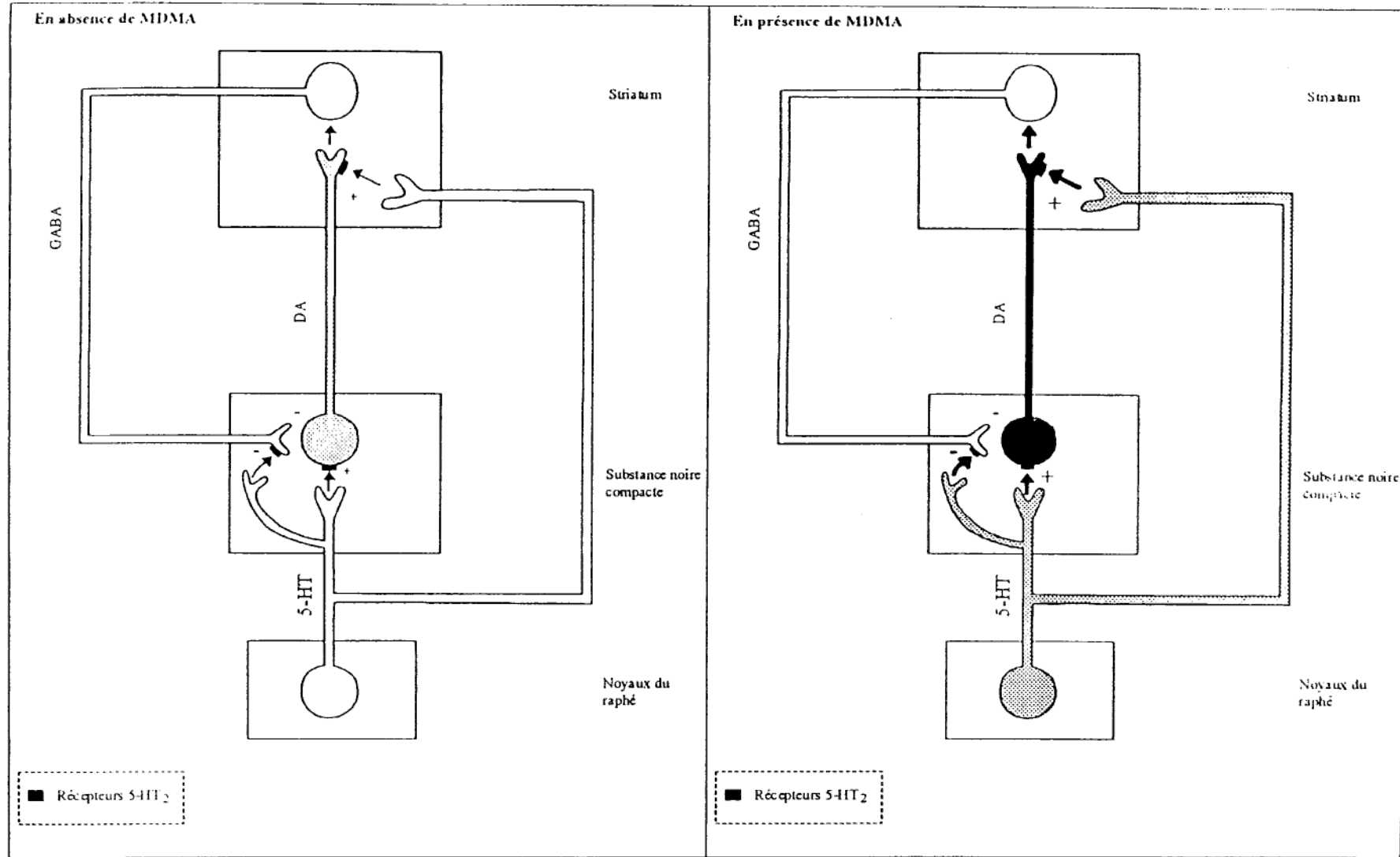
- un effet désinhibiteur indirect du aux interactions entre les afférences 5-HT et GABAergiques de la substance noire compacte.

En effet, les récepteurs 5-HT₂ de la substance noire compacte peuvent aussi affecter la libération de DA induite par la MDMA au niveau striatal car l'application de ritansérine dans la substance noire ipsilatérale diminue cette libération. Par ailleurs, l'administration d'une même dose de MDMA dans la substance noire entraîne en plus de l'augmentation de libération de 5-HT, une diminution concomitante de la libération de GABA (l'acide gamma-aminobutyrique, neurotransmetteur inhibiteur majeur du SNC), efflux aussi inhibé par l'application de ritansérine dans la substance noire ou le striatum.

Il existerait donc une régulation partielle de la libération de DA striatale induite par la MDMA par les neurones 5-HT de la substance noire interagissant avec les neurones GABAergiques afférents. La 5-HT libérée dans la substance noire après administration de MDMA bloque la libération de GABA dans cette structure par l'intermédiaire de ses récepteurs 5-HT₂. Le rétrocontrôle négatif GABAergique s'exerçant sur les neurones DA nigrostriés est donc inhibé, ce qui favorise la libération de DA dans le striatum (cf *figure n°2*) (Yamamoto et al., 1995; Piro, 1996).

♦ En retour, la libération augmentée de DA interviendrait dans la déplétion sérotoninergique induite par la MDMA. En effet, le blocage de la synthèse de DA par l'alpha-méthylparatyrosine ou la lésion des neurones DA de la substance noire par la 6-OHDA diminuent la forte déplétion en 5-HT induite par la MDMA (Schmidt et Taylor, 1990). D'autres études suggèrent que la dopamine contribuerait à la diminution d'activité de la TPH induite par la MDMA (Green et al., 1995).

Figure n°2



Effets de la MDMA sur les transmissions sérotoninergique (5-HT) et dopaminergique (DA). L'administration aiguë de MDMA induit dans de nombreuses structures (striatum, substance noire compacte, noyaux du raphé mais également nucleus accumbens et cortex préfrontal) une augmentation massive et prolongée de la libération de 5-HT qui aboutit à une déplétion rapide des stocks cérébraux en cette amine. Par ailleurs, dans le striatum, la MDMA induit une augmentation de la libération de DA qui résulte de deux processus : un effet direct dû à l'activation préalable des terminaisons 5-HT striatales et nigrales et à la mise en jeu des récepteurs 5-HT₂ du striatum et de la substance noire ; un effet indirect mettant en jeu des interactions entre les afférences 5-HT et GABAergiques de la substance noire (i.e. la 5-HT libérée massivement lors d'une administration de MDMA bloque par l'intermédiaire de ses récepteurs 5-HT₂ la libération de GABA dans la substance noire, supprimant ainsi le rétrocontrôle négatif GABAergique qui s'exerce à partir du striatum sur les neurones DA nigrostriés). La libération excessive et prolongée de la DA striatale joue en retour un rôle prépondérant dans la déplétion des stocks cérébraux en 5-HT.

⇒ Les deux systèmes perturbés par la MDMA sont donc interactifs et se facilitent mutuellement. En effet, la MDMA induit une déplétion en 5-HT car cette amine est libérée massivement ; puis, par l'intermédiaire de ses récepteurs 5-HT₂, la sérotonine libérée stimule (directement et indirectement) la libération striatale de DA, qui contribue en retour à la déplétion de 5-HT.

3.4 - Action sur le système noradrénergique

◆ La MDMA présente une affinité relativement haute pour les récepteurs α 2-adrénergiques (Battaglia et al., 1990).

◆ Une administration de 10 et 20 mg/kg de MDMA chez le rat entraîne une augmentation de noradrénaline (NA) dans l'hippocampe et reflète une stimulation générale de la fonction sympathique. Chez l'homme, l'apparition d'effets cardiovasculaires résulterait en partie d'une action **antagoniste** de la MDMA sur les récepteurs α 2-adrénergiques centraux (Battaglia et al., 1990; Mc Namara et al., 1995).

◆ Par ailleurs, la MDMA agirait, comme l'amphétamine, sur le système nerveux périphérique par libération de NA et inhibition de sa recapture neuronale. La MDMA, **comme l'amphétamine**, a une action sympathomimétique sur des tissus cardiovasculaires isolés. Par exemple, sur des atria isolés (orifices de l'oreillette) de rat, la MDMA a une action chronotrope positive dose-dépendante trois fois moins forte que l'amphétamine. Cette action est bloquée par la désipramine, inhibiteur de la recapture neuronale de NA et par le propranolol, antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques, suggérant qu'elle résulterait d'une libération indirecte de NA. Une autre étude sur artère auriculaire isolée de lapin montre que les réponses vasoconstrictrices à une stimulation nerveuse ou à de la NA exogène sont accrues par l'administration de MDMA et que cette augmentation est bloquée par la désipramine. La MDMA aurait donc une **action sympathomimétique indirecte sur le système cardiovasculaire, par augmentation de la libération de NA et inhibition de sa recapture neuronale**. Cet effet est, de plus favorisée par l'inhibition de la MAO qui diminue le catabolisme de la NA (comme pour la 5-HT et la DA) (Fitzgerald et al., 1994).

◆ Des études in vitro ont montré que l'administration d'un antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques tel que la phentolamine entraîne une **augmentation de la libération de 5-HT**. Ceci suggère que la libération de 5-HT induite par la MDMA résulterait, en partie, de son effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques localisés au niveau des terminaisons sérotoninergiques présynaptiques (Battaglia et al., 1990).

3.5 - Effets électrophysiologiques neuronaux de la MDMA et effet sur les systèmes gabaergique et glutamatergique

Des expériences étudiant les effets électrophysiologiques de l'ecstasy sur une culture neuronale de l'hippocampe ont montré que la MDMA, à doses pharmacologiques (50 micromoles) agit sur la transmission synaptique en **bloquant les canaux K⁺**, dépolarisant la

membrane et augmentant la fréquence du potentiel d'action, **stimulant ainsi l'excitabilité neuronale**.

Les effets complexes de la MDMA sur la transmission synaptique semblent différents dans une synapse excitatrice et inhibitrice. En effet, dans une **synapse excitatrice**, la MDMA semble agir au niveau présynaptique en bloquant les canaux potassiques, entraînant une dépolarisation de la terminaison présynaptique qui en retour faciliterait la libération du neurotransmetteur. Par contre, dans une **synapse inhibitrice**, l'action serait postsynaptique et une des hypothèses serait que la MDMA ralentirait la recapture de GABA, soit directement, soit par un mécanisme dépendant de la conduction potassique.

Par ailleurs, le blocage des canaux potassiques serait lié à une **augmentation de la libération de glutamate présynaptique** (Premkumar et al., 1995).

Des études ont d'ailleurs montré que la **MDMA diminue la concentration neuronale de glutamate dans le noyau accumbens** chez le rat, phénomène probablement médié par l'augmentation des concentrations extra-cellulaires de 5-HT et DA (White et al., 1994).

Il est donc clair que la MDMA agit sur les systèmes cérébraux des neurotransmetteurs GABA et glutamate, mais ses effets exacts n'ont pas encore été clairement établis (Steele et al., 1994).

3.6 - Action sur les systèmes neuropeptidiques (Hanson et al., 1990)

Pour mieux évaluer l'action neurochimique de la MDMA sur le système dopaminergique, des études ont été menées pour déterminer l'effet de la MDMA sur des systèmes de transmission situés en aval des voies dopaminergiques, c'est à dire susceptibles d'être modifiés après une altération de l'activité dopaminergique post-synaptique induite par la MDMA. C'est ainsi qu'ont été étudiés les systèmes neuropeptidiques des structures extrapyramidales et limbiques fortement influencés par cette activité et dont les neurotransmetteurs sont : la substance P, la neurotensine et la dynorphine A (peptide opiacé).

Les études ont montré que les trois systèmes étaient modifiés après administration de MDMA. Ainsi, une simple dose de MDMA (10mg/kg) chez le rat, entraîne une **augmentation** de 150 à 400 % des taux normaux striataux et nigraux de la **neurotensine et de la dynorphine** (12 heures après le traitement), altération liée à la DA puisqu'un antagoniste des récepteurs D1 bloque ou au moins atténue la réponse peptidique. En ce qui concerne la **substance P**, des doses multiples (5 doses à 6 heures d'intervalles) sont nécessaires pour détecter une augmentation qui peut atteindre 200% du taux normal au niveau striatal (après 18 heures).

L'explication de ces modifications n'a pas encore été élucidée, mais certains proposent l'hypothèse selon laquelle il y aurait une stimulation de la synthèse de ces neuropeptides, suivie d'une accumulation, d'où une hausse des contenus tissulaires considérés.

Ces systèmes neuropeptidiques ont, d'une part un rôle de régulation de l'activité dopaminergique, et d'autre part une fonction efferente de transmission des messages DA initiaux vers les voies partant des structures extrapyramidales et limbiques et se projetant vers d'autres régions cérébrales. Ils contribueraient donc aux effets de la drogue (locomoteurs et

mentaux) en transmettant les messages dopaminergiques et pourraient jouer un rôle essentiel dans les phénomènes de tolérance et sensibilisation (de part leur rôle de régulation).

3.7 - Action sur le système neuroendocrine

On sait actuellement que la 5-HT joue un rôle dans la sécrétion de plusieurs hormones hypophysaires. Des études chez des rongeurs ont montré, par exemple, qu'elle stimule la sécrétion d'ACTH ("adrenocorticotrophic hormone" ou corticotrophine) et par conséquent la sécrétion de corticostérone. L'étude de la réponse neuroendocrine induite par la MDMA peut donc aider à évaluer son mécanisme d'action sur le système sérotoninergique.

L'administration aigue de MDMA **augmente les concentrations plasmatiques d'ACTH et de corticostérone** chez les rongeurs, élévation dose-dépendante, inhibée par un prétraitement avec la fluoxétine (inhibiteur sélectif de la recapture 5-HT) ou la kétansérine (antagoniste 5-HT₂), inchangée après un prétraitement par la xylamidine (antagoniste 5-HT périphérique) ou l'halopéridol (antagoniste D₂). La réponse neuroendocrine induite par la MDMA confirme donc son action centrale (ici, au niveau hypothalamique) sur le système sérotoninergique avec liaison au transporteur de la recapture 5-HT au niveau de la terminaison axonale, libération de 5-HT qui active les récepteurs 5-HT₂ ou 5-HT_{1a} (Nash et Meltzer, 1990; Mc Namara et al., 1995).

3.8 - Action sur d'autres systèmes

◆ La MDMA se fixe et active également les récepteurs **muscariniques M1**, d'où l'apparition possible d'une intense salivation.

◆ La MDMA présente aussi une forte affinité pour les **récepteurs H1** mais les conséquences de sa fixation n'ont pas encore été clairement déterminées.

◆ L'affinité négligeable de la MDMA pour les récepteurs opioïdes (récepteurs des dynorphines...) et les récepteurs centraux aux benzodiazépines prouve que les effets analgésiques et anxiolytiques de la MDMA ne résultent pas de son interaction avec ses systèmes et renforce l'hypothèse selon laquelle ils seraient médiés par le système sérotoninergique (Battaglia et al., 1990).

3.9 - Conclusion

La MDMA induit une libération massive de sérotonine ainsi qu'une libération de plusieurs autres neuromédiateurs ou neuromodulateurs, responsables de ses effets neurochimiques, physiologiques et comportementaux.

La MDMA pourrait constituer un outil pour l'étude des systèmes de neurotransmission correspondants et inversement, en agissant sur ces derniers, on pourrait atténuer ou prévenir ses effets toxiques.

4 - EFFETS CHEZ L'HOMME

L'expérience vécue sous Ecstasy peut être très variable car elle dépend de plusieurs facteurs (Eisner, 1989; Liester et al., 1992) :

- la **quantité et la qualité** du produit absorbé.
- l'**état d'esprit** du consommateur ou plus globalement le "set", paramètre englobant la personnalité du sujet, son vécu, son éducation, ses tendances émotionnelles et intellectuelles et ce qu'il attend de l'expérience.
 - les **circonstances** dans lesquelles le produit est pris ou le "setting" : seul ou en groupe, lieu, ambiance... Dans tous les cas, l'expérience sera d'autant meilleure que l'harmonie sera profonde entre le sujet et son environnement physique et émotionnel.
- la **prise simultanée d'autres substances** psychotropes (alcool, médicaments, autres drogues...).

Plusieurs études cliniques ont été menées dans différents contextes d'usage afin de déterminer les différents aspects de l'expérience sous ecstasy. Parmi celles-ci :

- Deux études prospectives furent réalisées aux Etats-Unis, avant l'interdiction de l'ecstasy :

* L'étude de Downing en 1986 : 21 volontaires sains ayant déjà pris le produit au moins 8 fois ont reçu une dose unique de MDMA de 75 à 165 mg/kg (soit 0,8 à 1,9 mg/kg) puis questionnaires et examens (neurologique, biologique...) ont permis de rapporter les effets physiques et émotionnels à la fois positifs et négatifs du produit à différentes heures de l'expérience (Downing, 1986).

* L'étude de Greer et Tolbert en 1986 : elle regroupe les observations de deux thérapeutes sur 29 de leurs patients ayant pris la MDMA dans le cadre d'une psychothérapie (75 à 150 mg éventuellement renouvelée) (Greer et Tolbert, 1986).

- Des études rétrospectives ont ensuite été menées :

* L'étude de Peroutka en 1988 : elle collecte les expériences de 100 étudiants utilisant l'ecstasy de façon récréative, grâce à un questionnaire sur les effets aigus (<24 heures) et subaigus (>24 heures) (Peroutka, 1990).

* L'étude de Liester en 1992 : elle rapporte l'expérience de 20 psychiatres ayant consommé personnellement du MDMA et analysé ses effets (Liester et al., 1992).

* L'étude de Cohen en 1995 : elle rapporte l'expérience de 500 sujets de 18 à 25 ans, recrutés dans des bars, discothèques, centres commerciaux et campus universitaires, consommant ou ayant consommé de l'ecstasy au moins une fois (Cohen, 1995).

Ces études assez significatives malgré quelques variabilités de résultats (entraînant dues aux contextes et critères différents suivant les études) nous ont permis d'établir une synthèse des principaux effets positifs et négatifs attribués à la prise d'ecstasy.

A titre indicatif, sont rapportés des résultats chiffrés des études de Peroutka, Cohen et Liester en fin de chapitre, donnant une estimation de la fréquence de survenue de certains effets (cf *tableaux III à VI*).

4.1 - Effets aigus

Déroulement de "l'expérience" sous ecstasy (Eisner, 1989; Angel, 1994; Burnat et al., 1996) :

Classiquement, les consommateurs d'ecstasy décrivent leur "expérience" en trois phases successives :

- la "**montée**" diversement surnommée "coming on", "rush", "hit", "WP" (= "Weird Period" = "période bizarre") : cette phase dure environ 1/2 heure et correspond à la phase d'installation des effets. Elle est caractérisée par une sensation de chaleur envahissant tout le corps ou de vertige intérieur et souvent décrite comme une période de désorientation suivie d'un flash avec d'éventuels mouvements de crispation spasmodique.

- le "**plateau**" ou "phase euphorique" pendant laquelle les effets positifs sont maximum. Elle dure de 3 à 6 heures et correspond à une vague de sensations variées.

- la "**descente**" ou "coming down" qui dure en général de une à trois heures et correspond à la transition vers l'état de conscience ordinaire. Les effets se dissipent à l'exception d'une légère stimulation sympathomimétique qui peut persister encore plusieurs heures.

4.1.1 - Effets positifs subjectifs

L'ecstasy doit être consommée à des doses de 50 à 200 mg pour obtenir ces effets positifs, c'est à dire de 1 à 2 mg / kg (Burnat et al., 1996; Schwartz et Miller, 1997).

a - Effets psychoactifs

Ce sont les effets recherchés par les consommateurs. Le plus souvent, l'expérience sous ecstasy se caractérise par :

* Un sentiment général d'**euphorie**, de **bien-être** et de **plaisir**.

* Des modifications de l'état affectif et de la relation interpersonnelle :

- un sentiment d'**intimité**, de **confidentialité** et d'**amour**, avec une tendance à l'empathie (identification avec un autre être au point d'éprouver ses sentiments), une **augmentation des capacités de communication** avec autrui et des capacités d'écoute (retrouvés dans plus de 85% des cas), une augmentation des besoins de contacts tant intellectuels que physiques (besoin de toucher, de caresser, d'être tendre...), une relation émotionnelle plus authentique et un besoin de se reconcilier avec son entourage. Toutes ces qualités d'embrasement chaleureux et convivial lui doivent l'appellation de "pilule de l'amour" (surnom de la MDA à l'origine) et la qualification de drogue "**empathogène**".

- une **diminution des défenses psychologiques** (rupture des structures défensives) et une levée des inhibitions individuelles et relationnelles. L'environnement immédiat, au moment même de l'expérience semble moins hostile, voire moins aliénant.

- une **augmentation du sentiment de confiance en soi** et d'estime de soi, avec une meilleure acceptation de soi-même et des autres.

- une augmentation de l'émotivité et de la sensualité.

* Des modifications de la relation intrapersonnelle :

- un sentiment de **grande clairvoyance**, avec une augmentation de la "communication intra-psychique" et de l'introspection, permettant une **meilleure connaissance de soi**. Dans le cadre des psychothérapies, on observe ainsi une autoanalyse facilitée mais aussi une résolution des conflits intérieurs plus aisés et une réaccession à la conscience de souvenirs enfouis avec des émotions négatives diminuées. Cette propriété d'exploration intrapersonnelle est à l'origine de sa qualification de drogue "**entactogène**".

- un sentiment de grande productivité psychique, avec un sentiment d'acuité mentale accrue, une augmentation du sens esthétique, de la créativité, de la perspicacité et de la spiritualité.

- un sentiment de **paix intérieure, de relaxation et de calme** (quelques fois comparé aux moments de plénitude atteints lors de la méditation), avec une diminution de l'angoisse et de l'anxiété.

- une aptitude à appréhender ses difficultés de façon positive (moins de défaitisme, plus d'espoir et de satisfaction...) et à résoudre ses problèmes.

- un **sentiment de "grandeur et force"**, donnant l'illusion de la toute-puissance.

* Des modifications de perceptions :

- une **altération de la perception du temps** (qui peut paraître accéléré ou ralenti) (cité dans près de 90 % des cas). Si la notion du temps est flou, l'intensité du moment présent est par contre très forte.

- des **modifications de la perception visuelle** et auditive avec parfois une vision brouillée, la perception d'images à la périphérie du champ visuel (qui disparaissent quand le sujet regarde dans leur direction) ou l'apparition de flash de lumière. Mais ces modifications visuelles ne peuvent être qualifiées d'hallucinations. Seules de fortes doses de MDMA (> 200 mg) provoqueront de réelles hallucinations, proches de celles décrites avec le LSD 25 (Burnat et al, 1996).

- aucune perte de contact avec la réalité, aucune altération des processus de la pensée : le sujet reste **lucide**. Certains parlent d'état de conscience "alternatif" sous MDMA, le différenciant de l'état de conscience "altéré" produit par les hallucinogènes.

b - Les effets comportementaux (+Eisner, 1989; Angel, 1994; Maxence, 1996; Inaba et Cohen, 1997)

- Effets sur le comportement psychomoteur :

* **Hyperactivité motrice modérée**, associée à une sensation de stimulation physique et une impression d'"être plein d'énergie".

* Un **accroissement du niveau de la vigilance** avec une diminution du besoin de sommeil et une **diminution de la sensation de fatigue et de faim**.

* Une **diminution de l'agressivité** et de l'impulsivité.

Les deux premiers effets sont des effets "amphétamines-like"; par contre, en ce qui concerne le troisième, les amphétamines ont une action inverse.

- Effet sur le comportement sexuel (+Eisner, 1989; Kokoreff et Mignon, 1994) :

A l'origine, l'ecstasy avait une réputation de drogue aphrodisiaque, ce qui lui valut l'appellation de "love drug" ou "speed for lovers", comme son cousin chimique la MDA. Mais les vertus sexuelles de l'ecstasy furent en réalité diversement appréciées car très subjectives, rendant cette réputation très discutée et discutable.

En effet, les études cliniques n'ont pas mis en évidence d'augmentation du désir ou de l'excitation sexuelle chez les consommateurs d'ecstasy. Au contraire, l'orgasme semblerait plus difficile à atteindre, particulièrement chez les hommes, qui décrivent aussi une diminution de la capacité d'érection (pour 50% d'entre-eux).

Pourtant, le rapport sexuel sous ecstasy est vécu comme très sensuel et très planant. La personne "extasiée" a le sentiment qu'il suffit de toucher l'autre pour faire l'amour, que tous les contacts corporels amplifiés par un sentiment de rapprochement émotionnel entraînent un certain flash, que tout est douceur et plénitude. L'ecstasy réduirait "la dimension agressive de la sexualité masculine et valoriserait les qualités féminines", en augmentant les aspects sensuels du rapport sexuel avec un grand besoin de toucher, de caresser, d'être tendre...Par contre, le besoin d'atteindre l'orgasme semble réduit. En termes freudiens, l'ecstasy fait revenir son utilisateur à un stade pré-oedipien, où le plaisir n'est plus centré sur le génital mais sur la stimulation diffuse des sens par contact corporel et émotionnel. Certains comparent l'expérience "sexuel" sous ecstasy à celle de la pratique du yoga tantrique au cours de laquelle l'orgasme doit être évité pour se focaliser sur l'énergie échangée entre les partenaires et transformer l'acte sexuel en rite sacré.

L'ecstasy n'est donc **pas une drogue "sexuelle", mais "sensuelle"**. Elle fut d'ailleurs rebaptisée par certains : "Hug Drug" ou "drogue qui donne envie de se toucher, d'être tendre".

A noter que pour ce qui est du problème du SIDA, les avis divergent. Ainsi pour certains, l'ecstasy ne serait pas une drogue à risque pour le SIDA puisqu'elle n'incite pas au rapport sexuel. Mais pour d'autres, le sujet "extasié", désinhibé et confiant, n'est pas dans un état de lucidité normale et peut avoir des rapports à risque non protégés (Ingold et al., 1997).

4.1.2 - Effets indésirables (+ Schwartz et Miller, 1997)

Généralement, ils sont pratiquement inexistantes lors des premières prises et apparaissent après un certain temps, variable, de consommation (Ingold et al., 1997).

Ils sont **fréquents** mais restent **généralement modérés** et sont minimisés et bien tolérés par les utilisateurs car ils constituent en quelque sorte le "prix à payer" pour obtenir les effets désirés (Lapostolle et al., 1997).

a - Effets indésirables physiques

Le plus souvent, il s'agit d'effets physiologiques résultant de l'activité sympathomimétique. Sont donc rapportés :

- des **palpitations** dues à une augmentation de la fréquence cardiaque et une élévation de la pression artérielle.
- une **diminution de l'appétit**.

- des **nausées** transitoires survenant quelques fois pendant la phase de "montée", mais rarement accompagnées de vomissements.
- des **contractures et douleurs musculaires**, avec l'apparition fréquente de **trismus** (contracture spastique des muscles masticateurs) pendant les premières heures (le chewing gum est d'ailleurs conseillé par les anciens usagers en prévention), et de bruxisme (grincement des dents).
- une **sudation** importante due à une élévation de la température corporelle.
- une ataxie (mauvaise coordination des mouvements) avec des troubles transitoires de la marche (démarche instable avec sensation de "dérobement" des membres inférieurs).
- des tremblements, vertiges, paresthésies à type d'engourdissement (essentiellement au niveau main et face).
- une diaphorèse (désir d'uriner).
- des troubles sensoriels avec une vision floue, une augmentation de la sensibilité au froid.
- des céphalées.

On observe aussi fréquemment à l'examen clinique, une sécheresse de la bouche, une mydriase, quelques fois un nystagmus (secousses rythmiques du globe oculaire) et des reflexes ostéo-tendineux exagérés.

b - Effets indésirables cognitifs

L'ecstasy peut entraîner des troubles cognitifs tels que :

- des **difficultés de concentration** avec une diminution des performances (dans des calculs de mathématiques par exemple) et une certaine confusion.
- des **troubles mnésiques** (Krystal et al., 1992).
- une diminution du désir de performance intellectuelle ou physique.

c - Effets indésirables psychiques

Les expériences négatives psychiques sous ecstasy sont rares et dépendent du "set et setting". En général, ce sont des personnes prédisposées à l'instabilité psychique qui vivent ce type d'expériences : récurrences de troubles psychiatriques, réaccession à la conscience de souvenirs traumatisants, anxiété, dépression, désorientation ou repli sur soi...

Certains usagers, en état d'appréhension, présentent des épisodes anxieux ou malaises lors de la première prise (Ingold et al., 1997).

4.2 - Effets résiduels (+ Angel, 1994)

Des effets résiduels (dus entraine à la déplétion sérotoninergique) sont souvent décrits le lendemain de la prise d'ecstasy et certains peuvent même persister plus d'une semaine.

Ces effets apparaissent rarement lors de la première prise mais plutôt après un certain temps, variable, de consommation (Ingold et al., 1997).

Les effets les plus fréquemment décrits sont :

4.2.1 - Des effets négatifs

- des troubles du sommeil avec une insomnie ou une somnolence.
- une anorexie.
- une fatigue physique et psychique avec impression d'épuisement.
- des troubles psychiques : dépression, augmentation de l'émotivité, irritabilité, anxiété, réactions agressives.
- des troubles cognitifs : troubles de la mémoire et de l'attention (+Krystal et al., 1992), difficultés de concentration.
- une altération de la perception du temps.
- une baisse de la libido.
- un trismus.
- des céphalées.
- des troubles sensoriels : à type d'engourdissement ou de sensation de froid.

4.2.2 - Des effets positifs persistants

- un sentiment d'intimité avec son entourage.
- une augmentation de la capacité d'écoute.
- une diminution des défenses psychologiques.
- une baisse de l'agressivité.
- une baisse de l'anxiété.

En particulier, Liester a tenté de recenser les effets résiduels cités à court terme et à long terme (cf *tableau VI*).

Tableau III : Effets subjectifs rapportés par 100 étudiants (Peroutka, 1990)

Effets aigus	%	Effets subaigus (24 heures après ingestion)	%
Sentiment d'intimité avec les autres	90	Somnolences	36
Trismus	75	Douleurs ou fatigabilité musculaires	32
Tachycardie	72	Sentiment d'intimité avec les autres	22
Bruxisme	65	Dépression	21
Sécheresse buccale	61	Contractures des muscles de la mâchoire	21
Augmentation de la vigilance	50	Difficultés de concentration	21
Luminescence d'objets	42	Maux de tête	17
Tremblements	42	Sécheresse buccale	14
Palpitations	41	Anxiété, inquiétude ou peur	12
Diaphorèse	38	Irritabilité	12
Difficultés de concentration	38		
Paresthésies	35		
Insomnie	33		
Flashes chauds ou froids	31		
Augmentation de la sensibilité au froid	27		
Vertiges	24		
Hallucinations visuelles	20		
Vision troublée	20		

Tableau IV : Effets subjectifs rapportés par 500 sujets (Cohen, 1995)

N=500	Effets immédiats	%	Effets résiduels	%
Effets psychologiques et comportementaux	Euphorie	97	Dépersonnalisation	54
	Augmentation de l'énergie	91	Insomnie	38
	Excitation sexuelle	83	Dépression	38
	Paranoïa	20	Flashbacks	27
	Anxiété	16		
	Dépression	12		
Effets physiques	Mydriase	88	Douleur du dos	48
	Bruxisme	54	Hypertonie du cou	48
	Douleur du dos	32	Raideur des articulations	36
	Nausée	22	Rash cutané / Acné	31
			Céphalées fréquentes	30
			Crampes stomacales	24

Tableau V : Effets subjectifs immédiats rapportés par vingt psychiatres (Liester et al., 1992)

Effets immédiats	%	Effets indésirables	%
Altération des perceptions temporelles	90	Diminution du désir de performance physique et mentale	70
Augmentation de la communication	85	Diminution de l'appétit	65
Diminution des défenses	80	Trismus	50
Diminution des sensations de peur	65	Diminution de la libido	45
Modification des perceptions visuelles	55	Troubles du langage	45
Réaccession à la conscience de souvenirs enfouis	40	Augmentation de l'agitation	35
Diminution des obsessions	40	Bruxisme	30
Modifications cognitives	40	Augmentation de l'anxiété	25
Diminution de l'agitation	30	Désorientation / confusion	15
Diminution de l'impulsivité	25	Nausée / vomissements	15
Diminution des comportements compulsifs	20	Augmentation de la peur	15
Diminution de l'anxiété	15	Dépression	10
Altération des perceptions spaciales	15	Nystagmus	10
Diminution du besoin de sommeil	10	Maux de tête	5
Augmentation de la libido	10		

Tableau VI : Effets subjectifs résiduels rapportés par 20 psychiatres (Liester et al., 1992)

Effets résiduels à court terme (persistant moins d'une semaine)	%	Effets résiduels à long terme (persistant plus d'une semaine)	%
Diminution du sommeil	40	Amélioration des relations sociales	50
Diminution de l'appétit	30	Modification des aspirations personnelles	45
Augmentation de la sensibilité aux émotions	25	Amélioration des activités professionnelles	40
Diminution des performances aux tâches mentales ou physiques	20	Diminution des défenses	30
Diminution du désir de performances à ces tâches	20	Diminution du désir de consommer de l'alcool	25
Augmentation des capacités d'interaction aux autres	20	Diminution des peurs	20
Diminution de l'agressivité	15	Augmentation de la sensibilité aux émotions	15
Diminution des peurs	15	Augmentation du désir de consommer des substances hallucinogènes	15
Perturbations cognitives	15	Amélioration des relations familiales	15
Humeur dépressive	10	Diminution des obsessions	10
Diminution des obsessions	10		
Troubles du langage	10		
Augmentation de l'agitation	10		
Altération des perceptions temporelles	10		
Diminution de l'anxiété	10		
Diminution de la libido	10		
Trismus	10		

4.3 - Conclusion

Par ses différentes actions neurochimiques, la MDMA induit donc de nombreux effets positifs mais aussi et surtout indésirables. Ces derniers peuvent devenir sévères entraînant des intoxications parfois fatales (cf chapitre VI).

Voici un tableau récapitulatif de l'action synaptique et des principaux effets de la MDMA : *Tableau VII* :

Lieu	Pré-synaptique	Post-synaptique
Mécanisme synaptique	<p>↑↑ libération de 5-HT ↑ libération de DA ↑ libération de NA, glutamate</p> <p>inhibition recapture 5-HT, DA, NA inhibition synthèse 5-HT (TPH) inhibition MAO A</p> <p style="text-align: center;">⇓</p> <p>déplétion 5-HT</p>	<p>Agoniste 5-HT2 et 5-HT1 Antagoniste α2 Agoniste M1 Agoniste H1</p>

Principaux effets observés	Neurologiques	Hypersensibilité au froid Tremblements, paresthésies (main, face)
	Moteurs	Hyperactivité motrice
	Centraux	Stimulation
	Psychiatriques	Euphorie, empathie...
	Thermiques	Hyperthermie
	Cardiovasculaires	Tachycardie Hypertension artérielle
	Musculaires	Contractures (Trismus...) et douleurs
	Digestifs	Nausées Sécheresse buccale
Oculaires	Vision floue et modifiée Mydriase	

5 - EVALUATION DU POTENTIEL DE PHARMACODEPENDANCE

5.1 - Définitions (Gavend et Roux, 1988; Manuila et al., 1992)

Selon l'OMS, la **pharmacodépendance** se définit comme un "état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs substances".

Cette définition évoque plusieurs notions :

- la **dépendance psychique** : état dans lequel il existe un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique à prendre une drogue de façon périodique ou continue pour en ressentir les effets positifs, créer un plaisir ou éviter le malaise de privation.

- la **dépendance physique** : état d'adaptation se manifestant par des troubles physiques intenses quand l'administration de la drogue est suspendue. Ces troubles correspondent au syndrome de sevrage.

- la **tolérance** : manifestée par le fait que l'effet produit par une même dose répétée est progressivement moindre.

En fait, la pharmacodépendance implique d'abord une dépendance psychique. Puis, l'usage abusif de la drogue amène parfois une dépendance physique, qui devient un important facteur de renforcement de la dépendance psychique dans la poursuite de la prise de la drogue.

5.2 - Evaluation expérimentale

5.2.1 - Dépendance psychique (Steele et al., 1994)

Pour évaluer la dépendance psychique chez l'animal, deux méthodes sont couramment utilisées : la méthode d'autoadministration et la méthode de discrimination des drogues.

a - Méthode d'autoadministration

Les études utilisant la méthode d'autoadministration chez l'animal ont montré que la MDMA aurait un potentiel à induire une dépendance. Cette méthode aussi appelée "technique de substitution" consiste à entraîner l'animal à s'autoadministrer une drogue de référence reconnue pour son potentiel toxicomanogène, puis à la substituer par le produit étudié.

Ainsi :

- Des babouins entraînés à s'autoadministrer de la cocaïne, s'autoadministrent aussi de la MDMA mais davantage à faibles doses (0,32 à 1,0 mg/kg) qu'à fortes doses (3,2 mg/kg).

- Parmi quatre singes rhésus entraînés à s'autoadministrer de la cocaïne, trois s'autoadministrent de la MDMA plus volontiers qu'une solution saline et deux plus fréquemment que la cocaïne.

Mais :

- L'autoadministration chez l'animal dépend de plusieurs facteurs :

.le type de drogue

.le contexte de prise : le fait de replacer un animal dans les circonstances où il a subi un syndrome d'abstinence, suffit à lui seul à recréer ce syndrome.

.l'expérience passée et les conditions de vie de l'animal : les stress répétés et la privation de communication sociale sont des facteurs favorisant à l'auto-administration IV de cocaïne, d'héroïne ou d'amphétamine, chez le rat.

- L'expérience d'autoadministration définit la drogue toxicomanogène en fonction de ses propriétés renforçantes d'un comportement et non de ses effets subjectifs.

- La diversité interindividuelle est rarement prise en compte dans les études animales alors que les effets d'une drogue dépendent fréquemment de l'individu sur lequel elle agit.

L'extrapolation de l'animal à l'homme doit donc être nuancée.

De plus, l'ecstasy agissant sur le système dopaminergique comme les amphétamines, elle pourrait de la même façon, engendrer un état de dépendance psychique. Par ailleurs, une étude a montré que des altérations de la fonction sérotoninergique ont été liées à une autoadministration augmentée d'amphétamine chez les singes (interaction des systèmes sérotoninergique et dopaminergique), suggérant une intervention de ces altérations dans l'apparition de la dépendance (Saunders, 1997).

b - Etudes de discrimination des drogues

Objectif : permettre de mettre en évidence des similarités entre divers composés et par conséquent émettre des hypothèses quant à leur mécanisme d'action et leur pouvoir toxicomanogène.

Principe : les animaux sont entraînés à distinguer un état de drogue d'un état de non drogue avec une substance donnée avec laquelle, ils réagissent toujours par un même comportement. Le comportement présenté avec la solution saline est pris comme référence.

Une fois les animaux entraînés, on leur administre d'autres substances et on compare les comportements. Si les comportements sont similaires, il y a substitution et les drogues pourraient présenter une similitude dans le mécanisme d'action. Les doses administrées et le nombre d'animaux utilisés peuvent être des facteurs de variation entre les études (Nichols et Oberlender, 1990).

Ainsi :

- Dans certaines études, la MDMA se substitue à la d-amphétamine chez le rat, les pigeons et les singes entraînés à reconnaître la d-amphétamine par rapport à une solution saline. Ainsi, la MDMA aurait une action stimulante significative de type amphétaminique (Steele et al., 1994).

Mais dans d'autres études, la MDMA ne se substitue pas à l'amphétamine. Par contre, inversement, l'amphétamine se substitue à la MDMA (Nichols et Oberlender, 1990).

- La MDMA ne se substitue pas aux hallucinogènes comme le LSD ou le DOM mais se substituerait à la mescaline (Nichols et Oberlender, 1990; Steele et al., 1994).

- La cocaïne, la MDA, la MBDB se substituent à la MDMA (Nichols et Oberlender, 1990).

La MDMA aurait donc un potentiel à développer une dépendance psychique.

5.2.2 - Dépendance physique

Elle n'a pas été étudiée.

5.2.3 - Tolérance

Le comportement des animaux soumis à un traitement chronique de MDMA se normaliserait au bout d'un certain temps. L'administration chronique de doses graduellement augmentées chez le singe rhésus entraîne une tolérance à long terme aux effets aigus sur les fonctions cérébrales (tolérance comportementale) (Frederick et al., 1995).

5.2.4 - Conclusion

Les données expérimentales chez l'animal suggèrent donc que la MDMA aurait un potentiel de **tolérance** et de **dépendance psychique**.

5.3 - Evaluation clinique

5.3.1 - Dépendance psychique

A la phase initiale d'exaltation succède une sensation de vide cérébral quelques fois accompagné d'un sentiment de tristesse, d'un état de dépression, voire d'autres effets négatifs pouvant persister plusieurs jours. Cet état peut être la première manifestation du phénomène de dépendance psychique. En effet, le consommateur est incité à renouveler la prise pour se retrouver sous l'emprise euphorique de la drogue.

En fait, peu d'études sur la dépendance ont été réalisées à l'heure actuelle.

Dans l'étude de Liester, aucun sujet n'a ressenti le désir compulsif de recourir à nouveau à la MDMA, bien que 85 % en aurait volontiers repris (Liester et al., 1992).

Eisner rapporte que les sujets ayant bénéficié de séances de psychothérapie sous MDMA n'ont pas tous ressenti le désir de renouveler l'expérience (Eisner, 1989).

A Sydney, une étude statistique investiguée sur 100 consommateurs d'ecstasy a rapporté que 2% se considéraient dépendants (Saunders, 1997).

Dans la dernière étude de l'IREP, certains sujets déclarent se sentir psychologiquement dépendants du produit : ils éprouvent le besoin d'en prendre pour faire face aux situations quotidiennes et l'accession au plaisir leur paraît impossible sans le produit (Ingold et al., 1997).

L'ecstasy engendrerait donc une **dépendance psychique** chez certains individus.

5.3.2 - Dépendance physique

A priori, l'arrêt de la consommation d'ecstasy ne semble pas induire de symptômes de manque (Solowij et al., 1992; Inaba et Cohen, 1997). Cependant, on peut tout de même s'interroger par rapport aux perturbations psychiques voire physiques suivant quelques fois les effets de la drogue. En particulier, une dépression plus ou moins grave semble apparaître systématiquement après l'arrêt d'une consommation intensive (Ingold et al., 1997).

Une étude menée en Allemagne de l'Ouest chaque année sur 1000 personnes (1/3 toxicomanes, 1/3 dépendants aux médicaments, 1/3 dépendants aux médicaments et à l'alcool) rapporte que sur 565 usagers d'ecstasy répertoriés entre 1976 et 1996, 8,4 % serait dépendant physiquement de la MDMA. Cependant, ce résultat est à interpréter avec précaution car ces usagers sont déjà dépendants d'autres produits (Keup, 1997).

L'ecstasy pourrait donc engendrer une dépendance physique mais cette hypothèse reste à vérifier.

5.3.3 - Tolérance

Les témoignages rapportent souvent que la première expérience "sous ecstasy" est la meilleure. Puis, les consommateurs décrivent une diminution des effets positifs et une augmentation des effets indésirables au fur et à mesure de la répétition des prises ou de l'augmentation des doses. Les effets deviennent de plus en plus de type amphétaminique (amaigrissement, insomnie...) (Greer et Tolbert, 1986; Eisner, 1989; Peroutka, 1990; Green et al., 1995; Saunders, 1997).

Ainsi en moins d'une semaine d'usage quotidien, tous les effets positifs ont disparu et quelques jours de récupération sont nécessaires pour les retrouver en partie, quelques semaines pour éprouver à nouveau les sensations initiales (Solowij et al., 1992).

Cependant, certains témoignages anecdotiques suggèrent que chez certaines personnes, l'augmentation des doses de MDMA permet d'obtenir les mêmes effets psychoactifs renforcés (Steele et al., 1994). Par ailleurs, l'étude de Liester ne montre aucune modification des effets du MDMA pris à doses répétées à intervalle de plusieurs semaines (Liester et al., 1992).

En fait, une tolérance semblerait se développer rapidement, comme avec les amphétamines, mais **uniquement à doses répétées et fréquentes** (par exemple quotidiennement) (Inaba et Cohen, 1997; Schwartz et Miller, 1997). C'est une tolérance de type "**tachyphylaxie**" (épuisement rapide de l'effet positif par la répétition des doses, expliquant l'espacement des prises). Certains estiment que la fréquence maximale de prises n'engendrant pas de diminution des effets est de l'ordre d'une fois par semaine. D'autres l'évaluent à une fois par mois. Là encore, de nombreux facteurs comme la sensibilité individuelle interviennent, rendant difficile l'estimation d'une fréquence "seuil" au delà de laquelle il n'y aurait pas de tolérance.

Face à cette tolérance, la plupart des consommateurs mettent en place une stratégie de contrôle de leur consommation, en espaçant les prises du produit afin d'en obtenir un effet maximal (au lieu d'augmenter les doses) (Ingold et al., 1997).

Comme pour les autres amphétamines, la tolérance à la MDMA pourrait résulter de modifications de sensibilisation ou de nombre de récepteurs (tolérance pharmacodynamique), mais les études analytiques manquent pour écarter un autre mécanisme.

Une composante psychologique peut également intervenir puisque l'expérience répétée à grande fréquence devient trop familière et plus du tout impressionnante (Eisner, 1989).

5.3.4 - Conclusion

Le potentiel de pharmacodépendance de la MDMA est encore loin d'être clairement établi.

Toutefois, la MDMA apparaît être une **drogue toxicophilique** à part entière avec des **propriétés addictives** se manifestant essentiellement par une **dépendance psychique** (liée au plaisir et aux effets hédonistes qu'elle procure). L'attitude du consommateur face à la MDMA se rapprocherait donc de l'**accoutumance**, défini par l'OMS comme étant "un désir, mais non impérieux, de continuer à prendre une drogue pour retrouver la sensation de bien-être qu'elle procure - peu ou pas de tendance à augmenter les doses - une certaine dépendance psychique à l'égard des effets de la drogue, mais sans dépendance physique".

Par ailleurs, le fait que la MDMA affecte la transmission DA, en particulier dans le nucleus accumbens dont le rôle privilégié dans les propriétés addictives de la plupart des drogues toxicophiliques est établi, souligne le potentiel toxicomanogène de la MDMA (Pirou, 1996).

VI - TOXICITE CHEZ L'HOMME

VI - TOXICITE CHEZ L'HOMME

Dès le début de sa popularisation dans les années 1980, l'ecstasy a profité d'une réputation de "safe-drug" ou "drogue sans danger", lui garantissant ainsi un grand succès. Pourtant, dès 1987, les premiers décès et cas d'intoxication grave viennent ternir le tableau idyllique de la drogue (Dowling, 1990). Certains médias commencent à la condamner et à alerter l'opinion publique : "L'ecstasy ou danse de la mort", "alerte à la drogue qui tue", "L'ecstasy et l'agonie"... Dans la confusion, une polémique scientifique s'engage alors entre les condamnateurs présentant la drogue comme dangereuse et ses défenseurs (psychothérapeutes...) la gratifiant d'inoffensivité (Kokoreff et Mignon, 1994).

Actuellement, si les jeunes idéalisent encore trop souvent l'Ecstasy, la communauté scientifique commence à s'inquiéter devant l'augmentation des cas d'intoxications encore relativement rares (par rapport au nombre de consommateurs) mais souvent graves voire fatals et devant l'apparition d'une toxicité chronique.

Cependant, dans l'état actuel de nos connaissances, il est impossible d'évaluer la fréquence de survenue des pathologies liées à l'ecstasy.

Voici le recueil des principaux tableaux cliniques d'intoxications au MDMA.

1 - COMPLICATIONS SOMATIQUES

Dans la plupart des cas, les symptômes d'intoxication ne sont qu'une exacerbation des effets indésirables habituellement ressentis (Angel, 1994; Burnat et al., 1996, Demirkiran et al., 1996) (cf *tableau IX*) :

- tachycardie (quelques fois supérieure à 180 battements par minute) et hypertension artérielle (parfois suivie d'une hypotension).
- hypersudation, hyperthermie et signes de déshydratation (soif, sécheresse des muqueuses...).
- état d'agitation et apparition de convulsions.
- hypertonie musculaire avec un trismus.
- mydriase.

Puis, dans certains cas, ce tableau clinique peut évoluer de façon dramatique vers des complications parfois fatales.

1.1 - Complications cardio-vasculaires (Dowling, 1990; Burnat et al., 1992; Steele et al., 1994; Touzeau et al., 1996, Demirkiran et al., 1996)

Elles sembleraient constituer une des premières causes d'accidents toxiques graves.

Ont été rapportés :

- Des troubles du rythme : arythmie, asystolie, fibrillation ventriculaire.
- Des collapsus cardiovasculaires.

Des données anatomopathologiques post mortem ont montré des lésions cardiaques de type nécrotique et inflammatoire chez cinq sujets sur sept autopsiés, et des foyers de fibrose chez un sujet (Milroy et al., 1996).

1.2 - Le syndrome d'hyperthermie maligne et ses complications

(Henry et al., 1992; Angel, 1994; Green et al., 1995; Burnat et al., 1996; Demirkiran et al., 1996; Montgomery et Myerson, 1997)

1.2.1 - L'hyperthermie

L'hyperthermie est le risque toxique majeur induit par la prise d'ecstasy.

Dans les cas d'intoxications sévères, la température corporelle s'élève le plus souvent entre 40°C et 42°C et peut atteindre 43°C. De telles températures corporelles n'ont été décrites que dans le cadre de "dance parties" ou "rave", suggérant l'importance du contexte d'utilisation de la drogue sur l'exacerbation de la toxicité de la MDMA.

Cependant, la prise accidentelle d'un comprimé de MDMA chez un jeune enfant de 13 mois a provoqué une hyperthermie modérée de 38,5°C dans une situation de calme, indiquant que la MDMA est capable à elle seule d'induire une hyperthermie (Green et al., 1995; Burnat et al., 1996).

1.2.2 - Ses complications

- des convulsions avec apparition possible d'un état de mal convulsif et des troubles de la conscience avec risque de coma.

- une rhabdomyolyse : lyse des cellules musculaires striées, entraînant entratre une myoglobininurie et une élévation de la créatine kinase (CK) (Lehmann et al., 1995). Cette lyse intervient soit à la suite d'un traumatisme, par exemple dans le contexte des crises convulsives, soit à la suite d'une intoxication, déjà décrit pour les amphétamines (Manuila et al., 1992).

- une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec apparition d'hémorragies diffuses (principalement digestives et intracérébrales).

- une insuffisance rénale aigue de trois étiologies possibles (Fahal et al., 1992) :
- * liée aux effets toxiques directs de l'ecstasy (cas de néphrite intersticielle).
 - * liée à la CIVD (par nécroses tubulaires aiguës).
 - * liée à la rhabdomyolyse (par la myoglobininurie).

Dans les cas extrêmes, en l'absence de prise en charge immédiate, ces complications aboutissent au décès.

1.2.3 - Entre le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin aux neuroleptiques (Green et al., 1995; Demirkiran et al., 1996)

Le syndrome d'hyperthermie maligne induit par la MDMA pourrait à priori se rapprocher à la fois du syndrome sérotoninergique et du syndrome malin aux neuroleptiques (SMN) (caractérisé par des perturbations mentales, une hyperthermie, une rigidité, une élévation des CK...résultant d'une inhibition dopaminergique et d'une probable action sur le système sérotoninergique). D'ailleurs, l'un ou l'autre de ces syndromes est quelques fois diagnostiqué par erreur à la place des intoxications à la MDMA.

En fait, le syndrome d'intoxication à la MDMA se rapprocherait plus du syndrome sérotoninergique, pour plusieurs raisons :

- son action principale sur le système sérotoninergique (effet dopaminergique du MDMA moins prononcé).
- une apparition des symptômes dans les heures suivant l'administration (alors que le SMN apparait en général 3 à 9 jours après).
- ses faibles effets extrapyramidaux (rigidité faible...).

Le tableau suivant rapporte les similitudes entre les perturbations comportementales et physiologiques induites par l'administration de MDMA dans différentes espèces animales et chez l'homme et le syndrome comportemental sérotoninergique (Green et al., 1995) :

Tableau VIII :

comportement	administration de MDMA				syndrome comportemental sérotoninergique	
	rat	chien	singe	homme	homme	rat
piloérection	-	-	-		-	
sudations abondantes				-		
tremblements	-	-	-	-	-	
agitation	-	-	-	-	-	
salivation	-	-	-			+
ataxie	-	-	-		-	+
mouvement des membres	-	-	-	-	-	+
changement d'état mental	-	-	-	-	-	+
myoclonie	-	-	-	-	-	+
hyperthermie	-			-	-	+
diarrhée	-	-	-	-	-	+

(Un blanc ne signifie pas qu'un comportement n'a pas été observé mais simplement qu'il n'a pas été enregistré)

1.3 - Hépatotoxicité (Henry et al., 1992; Huarte-Maniesa et al., 1995; Khakoo et al., 1995; Dykhuizen et al., 1995; Milroy et al., 1996; Burnat et al., 1996)

A l'heure actuelle, de nombreux cas (au moins 7) d'hépatites aiguës ou subaiguës induites par des prises uniques ou répétées (le plus souvent) d'ecstasy ont été décrits dans la littérature médicale.

En général, les symptômes apparaissent 3 jours à 4 semaines après l'ingestion du produit et se caractérisent par une asthénie, un ictère, une hépatomégalie, des selles décolorées, des urines foncées, un prurit...

L'évolution semble favorable dans la plupart des cas, avec un temps de récupération variant de trois semaines à trois mois et sans traitement spécifique. Cependant, quelques cas sévères ont été rapportés avec transplantation rénale voire même décès suite à une insuffisance hépatique fulminante et une encéphalopathie hépatique.

Les lésions hépatiques induites par la MDMA ont été rapportées par une étude post mortem de Milroy menée sur sept sujets décédés par intoxication probable à la MDMA. Cette étude a révélé des nécroses hépatiques chez tous les sujets : nécroses centro-lobulaire, focale ou massive. Des congestions et dilatations sinusoidales, des inflammations au niveau portal et sinusoidal, des fibroses hépatiques ont été aussi rapportées.

On ignore encore le mécanisme d'action de cette hépatotoxicité : réaction idiosyncrasique à l'ecstasy ou toxicité liée à des contaminants présents dans les comprimés? Par ailleurs, l'hyperthermie ne semble pas systématiquement liée à l'apparition de lésions hépatiques, suggérant un mécanisme d'action indépendant.

Quoiqu'il en soit, l'ecstasy devrait être systématiquement envisagé comme agent étiologique devant l'apparition d'ictère inexpliqué chez de jeunes gens.

1.4 - Les accidents vasculaires cérébraux (Akka, 1994; Green et al., 1995; Burnat et al., 1996)

Plusieurs cas d'accidents vasculaires cérébraux, apparaissant plusieurs heures à plusieurs jours après la prise, et pouvant évoluer vers l'apoplexie, ont été décrits :

- des hémorragies cérébrales sans doute causées par les complications cardiovasculaires combinées à une coagulopathie, cette hypothèse étant corroborée par la forte dilatation vasculaire et l'hyperémie néocorticale induite par la MDMA chez le rat (Kelly et al., 1994).

- des infarctus cérébraux.

- un cas de thrombose des sinus veineux cérébraux.

L'ecstasy pourrait induire ces troubles soit en provoquant une poussée hypertensive, soit par une action toxique directe sur les vaisseaux.

1.5 - Des troubles hydroélectriques

Des cas d'**hyponatrémie** avec oedèmes cérébraux et comas hyponatrémiques ont été décrits (Matthai et al., 1996; Cook et al., 1996; Holden et al., 1996; Lapostolle et al., 1997; Nuvials et al., 1997).

Ces cas d'intoxication sont de plus en plus fréquents et **souvent à issue fatale**. Le mécanisme d'action n'est pas déterminé et en tout cas controversé car plusieurs facteurs pourraient intervenir.

Cette toxicité s'expliquerait par une hyponatrémie due à l'hypersudation et/ou à des vomissements, combinée à une consommation abusive d'eau (des cas d'ingestion de 14 litres d'eau) (l'eau étant conseillée pour éviter la déshydratation due à la MDMA).

Certains décrivent un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique directement lié à un effet de la MDMA. Mais d'autres estiment que les taux sériques anormalement élevés en hormone antidiurétique seraient dus à la déshydratation préalable.

1.6 - Autres complications décrites

Voici répertoriés d'autres cas de complications rapportés de façon sporadique :

◆ Trois cas de **Pneumomédiastin spontané** (Rezvani et al., 1996; Wickremasinghe et al., 1996) :

Il s'agit d'une infiltration gazeuse des tissus cellulaires médiathoraciques provoquée par la rupture d'alvéoles pulmonaires périvasculaires, l'air migrant alors le long des vaisseaux pulmonaires. Il survient indépendamment de tout traumatisme. La cause la plus fréquente est la crise d'asthme, mais d'autres facteurs déclenchants existent comme les vomissements, les exercices violents ou l'inhalation de certaines drogues (ex : cocaïne).

Les trois cas décrits sont survenus quelques heures après une prise d'ecstasy, mais son action pharmacologique directe n'est pas établie. En fait, le mécanisme par lequel l'ecstasy induit un pneumomédiastin semblerait multifactoriel : vomissement (agissant par augmentation de la pression intrathoracique), violent exercice physique (dans le cadre des raves...), effet direct de l'ecstasy ou de contaminants présents dans les comprimés ont été suggérés comme explication.

◆ Deux cas d'**anémie aplasique** (Marsh et al., 1994) : survenus dans un cas, 2 mois après l'ingestion d'ecstasy et dans l'autre, 1 semaine après la dernière prise (dans un contexte de consommation régulière depuis un an). Dans les deux cas, la résolution a été spontanée en 7 à 9 semaines. Le mécanisme de cette toxicité reste inconnu.

◆ Un cas de **rétenion urinaire** (Bryden et al., 1995) : survenu à la suite d'une prise massive de 15 comprimés d'ecstasy. Cette action urologique de l'ecstasy s'expliquerait par son effet potentiel agoniste α -adrénergique.

2 - COMPLICATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES

La sérotonine étant impliquée dans plusieurs syndromes neuropsychiatriques (dépression, anxiété, panique...), le développement de tels psychopathologies peut donc théoriquement être associé à l'abus de MDMA. Ainsi, de nombreux cas de troubles neuropsychiatriques ont été rapportés à la suite d'ingestion régulière de MDMA, ou dans certains cas, d'une dose usuelle unique (Mc Cann et Ricaurte, 1994, Cohen, 1995).

Mais, la morbidité psychiatrique liée à la MDMA est en réalité encore peu connue pour plusieurs raisons :

- nous avons un manque de recul puisque les premières observations sont apparues dans les années 90.
- il est souvent très difficile de différencier les troubles psychiatriques liés à une drogue et ceux présents ou latents avant sa prise.
- souvent, les sujets concernés consomment ou ont consommé d'autres drogues (alcool, LSD,...) pouvant elles-même être à l'origine de troubles psychiatriques (Mc Guire et al., 1994; Burnat et al., 1996).

Les troubles neuropsychiatriques peuvent se manifester de façon aiguë (dans les 24 heures suivant l'ingestion), subaiguë (24 heures à un mois après), persister de façon chronique plus d'un mois après l'ingestion ou encore survenir de façon tardive. Voici les principaux types de troubles associés à l'usage d'ecstasy rapportés dans la littérature (Steele et al., 1994; Green et al., 1995) :

2.1 - Troubles aigus

- **Attaque de panique** (ou crise d'angoisse aiguë) : Elle se caractérise généralement par des manifestations physiques (palpitations, sueurs, vertiges, nausées...) et psychiques : un malaise intense avec une sensation de danger imminent, une peur de mourir ou de devenir fou, des modifications de perceptions sensorielles, avec quelques fois des expériences de dépersonnalisation (impression de ne plus être soi-même, qu'il s'agisse du corps et/ou de la conscience du moi psychique) ou de déréalisation (impression morbide d'irréalité à l'égard du monde ambiant). En général, la crise d'angoisse apparaît entre 40 et 90 mn après la prise de MDMA et cède spontanément lors de la réassurance par l'entourage, mais elle peut évoluer vers un état d'anxiété permanent ou un trouble panique persistant plusieurs mois (Peroutka, 1990; Pallanti et Mazzi, 1992; Mc Guire et al., 1994; Tribolet et al., 1996).
- **Diverses psychoses aiguës** : elles sont le plus souvent de type confusionnel (paranoïde). Elles se caractérisent diversement par des troubles du comportement (agressif, soupçonneux...), de la perception et de la compréhension de la réalité (illusions, hallucinations...), des épisodes de dysphories (état de malaise et d'agitation anxieuse), des expériences de dépersonnalisation et de déréalisation (Creighton et al., 1991, Green et al., 1995).
- **Des désordres non psychotiques de type** : paranoïa, confusion, hallucinations, dépersonnalisation...(Dowling, 1990, Henry, 1992, Cohen, 1995) (cf *tableau IV*, page 44).
- Insomnie, anxiété prononcée...

2.2 - Troubles subaigus (Peroutka, 1990, Green et al., 1995, Cohen, 1995)

- **Dépression** : un syndrome dépressif est fréquemment observé dans les jours (cf *tableaux III et IV*, page 44) suivant la prise de MDMA et régresse généralement spontanément en quelques jours, mais quelques fois, une dépression s'installe.
- Insomnie, anxiété prononcée...

2.3 - Troubles résiduels (qui peuvent persister de façon chronique des mois voire des années) ou de survenue tardive :

- **Trouble panique** : se définit par une répétition des attaques de panique avec une certaine fréquence (même après arrêt du produit). Il peut évoluer vers une agoraphobie (phobie liée à l'espace) avec évitement de certaines situations par peur d'y faire une attaque de panique (Peroutka, 1990; Pallanti et Mazzi, 1992).
- **Psychoses chroniques de type paranoïde** (moins fréquentes mais plus graves que la forme aiguë) (Creighton et al., 1991, Winstock, 1991, Schifano, 1991, Mc Guire et al., 1994).
- **Episodes de flashback** : ils sont définis par la récurrence transitoire et spontanée des effets d'une drogue. Le sujet concerné a la vague impression d'être encore sous l'effet de l'ecstasy. Les hallucinations sont particulièrement angoissantes (Creighton et al., 1991, Cohen, 1995).
- **Troubles dépressifs majeurs** : avec quelques fois idées suicidaires (Henry, 1992; Steele et al., 1994).
- **Troubles de la mémoire** (Krystal et al, 1992).

En ce qui concerne particulièrement les psychoses, il est difficile de déterminer si l'ecstasy constitue la véritable étiologie. D'ailleurs, Mc Guire (1994) ne trouve aucune différence clinique entre les psychotiques utilisateurs de MDMA et les psychotiques n'ayant pas consommé de drogues.

Pour les troubles dépressifs, il est toujours difficile de savoir s'ils sont secondaires à l'abus d'une drogue ou si l'abus de drogue représente un trait de la pathologie dépressive.

Dans tous les cas, si nous ne pouvons pas établir clairement de lien causal entre le produit et ces troubles psychiatriques, l'ecstasy constituerait cependant un facteur déclenchant chez des sujets prédisposés ou plus vulnérables (antécédents familiaux, troubles antérieurs, instabilité psychique, stress, drogués...).

En outre, il serait abusif de généraliser des cas qui sont finalement encore relativement peu nombreux.

3 - TRAITEMENT

3.1 - Traitement spécifique

Il n'existe pas à présent d'antidote spécifique pour les patients ayant une intoxication aiguë à l'ecstasy (Burnat et al., 1996).

Cependant, comme la plupart des symptômes toxiques de la MDMA sont dus à une surcharge en sérotonine, il a été proposé d'utiliser des antagonistes sérotoninergiques comme le méthysergide (Désernil®) et la cyproheptadine (Périactine®). Les premières études montrent des résultats positifs (Bastigkeit, 1997).

3.2 - Traitement symptomatique (Bastigkeit, 1997; Lapostolle et al., 1997)

Le tableau d'intoxication étant très variable et souvent multifactoriel, il est impossible d'établir une thérapeutique standardisée. La thérapeutique consiste dans les manoeuvres de réanimation de base et est orientée par les symptômes. Une attention particulière est portée à la fonction cardiaque et à la température corporelle. Les vomissements provoqués ne sont pas indiqués du fait de l'action dépressive sur le système nerveux central et le système vasculaire. Le lavage gastrique peut être utile s'il est réalisable précocement.

♦ **Hyperthermie** : elle doit être rapidement combattue dans un service de soins intensifs pour éviter toute complication.

- dès le début de l'hyperthermie : réhydratation et refroidissement grâce à des solutés rafraîchis en perfusion intraveineuse mais aussi per os, et par irrigations intrapéritonéale, rectale et vésicale. La réhydratation et la correction des troubles hydroélectriques sont fondamentales. Des applications de poches froides, de glace ou un bain froid sont souvent indiqués pour lutter contre l'hyperthermie.

- en cas d'hyperthermie rebelle, il est nécessaire d'utiliser le dantrolène (Dantrium®).

♦ **Hypertension** : le nitroprussiate de sodium (Nipride®) en IV s'est montré très efficace. Les alpha-bloquants comme l'Hydergine® et les bêta-bloquants de demi-vie courte sont parfois utilisés mais leur intérêt reste incertain.

♦ **Arythmies** :

- supraventriculaires : sont traitées par le propranolol (Avlocardyl®) ou le vérapamil (Isoptine®).

- ventriculaires : la lidocaïne (Xylocaïne®) est en général utilisée.

♦ **Agitation, anxiété, crise d'angoisse** : traitée par une benzodiazépine à courte durée d'action comme le lorazépam (Témesta®) ou par le diazépam (Valium®) en IV ou IM. L'agitation ne peut pas être traitée par les neuroleptiques car la réduction de la fonction dopaminergique pourrait exacerber l'hyperthermie (Pallanti et Mazzi, 1992; Green et al., 1995; Schwartz et Miller, 1997).

♦ **Convulsions** : traitées par le diazépam (Valium).

♦ **Prévention du risque d'insuffisance rénale aigue** liée à la myoglobinurie (rhabdomyolyse) : elle est difficile car d'une part, l'alcalinisation des urines (en général recommandée en cas de rhabdomyolyse) si elle favorise l'élimination de la myoglobinurie, diminue la clearance de la MDMA et d'autre part, l'acidification urinaire (préconisée dans les intoxications amphétaminiques) peut favoriser des dépôts de myoglobine et donc induire des lésions rénales.

4 - LA MORTALITE

4.1 - Directement liée aux effets toxiques de la MDMA

Troubles du rythme cardiaque, hyperthermie maligne, état de mal convulsif sont les principales causes pouvant conduire au décès (Henry et al., 1992; Demirkiran et al, 1996; Lapostolle et al., 1997) (cf *tableaux IX à XI*).

Milroy a remarqué dans son étude que les modifications pathologiques présentes dans les décès observés sont identiques à celles décrites lors de décès survenant à la suite d'un coup de chaleur. Les complications de l'hyperthermie seraient donc responsables de la plupart des décès liés à l'ecstasy (Milroy et al., 1996) (cf *tableau XI*).

4.2 - Indirectement liée à la MDMA

Les perturbations de concentration, du jugement et de la coordination induites par la MDMA engendrent des conduites à risque : des accidents sur la voie publique, des accidents de voiture, une électrocution (un sujet ayant empoigné une ligne à haute tension...), une défenestration ont été rapportés (Dowling, 1990; Henry et al., 1992; Burnat et al., 1996; Lapostolle et al., 1997, Koupernik, 1997).

4.3 - Données statistiques

4.3.1 - Aux Etats-Unis

Entre 1977 et 1985, la "Drug Abuse Warning Network" (DAWN) n'a rapporté que huit admissions aux urgences dues à la prise de MDMA, ce qui est très faible comparé à la prévalence d'utilisation de MDMA, estimée à 10000 doses en 1976, et à 30000 doses par mois (peut-être plus) en 1985. En réalité, la DAWN ne fait pas de dosage biologique, ce qui explique la sous-estimation.

Entre 1987 et 1992, au moins cinq décès attribués à l'usage du MDMA sont rapportés.

Actuellement, on estime que la MDMA a été impliquée dans **au moins 58 décès** aux Etats-Unis (Dowling, 1990; Schwartz et Miller, 1997).

4.3.2 - En Grande-Bretagne

Entre 1980 et 1994, le nombre de décès attribués aux MDMA / MDA est estimé à 39, avec un pic à 19 attribué à l'ecstasy en 1994. En cette année critique, les statistiques officielles estiment la mortalité due à l'usage d'ecstasy à 6 pour 100000 consommateurs. Depuis 1988, la moyenne officielle était estimée à 5 à 6 morts par an.

Les rapports médiatiques rapportent de leur côté, **75 décès** liés à l'ecstasy, entre 1988 et 1996, avec une moyenne de près de 8 décès par an (de 0 à 20 décès suivant l'année) et un pic entre 1992 et 1994. Le taux de mortalité a été estimé à 2 à 5 décès pour 100000 usagers.

En fait, comparée à d'autres drogues populaires, l'ecstasy a un taux de mortalité relativement bas. En effet, en 1996, l'"Institute for the study of Drug Dependence" (ISDD) a rapporté les taux de mortalité annuels suivants (estimés sur des données de 1994) : 1,5% à 3% pour les consommateurs d'opiacés, 0,9% pour les fumeurs de tabac, 0,5% pour les alcooliques et 0,0002% pour les utilisateurs d'ecstasy. Ces données basées sur des sources et procédures d'estimation différentes sont à relativiser; cependant, elles permettent au ISDD de conclure que les décès associés à l'ecstasy restent rares (Saunders, 1997).

A souligner que toutes ces données sont certainement largement sous estimées. En effet, non seulement beaucoup de cas n'ont pas été enregistrés pendant longtemps par ignorance ou méconnaissance des complications liés à l'ecstasy, mais encore aujourd'hui, la MDMA n'est pas systématiquement dosée.

Par ailleurs, attribuer à une drogue la responsabilité d'un décès ou d'une intoxication n'est pas toujours évident dans la mesure où de nombreux facteurs peuvent intervenir.

4.3.3 - En France

Il n'existe pas de données officielles concernant la mortalité liée à la MDMA.

Dernièrement, le Dr Delile (C.E.I.D.) estimait qu'en 1997, au moins trois décès ont été liés à l'usage d'ecstasy.

Tableau IX : Toxicité de la MDMA : revue de cas rapportés (Demirkiran et al., 1996)

Patient no.	Age/sex	Dose	Latency	Clinical findings	Lab. findings	Outcome	Ref
1	22/M	?	<6 h	? (found dead)	MDMA ⁺ in blood	Death	5
3	32/M	?	?	? (found dead) asthma attack?	1.1 mg/L MDMA, alcohol (-), theophylline (-)	Death	
4	18/F	150 mg	<2 h	Ventricular fibrillation	1 mg/L MDMA, 40 mg/dl ethanol	Death	6
1	32/F	100 mg	<2 h	Agitation, BP 90/50, hallucination, mydriasis, DTR ↑, vertical nystagmus, hyperventilation, tachycardia, DIC, T: 41.6°C	MDMA ⁺ in blood and urine, CK 756, ALT 214, AST 1,820, LDH 1,320, ALP 145	Recovered	
1	35/M	?	?	Convulsions, ventricular fibrillation	MDMA ⁺ in blood and urine	Death	7
1	16/F	1 tb (Regular user) (2nd time)	?	Convulsions, hallucinations, mydriasis, T: 40°C, BP: 80/50, tachycardia, DIC	0.424 mg/L MDMA, muscle biopsy: non-specific changes	Death	8
1	18/M	3 tb	?	Convulsion, T: 42°C, hypotensive, tachycardia, DIC, oliguria	1.26 mg/L MDMA in blood, CK: 9,000	Death	9
1	23/M	3 tb	<6 h	Convulsion, T: 40°C, BP: 120/60, tachycardia, ARF, mydriasis, DIC	0.2 mg/L MDMA, MDMA ⁺ in urine, ALT 289, AST 2,659, LD, 3,510, CK 5,849	Recovered	10
1	18/M	3 tb	?	Fixed dilated, T: 41.8°C, tachycardia, BP: 70/60, arrhythmia	0.36 mg/L MDMA	Death	11
2	17/M	2 tb	<3 h	Convulsion, comatose, hypertonic, tachycardia, hypertension, T: 41°C, DIC	MDMA ⁺ in blood	Death	
3	18/M	5 tb	<4 h	Comatose, rigid, gastric hemorrhage, T: 42.1°C	MDMA ⁺ in blood and urine	Death	
5	21/F	?	?	Convulsions, T: 41°C, tachycardia, DIC, BP: 170/100, ARF	0.11 mg/L MDMA, rhabdomyolysis	Death	
6	20/M	?	?	Convulsions, T: 40°C, hypertonic, DIC, tachycardia, ARF, BP: 81/40	1.16 mg/L MDMA, 0.06 mg/L MDA, 0.10 mg/L amph, rhabdomyolysis	Death	
2	1/M	1 tb	<30 min	Agitation, T: 38.5°C, convulsion, BP: 180/70, mydriasis	0.7 mg/L MDMA	Recovered	11
3	19/F	2 tb	<2 h	Vomiting, diarrhea, comatose, T: 39.7°C, tachycardia	0.97 mg/L MDMA, 0.05 mg/L MDA, thrombocytopenia, AST ↑	Recovered	
4	20/M	3 tb	?	Agitated, sweating, tachycardia, T: 40°C, BP: 210/70, DIC	0.24 mg/L MDMA, MDMA ⁺ in urine, 0.02 mg/L MDA, abnormal liver function tests, rhabdomyolysis	Recovered	
5	25/F	2.5 tb	<5 h	Severe headache, subarachnoid hemorrhage	0.21 mg/L MDMA	Recovered	11
1	19/M	?	?	Confusion, mydriasis, tachycardia, T: 43.3°C, rigidity, DIC	MDMA in blood and urine, myoglobinuria, CK 44,500	Death	12
2	19/M	?	?	Comatose, T: 41°C, tachycardia, rigidity, DIC	CK 29,700	Partial recovery	
3	19/M	3 tb (Regular user)	?	T: 41°C, tachycardia, rigidity, mild DIC	CK 3,950	Recovered	
1	21/F	?	?	FP hematoma	0.07 mg/L amph	Partial recovery	13
1	23/M	4 tb	?	Agitation, mydriasis, tachycardia, T: 42°C, rigidity, BP: 167/?, DIC	CK 7,540	Recovered	14
1	24/F	1 tb	<6 h	Convulsion, sweating, mydriasis, T: 38°C, tachycardia, IADHS	0.05 mg/L MDMA, 0.006 mg/L amph, CK 45,000	Recovered	15
1	20/M	?	?	Convulsion, sweating, rigidity, mydriasis, tachycardia, T: 42°C, BP: 140/60	?	Recovered	16
1	20/M	18 tb	<40 min	Convulsions, T: 38.6°C, vomiting, trismus, rigidity	4.05 mg/L MDMA, 1.2 g/L ethanol	Recovered	17
This case	19/F	1 tb	<15 min	Confusion, agitation, convulsion, diarrhea, mydriasis, tachycardia, DTR ↑, T: 38.5°C	MDMA ⁺ in blood and urine, MDA and amph in urine, CK 71,760, LD 1,273, ALT 413, AST 819, GGT 86	Recovered	

Amph, amphetamine; ARF, acute renal failure; BP, blood pressure; DIC, disseminated intravascular coagulation; FP, frontoparietal; T, temperature; tb, tablet; CK, creatine kinase; ALK, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; ALT, alanine aminotransferase; IADHS, inappropriate antidiuretic hormone syndrome.

Cas fatals de toxicité à la MDMA

Tableau X (Henry et al., 1992)

Case	Age and sex	Circumstances and amount	Clinical course	Analytical amounts (mg/l plasma)	Outcome
1	18 M	3 tablets ingested in club; collapsed, left unconscious on floor for 60 min then transferred to hospital	Cyanosed; fixed dilated pupils; temp 41.8°C; pulse 160 bpm; BP 70/60; arrhythmias and asystole	MDMA 0.36	Died 2.5 h after admission
2	17 M	2 tablets taken at party; found unconscious outside	Comatose, hypertonic, seizures; temp 41°C; tachycardia, hypertension; DIC	MDMA detected	Died 14 h after ingestion (11 h after admission)
3	18 M	5 tablets taken at party, became rigid and shaking; ejected, found collapsed	Temp 42.1°C within 4.5 h of ingestion; normotensive on admission; gastrointestinal haemorrhage	MDMA detected in blood and urine	Died 15.5 h after ingestion (11 h after admission)
4	16 F	1 tablet taken at club; seizure	Hallucinating; temp 40°C; pulse 190 bpm; BP 80/50; DIC; metabolic acidosis	MDMA 0.424	Died 36 h after admission
5	21 F	Took tablets at party; hyperactivity, progressing to convulsions	Repeated seizures; temp 41°C; pulse 170 bpm; BP 170/100; DIC; rhabdomyolysis, ARF	MDMA 0.11	Liver transplant after 4 days; death from graft rejection after 18 days
6	20 M	Found collapsed in street after party; haemophiliac	Seizures; increased muscle tone; temp 40°C; pulse 125 bpm; BP 81/40; DIC; rhabdomyolysis, ARF	MDMA 1.16; MDA 0.06; Amph 0.10	Died 60 h after admission
7	18 M	Took 3 tablets at pop concert; collapsed	Seizures; sweating; temp 43°C; pulse 180 bpm, hypotension, DIC, rhabdomyolysis, ARF	MDMA 1.26	Died 6.5 h after admission

Tableau XI (Milroy et al., 1996)

Clinical features, toxicology and postmortem findings

Case no.	Age (years)	Clinical data	Toxicology (blood concentrations)	Pathology
1	21	Collapsed at rave. Agitation, unconscious, 44°C, cardiac arrest	MDMA (4.2 mg/l) Amphetamine (1.4 mg/l)	Heart—contraction band necrosis Liver—focal necrosis Brain—focal haemorrhage, neuronal degeneration
2	20	Collapsed at disco. Thirst, convulsions, 36°C, 1BP, low Na ⁺ , unconscious. Water intoxication	MDMA (0.04 mg/l)	Heart—widespread foci of necrosis Liver—foci of necrosis Brain—gross oedema, focal haemorrhage. Pituitary necrosis
3	24	Collapsed and died at disco. ? Temperature	MDEA (0.187 mg/l) Amphetamine (0.453 mg/l)	Heart—focal necrosis Liver—focal necrosis
4	21	Found dead in bed after party. No symptoms	MDMA (2.1 mg/l) MDEA (3.5 mg/l) MDA (8.5 mg/l) Amphetamine (0.256 mg/l)	Heart—normal Liver—focal necrosis Brain—focal haemorrhage Inhalation of vomit
5	20	Found unconscious in bed. Rigidity, 39.5°C, 1LFTs, cerebral hypoxia. Survived four days	MDMA (0.09 mg/l) MDA (0.13 mg/l)	Heart—widespread foci of necrosis Liver—extensive necrosis Brain—hypoxic changes, DIC Lung—pulmonary infarcts
6	25	Sudden collapse in street. Previously well, witnessed collapse. Brought in dead	MDMA (trace in urine) MDA (trace in urine)	Heart—widespread foci of necrosis Liver—focal necrosis
7	23	Progressive jaundice and liver failure. All investigations negative. Admitted heavy ecstasy use, even after onset of jaundice	Admitted regular ecstasy use	Heart—normal Liver—massive hepatic necrosis Brain—normal

LFTs = liver function tests.

5 - FACTEURS INFLUENCANT LA TOXICITE

5.1 - La quantité de produit ingérée

Les doses habituellement utilisées varient de 50 à 200 mg per os (ce qui correspond à des doses de 0.98 à 2.6 mg/kg) et entraînent couramment des effets secondaires mineurs. Puis généralement, plus les doses augmentent, plus les effets secondaires se font ressentir (Dowling, 1990; Mc Namara et al., 1995; Burnat et al., 1996).

5.1.1 - Relation dose / toxicité ?

Bien qu'il soit difficile d'extrapoler les résultats de toxicologie de l'animal à l'homme du fait de la variabilité inter-espèce, on peut cependant noter que la dose orale efficace chez l'homme d'environ 1,5 mg / kg, correspond à moins d'un dixième des DL 50 en i.v. rapportées chez l'animal (ex. : 22 mg/kg iv chez le singe; 325 mg/kg per os chez le rat), suggérant une certaine marge de sécurité chez l'être humain (Dowling, 1990). Par contre, des doses élevées de type 700 mg (environ 10 mg/kg) seraient potentiellement toxiques pour l'homme (Mc Namara et al., 1995).

Les études menées chez l'homme se sont heurtées à une grande variabilité inter-individuelle et multifactorielle (polyintoxication...) :

D'après son étude, Dowling estime qu'un taux plasmatique excédant 1 mg/l est potentiellement mortel. Sachant que le pic plasmatique de MDMA, 2 heures après l'ingestion de 50 mg, est de 0,106 mg / l (chez un homme de 74kg), un taux plasmatique de 1 mg / l correspond à une dose ingérée très forte. Cependant, il suggère de prendre en compte l'intervention de la susceptibilité individuelle dans la toxicité du MDMA, en observant des cas de décès résultant d'une réaction idiosyncrasique à faibles doses (Dowling, 1990).

Dans son étude post-mortem, Milroy rapporte des taux plasmatiques de MDMA variant de l'état de traces à 4,2 mg / l (Milroy et al., 1996) (cf **tableau XI**). D'autres études rapportent des taux plasmatiques très variables, soulignant la nécessité de prendre en compte d'autres facteurs de risque que la dose (cf **tableaux IX à XI**).

En fait, des intoxications sévères voire des décès sont survenus à la suite d'une prise unique d'ecstasy (avec un taux sanguin inférieur à 0,2 mg/l) alors que des overdoses massives, jusqu'à près de 40 comprimés d'ecstasy (avec un taux plasmatique supérieur à 7 mg/l) n'ont entraîné que des intoxications modérées (Henry et al., 1992; Roberts, 1994; Lapostolle et al., 1997).

⇒ L'apparition d'une intoxication aigue au MDMA **n'est donc pas systématiquement liée à un surdosage** et il est donc difficile de corréler la toxicité à la dose absorbée et au taux plasmatique mesuré et de déterminer une dose létale chez l'homme.

5.1.2 - Relation fréquence des prises / toxicité ?

A côté du problème de tolérance pharmacologique correspondant à un épuisement de l'effet avec des prises continues ou répétées, il semble aussi exister un phénomène d'hypersensibilité de dénervation ou "up-regulation".

En effet, chez le rat, une sensibilisation survient après l'administration répétée de faibles doses de MDMA, avec des comportements associés à une augmentation de la durée et de l'intensité du syndrome sérotoninergique alors que l'activité locomotrice est uniquement accrue en intensité (Dafters, 1995; Green et al., 1995).

Ainsi, on peut se poser la question d'un mécanisme similaire chez l'homme.

En effet, chez l'homme, il a été observé que la répétition des prises entraînait des effets secondaires de plus en plus importants et sévères (amaigrissement, problèmes dentaires, problèmes digestifs, insomnie, anxiété, amnésie ...).

Par ailleurs, des effets toxiques peuvent apparaître brutalement chez un sujet ayant déjà consommé de l'ecstasy à plusieurs reprises sans subir d'effets secondaires. Une première expérience positive avec l'ecstasy ne garantit donc pas la sécurité lors d'une prise suivante. Au contraire, la fréquence des accidents toxiques pourrait être liée à des prises répétées de MDMA. En particulier, cette hypothèse semble vérifier dans les cas d'apparition d'hépatotoxicité mais aussi dans les cas de troubles psychiatriques (Henry et al., 1992; Green et al., 1995; Touzeau et al., 1996, Ingold et al., 1997).

Une **sensibilisation** surviendrait donc à la suite d'une consommation continue ou répétée de MDMA chez l'homme.

⇒ Si un **surdosage** ou une **consommation chronique** de MDMA favorisent l'**apparition d'effets toxiques**, d'autres **facteurs de risque** semblent influencer et expliqueraient le caractère souvent **imprévisible** de la survenue des complications.

5.2 - La susceptibilité individuelle

Les complications liées à la MDMA semblent souvent résulter d'une réaction idiosyncrasique, soulignant l'importance de la susceptibilité individuelle comme facteur de risque. Certaines personnes sont sensibles à faibles doses, d'autres résistantes même à très fortes doses. La variabilité inter-individuelle face aux effets de la MDMA serait due aux variations métaboliques et à des prédispositions pathologiques.

5.2.1 - Métabolisme

Les métabolites de la MDMA sont suspectés de jouer un rôle dans la toxicité (d'ailleurs les effets toxiques de la MDA sont connus). Par ailleurs, les "faibles métaboliseurs" (c'est à dire déficients en débrisoquine hydroxylase; à savoir 5 à 9 % de la race caucasienne) seraient plus exposés aux effets toxiques sévères de la MDMA. En effet, les faibles

métabolisateurs auraient une réponse hyperthermique exagérée (la MDMA peu métabolisée est retrouvée à un fort taux plasmatique). (Colado et al., 1995; Green et al., 1995; Milroy et al., 1996).

5.2.2 - Pathologies sous-jacentes et prédispositions

Les usagers porteurs de pathologies somatiques telles que asthme, épilepsie, hypertension artérielle, pathologies cardiaques et hépatiques, diabète...ou de malformations artérioveineuses (pouvant favoriser les hémorragies cérébrales), sont particulièrement exposés aux effets somatiques toxiques de la MDMA (Dowling, 1990; Cammas, 1996; Selmi, 1995).

En ce qui concerne l'apparition de complications psychiatriques, des antécédents personnels ou familiaux, une vulnérabilité stable ou temporaire (état de stress) sont des facteurs favorisants.

5.3 - La nature du produit

Fabriqués dans des laboratoires clandestins mafieux où le rendement financier prime sur la nature des produits fournis, les comprimés d'ecstasy arrivent majoritairement sur le marché sous des formes impures et/ou coupées. La déclaration suivante sur un panneau de scène "Lorsque quelqu'un réussit à se procurer un comprimé de pure MDMA, il ne doit pas l'avaler mais le faire encadrer" décrit, de manière pertinente, un large problème.

◆ Le *coupage* peut se faire avec des analogues chimiques (MDA, MDEA, amphétamine...), de la kétamine (hallucinogène), de l'éphédrine, de la caféine..., tous susceptibles de potentialiser les effets toxiques de la MDMA. Certains comprimés vendus sous le nom d'ecstasy ne contiennent même que ces substances sans la moindre trace de MDMA (cf chapitre "le marché des ecstasy") (Wolff et al., 1995; Saunders, 1997; Bastigkeit, 1997).

◆ Les *impuretés chimiques de synthèse* (issues d'une mauvaise synthèse chimique) peuvent aussi potentialiser les effets toxiques de la MDMA ou même être entièrement responsables de certains effets.

◆ La nature et la qualité des *excipients* peuvent également être mises en cause.

◆ Enfin, des comprimés vendus pour de la MDMA contiennent des produits complètement différents comme du paracétamol, de la nivaquine, du chlorate de potassium... (Wolff et al., 1995; Milroy et al., 1996; Saunders, 1997; Bastigkeit, 1997).

5.4 - L'association à d'autres produits (Eisner, 1989; Saunders, 1997)

◆ Les consommateurs associent couramment la MDMA à d'autres drogues afin d'intensifier, de modifier, de prolonger leur "expérience" ou encore d'atténuer la descente (cf chapitre sur les habitudes de consommation). Mais ces associations potentialisent souvent la

toxicité de la MDMA et peuvent même s'avérer fatales. Les principales drogues associées incriminées sont :

- **L'alcool** : aggrave la déshydratation et potentialise les effets hépatotoxiques, augmentant ainsi les risques d'intoxications aiguës avec hyperthermie maligne.

- **Les amphétamines** avec en particulier la méthamphétamine (ou "speed") : augmentent les risques toxiques en favorisant l'hyperthermie, l'hypertension et les perturbations psychiques. C'est, par exemple, un facteur de risque dans l'apparition d'hémorragies et d'infarctus cérébraux. En plus du phénomène de potentialisation, l'association aux amphétamines est susceptible de donner lieu à une sensibilisation croisée (Green et al., 1995).

- **La cocaïne** : potentialise les effets toxiques de la MDMA de la même façon que les amphétamines.

- Le LSD, le 2-CB, la kétamine mais aussi le cannabis (couramment associé) sont également susceptibles de potentialiser la toxicité de la MDMA.

- ♦ L'association à des **médicaments** peut aussi être potentiellement toxique. En particulier, les IMAO (qui potentialisent l'action inhibitrice des MAO et l'augmentation des taux cérébraux de sérotonine et de dopamine), peuvent entraîner une crise hypertensive. Les médicaments contenant des vasoconstricteurs comme par exemple la pseudoéphédrine (Actifed, Sudafed...) potentialise aussi l'hypertension (Smilkstein et al., 1986; Dowling, 1990; Cammas, 1996; Saunders, 1997).

- ♦ Le consommateur d'ecstasy étant souvent un polytoxicomane, il en résulte donc souvent une grande incertitude quant au(x) produit(s) incriminé(s) dans les accidents toxiques (Lapostolle et al., 1997).

5.5 - Le contexte d'utilisation (le "set et setting")

L'ecstasy est essentiellement consommé dans les "rave parties" où associé à la musique techno, il permettra aux utilisateurs de danser toute la nuit. Mais dans des conditions de confinement, de température ambiante élevée et de musiques assourdissantes, l'hyperactivité (danse pendant plusieurs heures sans repos), souvent associée à une prise insuffisante de liquides, va favoriser l'apparition de l'hyperthermie et de complications cardiaques.

L'effort physique intense en milieu confiné reproduit ainsi les conditions expérimentales "d'agrégation" chez l'animal, participant à la toxicité de l'ecstasy.

En plus, du fait de la diminution des sensations, la soif, la douleur et l'épuisement ne seront pas reconnus et le consommateur continuera de danser jusqu'à l'épuisement. Chez des personnes en mauvais état de santé ou en cas de surdosage, un arrêt cardiaque ou une apoplexie peuvent ainsi survenir (Bastigkeit, 1997; Lapostolle et al., 1997).

Le contexte d'utilisation de l'ecstasy est un **élément essentiel dans l'apparition d'intoxications graves** puisque dans la plupart des cas observés, les victimes participaient à des soirées "rave" (Henry et al., 1992; Angel, 1994).

Par ailleurs, un sujet en situation de stress ou présentant une appréhension avant sa "première expérience sous ecstasy" présentera une hypersensibilité et une vulnérabilité subjective temporaire pouvant engendrer une exacerbation des effets secondaires de la MDMA voire des complications comme des troubles paniques (Pallanti et Mazzi, 1992). Cette constatation est corroborée par une étude chez les rats (Wright, 1991) qui suggère une hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques 5-HT1A et 5-HT2A induite par des situations de stress.

6 - CONCLUSION

La MDMA peut donc induire de nombreuses complications somatiques et neuropsychiatriques. Même si celles-ci demeurent rares, elles peuvent être sévères et doivent donc être connues et reconnues.

La dangerosité de la MDMA réside aussi dans son caractère imprévisible : non seulement, des effets toxiques peuvent apparaître brutalement chez un sujet ayant déjà utilisé le produit à de multiples reprises sans en subir les effets secondaires; mais en plus, la sévérité de ces complications n'est liée ni à la dose absorbée, ni au taux plasmatique de MDMA mesuré et dépendrait de nombreux facteurs de risque (susceptibilité individuelle, association à d'autres produits, contextes de prise...). Ces facteurs de risque sont d'ailleurs bien connus des vendeurs d'ecstasy et des organisateurs de raves qui n'hésitent pas à prodiguer quelques conseils de prévention aux consommateurs (cf chapitre de politique et prévention).

Par ailleurs, il faut souligner que même si la MDMA est issue de la recherche médicale, les études de tératogénicité, de cancérogénèse, de mutagénèse... nécessaires au développement de tout médicament n'ont jamais été réalisées.

Aussi, de nombreuses incertitudes concernant les effets du produit, notamment à long terme persistent. En particulier, la neurotoxicité observée chez l'animal suscite les plus vives inquiétudes quant à un effet similaire chez l'homme.

VII - NEUROTOXICITE

VII - NEUROTOXICITE

Le potentiel neurotoxique de l'ecstasy a été et est encore souvent au cœur des polémiques liées à ce produit. En effet, si la neurotoxicité a été clairement établie chez l'animal, elle reste à prouver chez l'homme.

1 - MISE EN EVIDENCE DES EFFETS NEUROTOXIQUES

1.1 - Chez l'animal

Ce sont les effets neurotoxiques de la méthamphétamine qui ont été les premiers décrits : l'administration de doses importantes altère à long terme les neurones sérotoninergiques et dopaminergiques. Puis, en 1985, Ricaurte et ses collègues rapportent pour la première fois que l'administration de MDA endommage les terminaisons neuronales sérotoninergiques dans le cerveau du rat. C'est en 1987 que cette équipe et d'autres apportent la preuve que la MDMA endommage également certaines terminaisons sérotoninergiques dans plusieurs régions cérébrales. Ces effets ont été observés chez le rat, le cochon d'Inde et dans de nombreuses espèces de primates non humains (Shulgin, 1990; Mc Cann et Ricaurte, 1995; Green et al., 1995).

Chez ces espèces animales, les effets neurotoxiques de la MDMA seraient (contrairement à la méthamphétamine) **sélectifs des neurones 5-HT** et épargneraient les neurones DA malgré ses effets sur le système DA (Sabol et al., 1996; Lew et al., 1996). Certains auteurs suggèrent toutefois qu'à fortes doses, la MDMA serait aussi neurotoxique pour les terminaisons DA. D'ailleurs, chez la souris, la MDMA endommage principalement les terminaisons DA et affecte peu le système 5-HT. Les effets neurotoxiques de la MDMA dépendent donc de l'espèce étudiée (Steele et al., 1994; Green et al., 1995).

1.1.1 - Altérations neurochimiques

a - Chez le rat

♦ Chez le rat, l'administration de MDMA entraîne à doses élevées (> 10 mg/kg) ou modérées mais répétées, une réponse **biphasique** :

- la première phase (effet aigu) correspond à une première déplétion de 5-HT qui se normalise en 24 heures.

- la **seconde phase** (effets neurotoxiques à long terme) correspond à une deuxième déplétion de 5-HT, qui débute immédiatement après la première phase et ce n'est

qu'au bout de 2 à 3 jours que la concentration de 5-HT est définitivement affectée pour une période de plusieurs mois (Green et al., 1995; Burnat et al., 1996).

♦ Au cours de cette seconde phase, la neurotoxicité subie par les neurones 5-HT est reflétée par :

- une **déplétion cérébrale en 5-HT** et son métabolite 5-HIAA.
- une **réduction d'activité de la TPH**.
- une **réduction du nombre de sites de recapture de la 5-HT** (mise en évidence par la technique de liaison à la (3H)paroxétine ou les techniques autoradiographiques).

L'étude de la densité des sites de recapture permet de déterminer si les modifications des taux de 5-HT et 5-HIAA résultent d'une altération à long terme de la fonction sérotoninergique de neurones intacts ou si la MDMA induit une neurodégénérescence neuronale. Une réduction permet donc de conclure à une neurodégénérescence et de quantifier le degré de neurodégénérescence des terminaisons neuronales où les sites de recapture sont concentrés (Battaglia et al., 1990; Green et al., 1995).

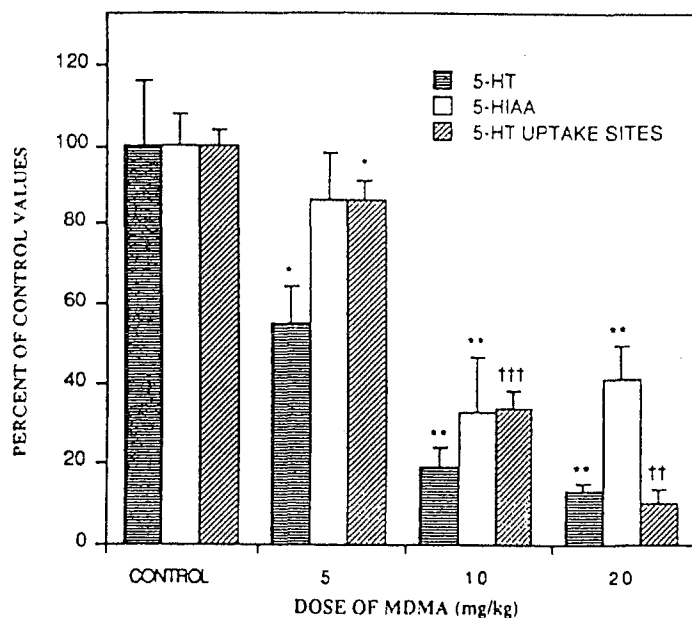
♦ **Localisation du déficit sérotoninergique** (Battaglia et al., 1990; Sabol et al., 1996)

Deux semaines après un régime à 20 mg/kg, 2 fois par jour pendant 4 jours, la réduction des taux de 5-HT et de 5-HIAA est marquée dans plusieurs régions cérébrales : **cortex cérébral** où la réduction est la plus marquée, **hippocampe, striatum et hypothalamus**. La réduction du nombre de sites de recapture est observée dans les mêmes régions cérébrales mais est particulièrement marquée au niveau cortex cérébral et hippocampe.

♦ **Dose-dépendance** (Battaglia et al., 1990) :

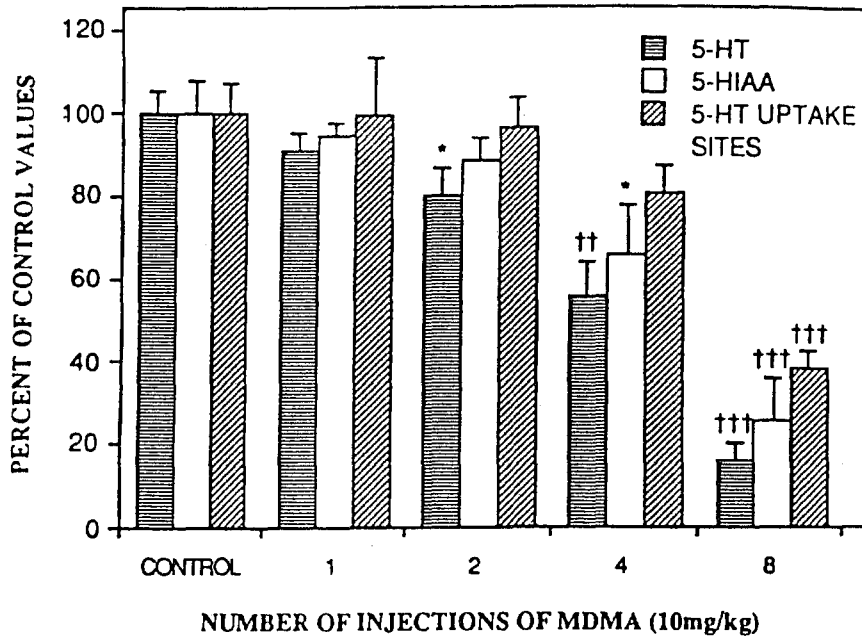
L'administration répétée (deux administrations SC par jour pendant 4 jours) de plusieurs doses s'élevant jusqu'à 20 mg/kg montrent une diminution dose-dépendante des trois paramètres cités précédemment dans le cortex frontal cérébral :

Figure n°3



De même, en augmentant la fréquence des injections à une dose fixée de 10 mg/kg SC, une réduction progressivement plus importante des trois paramètres est observée dans le cortex frontal cérébral. La réduction de 5-HT est significative dès la deuxième dose :

Figure n°4



♦ **Durée du déficit en 5-HT** (Sabol et al., 1996; Poland et al., 1997) :

Une forte dose unique de MDMA peut perturber le système sérotoninergique pendant des semaines, alors qu'une administration répétée peut l'affecter pendant des mois.

Une dose unique de 5 mg/kg n'entraîne qu'une déplétion transitoire de 5-HT. Une dose d'un moins 10 mg/kg est nécessaire pour produire une déplétion persistant au moins **une semaine** (Steele et al., 1994, Colado et al., 1995).

Deux semaines après l'administration d'une dose unique de 20 mg/kg de MDMA, la réduction de la concentration en 5-HT est significative au niveau cortex frontal, hippocampe et hypothalamus. Deux mois après une prise unique de 20 mg/kg ou de 40 mg/kg, une réduction de 5-HT est encore observée au niveau hippocampe et cortex.

Une administration chronique sur une courte période (20 mg/kg, 2 fois par jour pendant 4 jours) induit une réduction significative de 5-HT dans le cortex frontal, à 4, 8 et **12 mois**. Battaglia (1990) a même estimé la réduction corticale de la concentration de 5-HT à 30 % au bout d'un an. Une réduction de 5-HT est aussi observée au niveau de l'hippocampe à 4 et 8 mois.

b - Chez les primates

Une **diminution dose-dépendante** des concentrations en 5-HT et 5-HIAA et des sites de recapture de 5-HT a également été rapportée chez plusieurs espèces de primates après des

administrations sous-cutanées ou orales de MDMA à des doses comprises entre 2,5 et 20 mg/kg, 2 fois par jour pendant 4 jours. Cette réduction est observée **dès la deuxième semaine** qui suit l'administration de MDMA et persiste pendant **au moins 18 mois** (Ricaurte et al., 1992). Les effets neurotoxiques du MDMA chez le singe sont **quasi-irréversibles**.

Par rapport au rat, la déplétion du contenu cérébral en 5-HT est plus importante; par contre, la dose requise pour obtenir cet effet est bien moindre chez le primate (Insel, 1989). Une **dose unique à 5 mg/kg suffit** pour entraîner une déplétion sérotoninergique à long terme. Mais la répétition des doses sur une courte période favorisera la neurotoxicité. (Shulgin, 1990; Frederick et al., 1995).

Pour chaque espèce, **l'amplitude et la durée des effets neurotoxiques dépendent donc de la fréquence d'administration et de la dose utilisée** (Battaglia et al., 1990; Steele et al., 1994).

Par contre, les effets de la MDMA ne sont **pas affectés par le mode d'administration** : en général, voie systémique ou application *in situ* chez le rat et voie orale ou sous-cutanée chez le primate. Cependant, dans certaines études chez le singe, la voie orale est apparue moins toxique par rapport à la voie sous-cutanée (Shulgin, 1990).

1.1.2 - Altérations neuroanatomiques et morphologiques

Les altérations axonales ont été étudiées grâce aux techniques neurochimiques, autoradiographiques, immunocytochimiques et quelques fois microscopiques.

In vitro, sur des cultures neuronales sérotoninergiques, non seulement, la MDMA réduit le nombre de cellules, mais elle diminue aussi le processus de croissance des neurones restants (cf *photo n°1*) (Whitaker-Azmitia et Azmitia, 1990).

In vivo, chez le rat, comme chez le singe de profondes altérations morphologiques de certaines terminaisons sérotoninergiques ont aussi été mises en évidence (Battaglia et al., 1990; Fischer et al., 1995).

a - Chez le rat

♦ Des altérations anatomiques des axones sérotoninergiques dans le cortex ont été observées chez 3 rats sur 3 (grâce à des réactions immunocytochimiques), deux semaines après l'administration d'une dose totale de 40 mg/kg (en 4 fois à 2 heures d'intervalle) (Scanzello et al., 1993) (cf *photo n°2*).

♦ La neurodégénérescence affecte spécifiquement les **terminaisons des fibres "fines" issues du noyau du raphé dorsal**. Les terminaisons des axones de gros calibre (ou fibres "en chapelet") issus du noyau du raphé médian, ainsi que les corps cellulaires (situés dans le raphé) sont apparemment épargnés (Molliver et al., 1990; Steele et al., 1994; Gartside et al., 1996; Poland et al., 1997).

Photo n°1 (d'après Whitaker-Azmitia et Azmitia, 1990)

Croissance de neurones sérotoninergiques in vitro après 4 jours de culture sans (A) et avec (B) 0,0001 M MDMA :

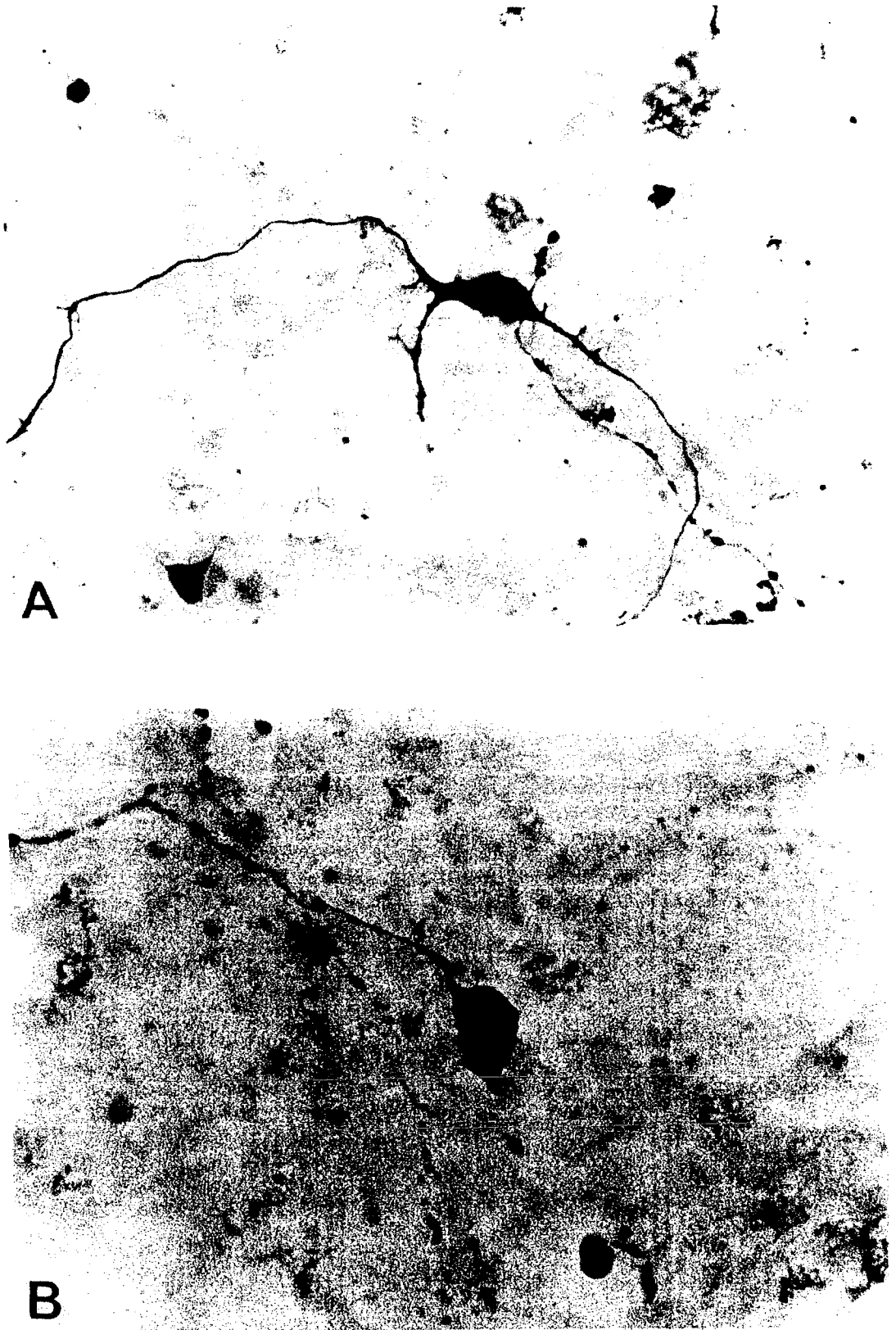
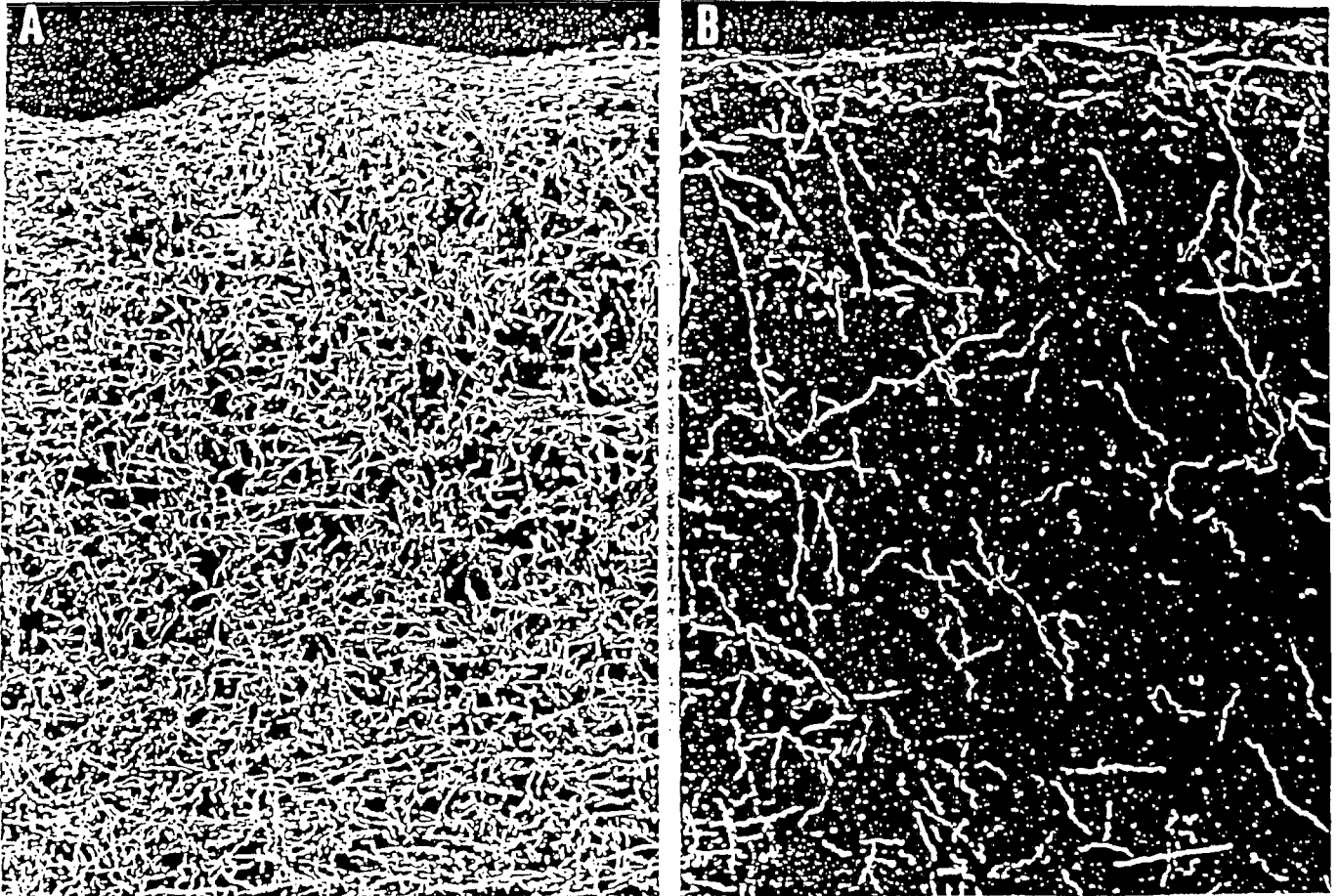


Photo n°2 (d'après Scanzello et al., 1993)

Axones sérotoninergiques dans le cortex pariétal après administration ip d'une dose totale de MDMA de 40 mg/kg en 4 fois à 2 h d'intervalle



(A) : rats de contrôle ; (B) : rats ayant reçu de la MDMA deux semaines avant

◆ La dégénérescence axonale chez le rat se produirait en quatre phases (Molliver et al., 1990; Green et al., 1995) :

1ère phase : L'administration systémique de la MDMA entraîne une libération de sérotonine par les neurones, suivie par une déplétion de sérotonine dans la terminaison nerveuse. Cette phase est réversible et dure de quelques minutes à quelques heures.

2ème phase : 24 à 48 heures après l'administration de la MDMA, les axones présentent une augmentation anormale de leur calibre et du volume de leurs varicosités (des varicosités géantes apparaissent), une dilatation et une fragmentation au niveau proximale. Cette dégénérescence est irréversible.

3ème phase : une semaine à quelques mois après l'administration de la MDMA, une dénervation des terminaisons sérotoninergiques est observée dans la plupart des structures du cortex frontal. Les corps cellulaires situés dans le raphé étant épargnés, la synthèse de sérotonine se poursuit et celle-ci s'accumule dans les axones pré-terminaux qui enflent et forment ainsi des sortes de moignons.

4ème phase : Deux à huit mois après, les axones sérotoninergiques sont progressivement régénérés.

b - Chez le primate

A la différence du rat, les **corps cellulaires** des neurones sérotoninergiques possédant des terminaisons fines, situés dans le noyau raphé dorsal **dégénèrent** après une administration chronique de MDMA (Ricaurte et al., 1992).

1.1.3 - Régénération

La régénération neuronale est reflétée par le recouvrement des contenus sérotoninergiques et des sites de recapture de 5-HT dans les différentes régions touchées. Le terme "recouvrement" correspond ici à un retour à la valeur initiale de l'étude mais n'implique pas forcément un processus de régénération normale (Sabol et al., 1996).

a - Chez le rat

Les corps cellulaires situés dans le noyau du raphé étant épargnés, une régénération neuronale est théoriquement possible à plus ou moins long terme.

Au bout d'un an, le rétablissement de l'innervation 5-HT est toujours présent dans la plupart des régions cérébrales touchées; seuls quelques rats présentent des déficits 5-HT sévères apparemment irréversibles (Scanzello et al., 1993). Mais la vitesse et le degré de recouvrement sont **spécifiques à chaque région** (Sabol et al., 1996).

- Au niveau du cortex cérébral :

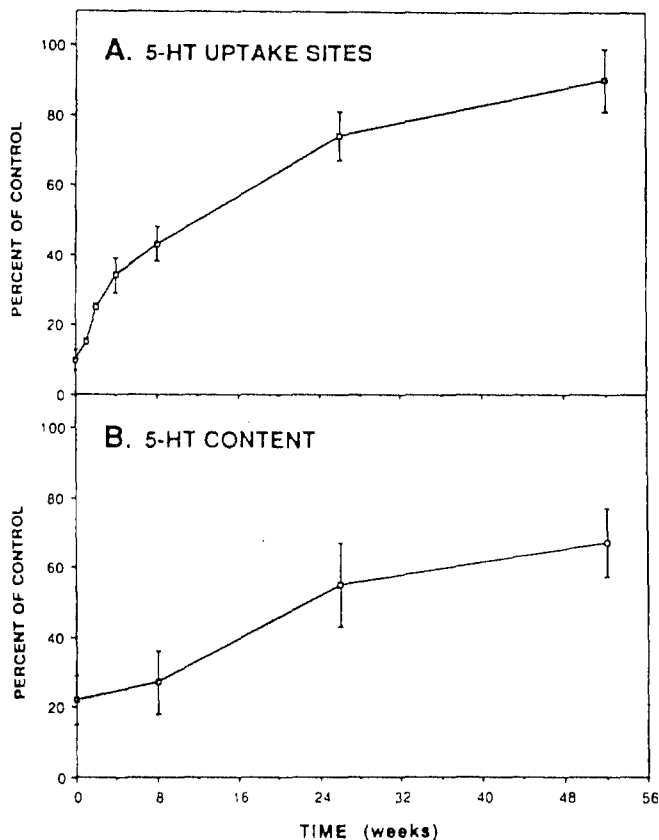
Le recouvrement complet des sites de recapture de 5-HT se produit, en général, **entre 6 mois et un an** après l'administration de MDMA (Battaglia et al., 1990; Steele et al., 1994).

Dans l'étude de Battaglia (1990), le recouvrement se réaliserait en deux étapes : entre 18 heures et 4 semaines après l'administration de MDMA, la vitesse de recouvrement est rapide, puis entre 4 semaines et 12 mois, cette vitesse devient plus lente. Par contre, le recouvrement de la concentration en 5-HT n'est pas complet au bout d'un an puisque le taux de 5-HT reste inférieur à près de 50 % au taux initial (cf **figure n°5**) (Battaglia et al., 1990). Cependant, une autre étude (même régime) rapporte un recouvrement total des taux de 5-HT à un an (Sabol et al., 1996).

Dans l'étude de Scanzello (1993), la densité des axones sérotoninergiques redevient normale 52 semaines après le traitement chez 1 rat sur 3, alors que le taux de sérotonine est redevenu normal dans la totalité du cerveau, après 32 semaines.

Figure n°5 (Battaglia et al., 1990)

Temps de recouvrement des sites de recapture 5-HT (A) et de la concentration en 5-HT dans le cortex cérébral du rat après l'administration SC de 20 mg/kg 2 fois par jour pendant 4 jours de MDMA



- **Au niveau de l'hippocampe**, le recouvrement des sites de recapture de 5-HT reste incomplet au bout d'un an dans l'étude de Scanzello (1993) dans laquelle le régime neurotoxique utilisé est de 10 mg / kg, 4 fois à 2 heures d'intervalles. Par contre, avec un régime classique de 20 mg / kg, 8 fois à 12 heures d'intervalles, l'étude de Sabol (1996) rapporte un recouvrement complet des sites de recapture au bout de 16 semaines alors que le taux de 5-HT est encore réduit au bout d'un an.

- **Au niveau de l'hypothalamus**, le taux de 5-HT apparait au contraire augmenté dès la 32ème semaine (132 % du taux initial) et à la 52ème semaine (158 %), relatant une **hyperinnervation hypothalamique** (Fisher et al., 1995; Sabol et al., 1996).

⇒ La réinnervation **suit un gradient fronto-occipital** au niveau du cortex et de l'hippocampe, s'apparentant à la croissance des axones sérotoninergiques en période post-natale. Les régions antérieures du cortex et de l'hippocampe sont régénérées plus rapidement que les régions postérieures (Lew et al., 1996).

⇒ Les différences de résultats quelques fois observées entre les études, mis à part les doses administrées, pourraient résulter de conditions expérimentales différentes (température ambiante...). Par ailleurs, il existerait une diminution âge-dépendante des sites de recapture ou de leur activité (Broening et al., 1994; Sabol et al., 1996).

⇒ Les différences observées, dans une même étude, entre le recouvrement des sites de recapture de 5-HT et celui des taux de 5-HT posent le problème de savoir s'il y a régénération des axones dégénérés ou si l'augmentation de la densité des sites de recapture est une conséquence d'une innervation ("sprouting") collatérale de neurones non affectés par le traitement ou encore si l'augmentation des taux de 5-HT résulte d'une hyperactivité des terminaisons non endommagées (Gartside et al., 1996; Lew et al., 1996).

Ceci suggère aussi que les neurones sérotoninergiques régénérés ne fonctionneraient pas de la même façon que ceux du cerveau sain de départ (Battaglia et al., 1990).

b - Chez le primate

La dégénérescence des corps cellulaires réduit la probabilité d'un rétablissement de l'innervation initiale.

Cependant, les effets neurotoxiques de la MDMA ne semblent **pas totalement irréversibles** puisqu'une réinnervation de certaines régions cérébrales a été mise en évidence dans la plupart des cas chez le singe écureuil. Cette régénération des projections 5-HT ascendantes observée 18 mois après l'administration de MDMA, est cependant très **anormale** : les régions distales (néocortex dorsal...) restent fortement dénervées, alors que les régions proximales (hypothalamus...) présentent une réinnervation proche de la normale voire une hyper-innervation (Fischer et al., 1995).

c - Conclusion

La régénération neuronale est différente selon l'espèce étudiée et dépend probablement de multiples facteurs :

- la **sévérité de la lésion** des neurones 5-HT initialement induite par la MDMA.
- la **longueur et le degré d'arborisation** des projections axonales 5-HT (les axones les plus longs et les plus fortement arborisés présentant la plus forte dégénérescence avec une probabilité de rétablissement faible) (Fischer et al., 1995).
- le **degré de myélinisation** des axones 5-HT (les fibres sont faiblement myélinisées chez le singe et amyéliniques chez le rat) (Pirrot, 1996).
- la **densité des fibres 5-HT**, propre à chaque région cérébrale : le cortex, riche en terminaisons 5-HT présente une dégénérescence beaucoup plus sévère que les régions comme l'hypothalamus ou le tronc cérébral qui ne contiennent respectivement que les fibres de passage et les corps cellulaires (Battaglia et al., 1990; Steele et al., 1994).
- la **dégénérescence des corps cellulaires**, qui diminue chez le singe la probabilité d'un rétablissement de l'innervation initiale (Ricaurte et al., 1992).
- la **distance de la terminaison altérée par rapport au corps cellulaire**. Ce qui expliquerait entr'autre la régénération neuronale rapide, voire l'hyperinnervation au niveau de

l'hypothalamus, situé à proximité du noyau du raphé dorsal où se situent les corps cellulaires (Lew et al., 1996).

Le sort des neurones 5-HT lésés par la MDMA est incertain. En particulier, alors que certains axones 5-HT lésés peuvent se régénérer, il n'a pas encore été déterminé s'ils rétablissent les voies d'innervation originales (Fischer et al., 1995).

1.1.4 - Conséquences fonctionnelles de la neurotoxicité

La plupart des fonctions neurophysiologiques faisant intervenir le système sérotoninergique central et évaluables chez l'animal (comportement locomoteur, sexuel, alimentaire, cognition...) ne sont pas altérées chez les animaux traités par la MDMA, au delà de deux semaines (Poland et al., 1997).

Par exemple, des rats traités à doses neurotoxiques, ne présentent aucune altération de la fonction de mémorisation, alors qu'un déficit de la mémoire est couramment observé chez des rats traités par une neurotoxine sérotoninergique (5,7-DHT = 5,7-dihydroxytryptamine) (Ricaurte et al., 1993).

Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour expliquer l'absence ou la quasi-absence d'altérations comportementales : la diminution régionale du taux de 5-HT n'est pas suffisante pour perturber le comportement; d'autres aires cérébrales épargnées fonctionnent pour compenser; le comportement en question n'était en fait pas favorisé par le système 5-HT affecté ou encore la tâche comportementale étudiée dans l'expérience n'était pas sensible aux modifications sérotoninergiques induites par la MDMA (Frederick et al., 1995; Gartside et al., 1996).

Le danger de la MDMA pourrait donc aussi résider dans le caractère asymptotique de la neurotoxicité sérotoninergique (Mc Cann et al., 1995).

1.1.5 - Variabilité interespèces

L'amplitude et la durée de la dégénérescence des neurones 5-HT sont nettement plus marquées chez les primates que chez les rats.

A doses comparables, la souris est moins sensible que le rat à la neurotoxicité sérotoninergique de la MDMA, seules de fortes doses pourront entraîner un déficit sérotoninergique souvent transitoire (Gibb et al., 1990; Shulgin, 1990; Steele et al., 1994).

Cette variabilité interespèce pourrait s'expliquer par une différence de métabolisme.

1.2 - Chez l'homme

La dose orale de MDMA (5mg/kg) produisant des effets neurotoxiques chez le primate est proche de la dose usuelle consommée par les usagers récréatifs (3 mg/kg voire beaucoup plus). Les doses largement supérieures (20 à 40 mg/kg) nécessaires pour induire chez l'animal une dégénérescence à long terme des terminaisons 5-HT sont également proches des grandes quantités d'ecstasy ingérées par certains consommateurs.

Ces constatations suggèrent que la dégénérescence affectant spécifiquement les terminaisons sérotoninergiques chez l'animal pourrait également survenir chez l'homme. Ceci est d'autant plus inquiétant que chez le primate, les dommages causés par la MDMA sont probablement permanents.

La neurotoxicité de la MDMA chez l'homme n'a pourtant pas encore été clairement établie puisqu'il n'existe actuellement aucune méthode directe d'évaluation.

L'étude du potentiel neurotoxique de la MDMA chez l'homme relève donc de méthodes indirectes.

1.2.1 - Evaluation des variations des paramètres neurobiologiques

La mesure des concentrations de 5-HIAA (métabolite principal de la 5-HT) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou un test neuroendocrinien évaluant le bon fonctionnement du système 5-HT permettront d'évaluer indirectement la neurotoxicité (Steele et al., 1994; Green et al., 1995).

♦ Certaines fonctions neuroendocriniennes liées à l'intégrité du système 5-HT seraient altérées chez les grands consommateurs de MDMA : la **sécrétion de prolactine en réponse à l'administration de L-tryptophane est réduite** chez ces sujets, mais ce résultat n'est pas significatif du fait du nombre particulièrement faible de cas examinés (Steele et al., 1994).

♦ Une **signifiante réduction (25%) des concentrations de 5-HIAA dans le LCR** de sujets ayant régulièrement ingéré de la MDMA a pu être mis en évidence par rapport au groupe de contrôle, dans une étude mais pas dans d'autres (Steele et al., 1994).

En outre, aucune de ces études n'est réalisée dans des conditions réellement contrôlées, rendant difficile l'interprétation des résultats : les concentrations de 5-HIAA dans le LCR peuvent en effet être affectées par le régime alimentaire, l'activité physique ou les antécédents psychiatriques des sujets. De plus, les sujets sont souvent des polytoxicomanes, d'autres drogues sont par conséquent susceptibles d'affecter les concentrations de 5-HIAA (Green et al., 1995).

Par contre, une autre étude (Mc Cann, 1994), réalisée dans des conditions strictement contrôlées apporte des résultats fiables (réduction tardive des concentrations de 5-HIAA dans le LCR) et suggère l'existence d'une neurotoxicité chez l'homme. Une telle réduction des taux cérébro-spinaux de 5-HIAA résulte en effet clairement chez le primate de la dégénérescence des neurones 5-HT induite par la MDMA (Green et al., 1995).

1.2.2 - Evaluation des modifications fonctionnelles et comportementales

Les complications psychiatriques (dépressions, psychoses...), ainsi que divers troubles (troubles mnésiques, troubles du sommeil...) observés chez des usagers chroniques d'ecstasy pourraient être liés à un dysfonctionnement sérotoninergique de certaines régions cérébrales (exemple : hippocampe pour les fonctions de mémorisation) et refléter des effets neurotoxiques à long terme de la MDMA chez l'homme (cf effets résiduels et complications psychiatriques) (Krystal et al., 1992; Gartside et al., 1996).

Dans l'étude de Ricaurte (1990), sur les 33 sujets ayant pris de la MDMA, seulement trois ont rapporté des **perturbations d'ordre psychiatrique**, les 30 autres n'ont rapporté aucun signe caractéristique d'une altération de la fonction sérotoninergique (dépression, trouble de sommeil, altération de perception de la douleur...).

Le même laboratoire a rapporté dans une étude sur le sommeil, une **diminution de la durée totale du sommeil** dans le groupe ayant pris de la MDMA par rapport au groupe témoin (Green et al., 1995).

Des études récentes effectuées à Baltimore aux Etats-Unis (pas encore publiées) suscitent les plus vives inquiétudes. Pendant cinq ans, 14 patients consommateurs réguliers de MDMA ont été étudiés : dépression, anxiété, troubles de l'appétit, troubles du sommeil, impulsivité, agressivité et surtout troubles de la mémoire ont été rapportés. Dans une autre étude axée sur les tests de mémoire, des **troubles mnésiques** ont aussi été décrits chez 25% des usagers (réguliers), troubles s'apparentant à ceux de la personne âgée comme si la MDMA accélèrait les processus de vieillissement de certaines structures cérébrales (La marche du siècle, avril 1998).

Ces résultats non publiés et cités à titre indicatif, reflèteraient bien une neurodégénérescence neuronale sérotoninergique chez l'homme.

1.2.3 - Examen anatomopathologique du cerveau en post-mortem

L'examen post-mortem du cerveau des consommateurs réguliers de MDMA est une **méthode directe d'évaluation** qui permettra sans doute de déterminer dans l'avenir si les effets neurodégénéscent à long terme de la MDMA existent chez l'homme et à quel niveau.

Une première étude post-mortem a déjà permis de décrire, mais dans un cas d'intoxication aigue, une dégénérescence neuronale particulièrement visible dans le locus coeruleus (Milroy et al., 1996). Mais rien ne permet de l'imputer spécifiquement à la MDMA. En effet, ce type de dégénérescence peut survenir après des troubles vasculaires cérébraux, une hyperthermie maligne, une hypoxie...troubles en plus partagés par de nombreuses autres substances souvent associées à la MDMA (MDA, amphétamine, éphédrine...) (Touzeau et al., 1996).

1.2.4 - Modification cellulaire in vitro

La première étude in vitro sur **cellules humaines sérotoninergiques** a montré une **cytotoxicité** de la MDMA (Simantov et Tauber, 1997). Mais si cette étude apporte des éléments quant au mécanisme d'action de la toxicité, elle ne permet pas de conclure à une neurotoxicité in vivo.

1.2.5 - Conclusion

Si tous ces résultats sont des **signes prédictifs** de la neurotoxicité humaine, ils ne sont cependant **pas encore suffisants** pour conclure à une altération de la fonction sérotoninergique par la MDMA chez l'homme (Green et al., 1995). Seules des études rigoureusement contrôlées et l'utilisation de méthodes d'investigation directes permettront de déterminer si la MDMA est réellement toxique pour les neurones 5-HT chez l'homme.

Des **techniques prometteuses d'imagerie neuronale**, comme la tomographie par émission de positron (PET) ou la tomographie informatisée par émission de photon isolé pourront permettre d'évaluer l'état du système sérotoninergique et de visualiser la diminution de l'activité sérotoninergique chez les consommateurs de MDMA (si elle existe). Malheureusement, un ligand sérotoninergique présynaptique spécifique et sensible, nécessaire à une telle étude, n'a pas encore été développé (Steele et al., 1994).

2 - MECANISMES POTENTIELS DE LA NEUROTOXICITE

Le mécanisme exact selon lequel la MDMA induit une neurotoxicité sérotoninergique **reste encore inconnu**. Toutefois, les études s'orientent vers deux hypothèses : la première est sur le rôle des neurotransmetteurs endogènes ou de leurs intermédiaires actifs et la deuxième sur la génération de métabolites toxiques (Steele et al., 1994).

Dans tous les cas, la phase neurotoxique **ne peut survenir sans le développement préalable de la phase aigue**, alors que cette dernière n'est pas forcément suivie par des effets à long terme. La neurotoxicité ne survient donc pas sans une libération préalable de 5-HT au niveau présynaptique.

Les effets à long terme semblent relever d'un **mécanisme d'action différent des effets aigus** puisque **seul l'isomère S** de la MDMA induit une toxicité à long terme alors que les deux isomères S et R sont actifs dans la déplétion aigue de sérotonine (Schmidt et Taylor, 1990; Green et al., 1995).

2.1 - Rôle des neurotransmetteurs

2.1.1 - Rôle de la 5-HT et de la DA

Plusieurs études ont suggéré le rôle direct de la 5-HT et de la DA.

◆ Cependant, il a été récemment montré que l'administration de précurseurs de la 5-HT (tryptophane et 5-hydroxytryptophane) atténue la neurotoxicité induite par la MDMA, suggérant que la toxicité n'est **pas due à la concentration élevée de 5-HT extracellulaire**. Par ailleurs, l'hypothèse selon laquelle la 5-HT en excès s'auto-oxyderait en métabolites neurotoxiques (la 5,6- et la 5,7-dihydroxytryptamine) est peu vraisemblable puisque des composés comme la chlorméthiazole ou la dizocilpine qui réduisent les effets neurotoxiques de la MDMA, ne diminuent pas la dégénérescence des terminaisons 5-HT induite par l'administration intracérébrale de 5,7-dihydroxytryptamine (Green et al., 1995).

Par contre, la **déplétion sérotoninergique** dans les terminaisons neuronales augmenteraient leur vulnérabilité vis à vis des effets toxiques de la MDMA. Elle constitue une condition **nécessaire mais pas suffisante** pour entraîner une neurotoxicité (Sprague et al., 1994; Green et al., 1995).

Par ailleurs, l'administration à doses fortes uniques ou répétées de 5-méthoxy-6-méthyl-2-aminoindan (MMAI), inducteur puissant et sélectif de la libération de 5-HT, n'entraîne aucune neurotoxicité 5-HT à long terme. Par contre, son association avec un agent libérateur de DA le rend neurotoxique, suggérant le **rôle majeur de la DA** dans la neurodégénérescence sérotoninergique (Marona-Lewicka, 1995).

◆ Si le système dopaminergique ne subit aucune neurodégénérescence à long terme, la DA semble par contre jouer un rôle important dans le processus neurodégénératif sérotoninergique, par sa libération excessive et prolongée en phase aiguë. En effet, les traitements pharmacologiques qui réduisent l'augmentation de libération de DA induite par l'administration de la MDMA diminuent également la déplétion massive en 5-HT cérébrale et ont un effet neuroprotecteur.

Ainsi, l'inhibition de la synthèse de dopamine (par l'alpha-méthyl *p*-tyrosine), de sa recapture ou de sa libération (par la gamma-butyrolactone), mais également la lésion sélective des neurones DA du néostriatum (par la 6-hydroxydopamine) bloquent l'altération des fonctions 5-HT induite par la MDMA. De plus, le blocage des récepteurs DA par l'halopéridol réduit aussi les effets neurotoxiques de la MDMA (Hewitt, 1994). Au contraire, la neurotoxicité de la MDMA est accrue par l'administration de L-dopa, précurseur de la DA (Schmidt et Taylor, 1990; Gibb et al., 1990; Gudelsky et al., 1994; Green et al., 1995; Sprague et Nichols, 1995).

⇒ Il existe donc **une corrélation entre l'importance de la libération aiguë de DA et l'ampleur de la déplétion à long terme de 5-HT** induite par l'administration de la MDMA.

◆ De plus, **seul l'isomère S** induit une forte libération de DA et lui seul est neurotoxique. Par ailleurs, comparée à son analogue chimique la MDEA, la MDMA induit

une libération de DA plus importante et est aussi plus neurotoxique. De même, la MDA, plus neurotoxique que la MDMA, induit une libération de DA encore plus importante (Schmidt et Taylor, 1990).

♦ De nombreux autres composés atténuent également la neurotoxicité induite par la MDMA, en altérant indirectement la transmission DA. Ainsi, le chlorméthiazole et le pentobarbital, en favorisant la transmission GABAergique cérébrale, inhibent probablement la transmission DA au niveau du striatum. Les antagonistes 5-HT préviennent aussi la neurotoxicité en bloquant les récepteurs 5-HT₂ qui interviennent dans la stimulation de la libération de DA. Enfin, les inhibiteurs de la recapture de 5-HT, en empêchant la MDMA d'interagir avec le transporteur de l'amine, réduisent l'augmentation de la libération de 5-HT et affectent, par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT₂, la libération de DA (Hewitt, 1994; Steele et al., 1994; Gudelsky et al., 1994; Green et al., 1995).

♦ La DA a donc un rôle majeur dans le processus de neurodégénérescence 5-HT, mais le mécanisme par lequel elle induirait cette neurotoxicité n'est pas précisément connu.

Sept jours après l'administration d'une dose unique de MDMA (20 mg / kg), une augmentation aiguë de la concentration extracellulaire de DA accompagne la déplétion de 5-HT. Ainsi, la DA, en excès entrerait en compétition avec la 5-HT en faible quantité au niveau du transporteur de la 5-HT et serait ainsi recaptée dans la terminaison nerveuse. Le transporteur de la 5-HT serait en effet non spécifique à la 5-HT et aurait une affinité relativement élevée pour la dopamine. La fluoxétine, inhibiteur de recapture de 5-HT, administrée jusqu'à 6 heures après le traitement bloque la neurotoxicité, en prévenant la phase aiguë par inhibition du recaptage des amines ou en prévenant la recapture d'un produit toxique de la MDMA (Sprague et al., 1994; Green et al., 1995; Sprague et Nichols, 1995).

Enfin, l'inhibition de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) par le L-déprényl atténue la neurotoxicité sérotoninergique, suggérant que dans les terminaisons sérotoninergiques contenant principalement la MAO-B (et peu la MAO-A) à affinité supérieure pour la DA (que pour la 5-HT), la DA serait dégradée en un composé potentiellement cytotoxique, réaction générant aussi du peroxyde d'hydrogène (Sprague et Nichols, 1995).

⇒ Ainsi, un des processus neurotoxiques potentiels serait le suivant : La DA, en concentrations excessives, entrerait en compétition avec la 5-HT au niveau du transporteur impliqué dans la recapture de cette amine. La déamination excessive de la DA par la MAO-B au sein de la terminaison 5-HT entraînerait alors une forte augmentation des taux intracellulaires de peroxydes d'hydrogène et la dégénérescence sélective des neurones 5-HT par une peroxydation lipidique excessive (Sprague et Nichols, 1995).

Mais la MDMA est aussi un inhibiteur des MAO (surtout de type A).

Une autre hypothèse suggère donc que la DA en excès dans la fente synaptique (résultant des effets combinés de sa libération massive et de sa moindre dégradation par la MAO) serait spontanément auto-oxydé en intermédiaires particulièrement neurotoxiques comme la 6-hydroxydopamine (Gibb et al., 1990; Steele et al., 1994).

2.1.2 - Rôle des Acides Aminés excitateurs

Les AA excitateurs, en particulier le **glutamate**, par le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) pourraient être également impliqués dans le processus neurodégénératif induit par la MDMA. En effet, l'antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, la dizocilpine, qui diminue la déplétion neurotoxique de la DA induite par la métamphétamine, réduit également la déplétion de 5-HT induite par la MDMA (Hewitt, 1994, Farfel et Seiden, 1995). De même, le dextrométorphan, un autre antagoniste des récepteurs NMDA atténuerait la neurotoxicité de la MDMA (Steele et al., 1994; Green et al., 1995).

La transmission glutamatergique, dont la neurotoxicité est clairement établie dans certaines maladies neurodégénératives (Alzheimer, Huntington) et dans de nombreux troubles hypoxiques et/ou ischémiques, pourrait ainsi jouer un rôle dans les effets neurotoxiques 5-HT de la MDMA.

2.2 - Intervention d'un processus oxydatif

2.2.1 - Le stress oxydatif

Le stress oxydatif et la formation de radicaux libres jouent généralement un rôle important dans les effets aigus et chroniques d'un certain nombre de processus neurotoxiques. En particulier, les mécanismes oxydatifs interviendraient dans la neurotoxicité des drogues affectant les systèmes monoaminergiques (Cadet et al., 1995).

♦ *Chez le rat*, l'administration de alpha-phényl-N-tert-butyl nitron (PBN), un réactif "piégeur de radicaux libres" prévient la neurodégénération sérotoninergique induite par la MDMA, suggérant l'intervention d'un mécanisme oxydatif impliquant la **formation de radicaux libres dans les terminaisons 5-HT** (Colado et al., 1995).

Chez la souris SOD transgénique (qui porte le gène humain complet de la CuZn superoxyde dismutase : enzyme antioxydante), comme pour la métamphétamine, les effets toxiques de la MDMA sont prévenus par rapport à la souris non transgénique, suggérant le rôle de radicaux superoxydes dans la neurotoxicité dopaminergique de la MDMA chez la souris (Cadet et al., 1995).

♦ Le stress oxydatif résulterait (Steele et al., 1994; Colado et Green, 1995; Che et al., 1995) :

- de **l'augmentation du métabolisme des amines en concentrations élevées** : l'auto-oxydation excessive de DA en 6-OH-DA ou de 5-HT en 5,6-dihydroxytryptamine génère de l'H₂O₂ et des radicaux oxygénés. Ces composés n'ont cependant pas encore été détectés in vivo.

- de **métabolites de la MDMA** de type catéchol ou quinone qui en s'oxydant produisent des radicaux libres.

- des espèces réactives oxygénées, comme l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, formées grâce au système redox intra-cellulaire, peut-être à cause d'une **déplétion en certains anti-oxydants** au niveau de la terminaison nerveuse.

♦ De plus, les radicaux libres formés dans la terminaison nerveuse seraient **responsables de l'inactivation initiale de la TPH**. En particulier, les quinones peuvent se combiner aux groupements sulphydryles de l'enzyme TPH et ainsi l'inactiver par production de radicaux libres. Cette inactivation est réversible dans des conditions anaérobies dans les trois heures suivant l'administration de la MDMA mais pas à plus long terme, suggérant un mécanisme d'inactivation irréversible à long terme (Colado et al., 1995; Green et al., 1995; Che et al., 1995). L'inhibition prolongée de la TPH serait **associée aux dommages des neurones sérotoninergiques mais ne serait cependant pas un facteur prédominant** dans la neurotoxicité sérotoninergique (Schmidt et Taylor, 1990; Sprague et al., 1994).

♦ Le stress oxydatif peut aussi entraîner une diminution de la concentration en ATP, des dommages cellulaires, une protéolyse, un choc osmotique...et ainsi entraîner une dégénérescence neuronale.

⇒ La **génération de radicaux libres jouerait donc un rôle majeur** dans l'induction de la neurodégénérescence des terminaisons sérotoninergiques (Colado et al., 1995).

2.2.2 - Rôle du NO

L'oxyde nitrique (NO) serait aussi impliqué dans la neurotoxicité puisque l'inhibition de sa formation atténue la neurotoxicité sérotoninergique induite par la MDMA in vitro. Un **anion peroxy-nitrite toxique** peut résulter de l'interaction de NO avec un superoxyde et être aussi responsable des effets délétères de la MDMA (Cerruti et al., 1995).

Par ailleurs, le NO interviendrait dans la **régulation de la libération et la recapture de la DA et de la 5-HT**.

En fait, la **MDMA régulerait l'activité de la NO synthase**, enzyme de synthèse de NO (Simantov et Tauber, 1997).

2.3 - Intervention de métabolites neurotoxiques

De façon surprenante, l'injection de MDMA directement dans le cerveau n'induit aucun processus dégénératif, suggérant l'intervention d'un métabolite périphérique neurotoxique (Battaglia et al., 1990; Green et al., 1995).

Lim et Foltz ont identifié in vitro deux métabolites de la MDMA potentiellement neurotoxiques : la trihydroxy-2,4,5-méthamphétamine (THM) et la trihydroxy-2,4,5-amphétamine (THA). Mais leur spectre d'activité neurotoxique étant différent de celui de la MDMA, leur intervention dans la neurodégénérescence serait peu vraisemblable (Green et al., 1995). L'administration intracérébrale de métabolites catéchols et du MDA (également neurotoxique) ne produit pas non plus d'effets sérotoninergiques délétères. D'autres métabolites potentiels de la MDMA ont été testés sans succès (Steele et al., 1994).

De plus, l'inhibition de certaines réactions intervenant dans le métabolisme hépatique de la MDMA (N- ou O-déalkylation) n'entraîne ni potentialisation, ni atténuation des effets de la MDMA sur les neurones 5-HT, suggérant **l'intervention de métabolites cérébraux** (Battaglia et al., 1990; Steele et al., 1994). Ces métabolites seraient des **catéchols et quinones** à faible pénétration intracérébrale et **produiraient des radicaux libres** (Colado et al., 1995).

Tucker (1994) avance l'hypothèse suivante : la neurotoxicité à long terme résulte plus de l'action de métabolites de la MDMA que de la libération de 5-HT. Ainsi, il propose le concept selon lequel les faibles métaboliseurs (déficient en debrisoquine 4-hydroxylase) produiraient moins de métabolites neurotoxiques provenant de la voie de déméthylation et présenteraient un risque plus faible de neurotoxicité à long terme. Cette hypothèse est cependant controversée (Colado et al., 1995).

2.4 - Influence de la température

L'hyperthermie induite par la MDMA en phase aiguë est non seulement potentiellement létale (cf chapitre VI) mais elle contribuerait en plus au développement des effets neurochimiques à long terme de la MDMA.

En effet, des conditions élevant la température corporelle (température ambiante élevée) favorise significativement la neurotoxicité (réduction de 5-HT et des sites de recapture de 5-HT accentuée). Inversement, des conditions prévenant l'hyperthermie (température ambiante basse, induction chimique d'hypothermie par l'éthanol, la *d*-fenfluramine) permettent d'atténuer de façon significative la neurotoxicité mais ne la préviennent pas complètement (Colado et al., 1995; Broening et al., 1995).

Par ailleurs, l'effet neuroprotecteur des composés tels que la dizocilpine (antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA), la kétansérine ou l'alpha-méthyl-p-tyrosine a été médié par une hypothermie. Par contre, d'autres composés comme la fluoxétine ont un effet neuroprotecteur sans induire d'hypothermie, suggérant que la diminution de température corporelle n'est pas le seul mécanisme de protection contre la neurotoxicité (Farfel et Seiden, 1995; Malberg et al., 1996).

D'ailleurs, l'hyperthermie, seule, ne peut entraîner d'altérations neurochimiques sérotoninergiques (Broening et al., 1995).

⇒ **L'hyperthermie favoriserait la neurotoxicité** de la MDMA en intervenant à plusieurs niveaux :

- en **augmentant les flux sérotoninergiques** : la libération de 5-HT et l'activité du transporteur de recapture de 5-HT seraient accélérées (Broening et al., 1995).
- en **accélérant la production d'espèces oxygénés réactives et de radicaux libres** (Che et al., 1995; Broening et al., 1995).

2.5 - Toxicité de la MDMA sur des cellules humaines in vitro

L'étude de Simantov et Tauber (1997) rapporte que la MDMA a un **effet cytotoxique** sur les cellules humaines sérotoninergiques JAR (cellules placentaires). En effet, la MDMA agit à différents niveaux : il induit une **fragmentation de l'ADN intra-nucléosomal**, **altère le cycle cellulaire** et accroît le pourcentage de particules d'ADN subdiploïdes.

Cette cytotoxicité présente une **sélectivité sérotoninergique** avec un **rôle-clé du transporteur sérotoninergique**, comme chez l'animal. En effet, l'imipramine (inhibiteur du transporteur sérotoninergique) bloque la cytotoxicité, alors que la cocaïne (inhibiteur du transporteur dopaminergique) est inactif. De plus, la MDMA n'a aucun effet toxique sur les cellules neuronales humaines NMB (ligne cellulaire humaine dopaminergique) qui exprime le transporteur DA mais pas le transporteur 5-HT.

La **DA et le NO sont des intervenants essentiels** dans cette cytotoxicité. En effet, la présence de DA ou de L-dopa augmente la toxicité de la MDMA, alors que la 5-HT n'a pas un tel effet. Par ailleurs, l'inhibition de l'enzyme NO synthase supprime la cytotoxicité, alors qu'un générateur de NO (sodium nitroprusside) la potentialise. De même, la L-dopa favorise la cytotoxicité due au générateur de NO.

Les rôles de la DA et de NO dans la cytotoxicité de la MDMA doivent encore être éclaircis mais ils pourraient être pris en compte dans le développement de traitement neuroprotecteur.

2.6 - Conclusion

Le mécanisme de la neurotoxicité de la MDMA est encore loin d'être clairement établi. Les connaissances actuelles permettent cependant d'en définir les grandes étapes (cf **tableau XII**).

L'élucidation du mécanisme exact de la neurotoxicité permettra peut-être dans le futur de la prévenir. Pour l'instant, un certain nombre de molécules peuvent réduire les effets neurotoxiques de la MDMA sur les neurones 5-HT de l'animal (Green et al., 1995) :

- Les inhibiteurs de la recapture sérotoninergique : fluoxétine, citalopram.
- Les antagonistes des récepteurs 5-HT : ritanserine,...
- Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques : halopéridol, ...
- Les antagonistes de la libération dopaminergique : gamma-butyrolactone,
- Les drogues stimulant la fonction GABA : chlorméthiazole, pentobarbitol
- Les antagonistes des récepteurs aux Acides Aminés excitateurs : dizocilpine, dextrométhorphan...

D'autres traitements préventifs peuvent être proposés : le pré-traitement avec des précurseurs de la sérotonine (tryptophane et 5-hydroxytryptophane) (Simantov et Tauber, 1997), la prévention de l'hyperthermie en phase aiguë ou encore l'utilisation d'anti-oxydants.

Tableau XII :

NEUROTOXICITE DU MDMA

Neurone sérotoninergique	Espace extra- cellulaire	Neurone dopaminergique	Neurone gabaergique
Déplétion en sérotonine (MDMA)	↑ sérotonine	⇒ Augmentation synthèse libération dopamine (MDMA)	⇐
Entrée de dopamine	↑ dopamine		
⇓			
Desamination dopamine (M.A.O.B)			
⇓			
Production H ₂ O ₂			
⇓			
peroxydation lipidique			
⇓			
Lésion terminaisons nerveuses			
↑			
Lésion directe d'un métabolite du MDMA (THM,...)			
Aggravation par l'hyperthermie (Libération sérotonine)			

**VIII - APPROCHE
SOCIOLOGIQUE DU
PHENOMENE "ECSTASY"**

VIII - APPROCHE SOCIOLOGIQUE DU PHENOMENE "ECSTASY"

1 - CONTEXTES D'USAGE :

Réservée au départ à un usage thérapeutique restreint, l'ecstasy est ensuite devenue une drogue récréative pour les amateurs de nouvelles sensations fortes et fait actuellement partie des "drogues de loisir" à la mode.

Nous aborderons donc dans ce chapitre l'usage thérapeutique, actuellement délaissé et les différents contextes d'usages récréatifs de la MDMA.

1.1 - Usage thérapeutique

Depuis des milliers d'années, de nombreuses cultures traditionnelles ont utilisé des plantes contenant des substances psychédéliques dans un but thérapeutique, pour enrayer les "maux du corps et de l'esprit". Dans ce contexte, la guérison est l'aboutissement de pratiques religieuses ou de rites magiques conduits par un chaman ou un guérisseur. Ce dernier qui absorbe aussi la substance, tente d'affronter les puissances à l'origine de la maladie mais s'attache aussi à faire émerger les souvenirs et les rêves du malade, à les interpréter et à guider celui-ci. Le principe rappelle incontestablement certaines pratiques psychothérapeutiques modernes. Les rites religieux et guérisseurs utilisant des plantes psychédéliques se pratiquent encore à l'heure actuelle, en Amazonie, au Mexique et même à l'Ouest des Etats-Unis au sein des offices indiens de la "Native American Church" (rituels avec le cactus peyotl contenant de la mescaline, utilisé entre autre pour ses membres alcooliques) (Bakalar et Grinspoon, 1990; Greer et Tolbert, 1990; Riedlinger, 1994).

Dès les années 50 et pendant une quinzaine d'années, les **substances psychédéliques** vont être largement utilisées comme **adjuvant du travail psychothérapeutique** en Europe et aux Etats-Unis. Elles ont été prescrites dans les névroses, les schizophrénies, les dépressions, l'alcoolisme et les toxicomanies aux stupéfiants. En France, la mescaline, le LSD et la psilocybine ont été expérimentés dans l'"oniro-analyse". Mais c'est aux Etats-Unis que l'usage thérapeutique des psychédéliques, en particulier du LSD sera le plus développé. L'absence d'une théorisation cohérente de l'expérience hallucinogène n'a permis à aucun moment aux partisans de l'utilisation thérapeutique des psychédéliques de défendre leur position. L'interdiction de l'usage de ces substances a ensuite mis fin à ces pratiques (Vaille, 1986; Bakalar et Grinspoon, 1990; Riedlinger, 1994).

Dans ce contexte, la **MDMA** trouva sa place comme substitut légal du LSD. En effet, **dès 1976**, les psychothérapeutes de la Côte Ouest des Etats-Unis introduisent la MDMA dans leur pratique psychothérapeutique car la MDMA s'est avéré être un **excellent outil pour faciliter les relations entre le thérapeute et son patient**, dont les structures défensives se rompent sous l'effet de la drogue. La MDMA est alors baptisée "**Adam**", symbole biblique de "l'homme primitif, l'être original garant de l'innocence primaire", avant qu'il ne connaisse la

culpabilité, la honte et l'indignité (Shulgin, 1990; Eisner, 1989). Par la suite et pendant une quinzaine d'années, "Adam" sera adopté par de nombreux psychiatres (Dr Greer, Ingrasi, Wolfson, Downing, Riedlinger...), tous convaincus du potentiel psychothérapeutique de cette molécule et ainsi utilisé sur des centaines de malades. Mais **peu de rapports officiels** furent publiés.

A l'issue de trois années de pratique avec la MDMA dans les **thérapies individuelles, thérapies de groupe, thérapies familiales et thérapies de couple**, le Dr Greer, comme ses confrères, rapporte des effets thérapeutiques incontestables (amélioration de la communication thérapeute/patient facilitant le transfert, diminution des défenses psychiques, augmentation des capacités d'introspection permettant de résoudre des conflits) et aucun effet indésirable grave. D'une façon générale, les patients, de leur côté, rapportent une meilleure estime, acceptation et compréhension de soi, une meilleure communication avec leur entourage, une meilleure appréhension de leurs problèmes et de la vie en général (Greer et Tolbert, 1986; Eisner, 1989; Riedlinger, 1994).

Des articles témoignent du potentiel thérapeutique de la MDMA dans de nombreuses indications : **dépressions, symptômes anxio-dépressifs, syndromes post-traumatiques (agression, viol, deuil...), problèmes de couples, troubles phobiques, troubles psychosomatiques, conduites addictives à la cocaïne et à l'alcool ...**mais aussi dans le traitement des **douleurs d'origine psychique ou physique** (stade terminal de cancers, arthrite spinale...) (Vaille, 1986; Eisner, 1989; Greer et Tolbert, 1990; Saunders, 1997). Riedlinger suggèrera aussi une utilité de la MDMA dans la **prévention des passages à l'acte suicidaire** chez des patients dépressifs (par atténuation de leur souffrance psychique et de leur sensation d'isolement), ou encore dans les cas **d'autisme chez l'enfant** (pour son potentiel à favoriser la communication) (Riedlinger, 1994).

Le **schéma thérapeutique** propose en général l'ingestion d'une dose de 50 à 200 mg (habituellement 100-150mg), suivie en général d'une deuxième dose de 50 à 75 mg quelques heures après, au moment où les effets de la première dose diminuent (pour favoriser un retour plus progressif à un état de conscience normal). La fréquence des séances de psychothérapie sous MDMA dépend de chaque cas mais en général, les séances sont **espacées d'au moins deux semaines** (Downing, 1986; Greer et Tolbert, 1986; Eisner, 1989). Un psychothérapeute a estimé qu'une séance de 5 heures sous MDMA équivalait en terme de travail psychique à 5 mois de séances hebdomadaires (Riedlinger, 1994).

Toutes les conditions sont rassemblées pour développer une expérience sous MDMA optimale et sans risque : exclusion des patients à troubles somatiques (hypertension, problèmes cardiovasculaires, épilepsie...) ou à perturbations mentales ne permettant pas un travail intrapersonnel. Le patient est **mentalement préparé** à la séance au cours de laquelle il sera en général allongé, seul, en couple ou en groupe, dans une ambiance relaxante, souvent musicale. A la fin de la séance, le patient dialogue avec son psychothérapeute mais il peut aussi vivre l'expérience en compagnie de celui-ci (qui quelques fois consomme aussi la MDMA) (Eisner, 1989; Greer et Tolbert, 1990).

Mais, malgré leur enthousiasme devant le succès de leurs expériences, les psychiatres adeptes des techniques psychothérapeutiques catalysées par la MDMA **n'ont pas su convaincre les milieux psychiatriques conventionnels** (notamment, en Europe où l'adhésion à ces méthodes fut très faible) et encore moins les autorités publiques qui interdirent le produit pour ses risques toxiques. **L'absence d'une théorisation cohérente** de l'expérience sous MDMA,

le choix mal défini des malades, le vague des objectifs de traitements, **l'absence de comparaison de groupes et d'études en double-aveugle** leur furent en particulier reprochés (Vaille, 1986; Bakalar et Grinspoon, 1990; Saunders, 1997).

Depuis que la MDMA a été interdite aux Etats-Unis, son usage thérapeutique a été interdit par l'OMS dans la plupart des pays à l'exception de la Suisse, qui n'a pas signé la convention internationale de Vienne sur les psychotropes. Dès lors, la recherche s'est focalisée essentiellement sur la toxicité de la MDMA (Riedlinger, 1994, Saunders, 1997).

Seul, un **groupe de psychothérapeutes helvétiques** (Société Médicale Suisse pour les Thérapies Psycholytiques) a officiellement poursuivi les recherches, entre **1988 et 1993**, chez des patients souffrant de troubles dépressifs, de troubles obsessionnels compulsifs et de troubles liés à la nourriture (boulimie...). Apparemment, les résultats (non disponibles) furent "positifs" (d'après un sondage effectué auprès des psychiatres pratiquants et les ex-patients) mais sans doute pas assez convaincants puisque les essais thérapeutiques de la MDMA furent **abandonnés**.

A l'heure actuelle, quelques psychiatres et psychothérapeutes, notamment américains, danois et allemands, utiliseraient encore la MDMA de façon illégale (Saunders, 1997).

⇒ **L'absence d'essais cliniques selon les normes actuelles, l'absence de certitude d'un effet thérapeutique, les risques à court et long terme de la MDMA justifient l'abandon actuel de ce produit pour un éventuel usage thérapeutique.**

1.2 - Usage "récréatif"

Réservée au départ à un usage thérapeutique restreint, l'ecstasy est devenue une drogue récréative pour les amateurs de nouvelles sensations fortes. D'abord consommée en privé dans des cercles d'amis, elle s'est ensuite installée comme drogue de loisir associée à la danse.

Aucune étude épidémiologique formelle ne relate les types de comportement d'usage de la MDMA. Cependant, plusieurs contextes d'utilisation sont habituellement rapportés (Steele et al., 1994).

L'étude de l'TREP sur 163 sujets apporte quelques indications sur les circonstances habituelles de consommation : les raves pour 60% d'entre eux, les clubs et discothèques (56%), les "technivals" (22%), les festivals (20%). Les sujets disent également consommer en privé (60%) et dans diverses autres circonstances (22%) (Ingold et al., 1997).

1.2.1 - Usage dans un contexte intime

A l'origine, aux Etats-Unis, l'ecstasy se consommait dans un cadre intime, amical ou familial. De même en France ou dans d'autres pays comme la Hollande, la diffusion de l'ecstasy était **à ses débuts strictement privée** et touchait surtout des milieux élitistes : intellectuels, artistes...(Eisner, 1989; Peroutka, 1990; Van Laar et al., 1996).

Si l'ecstasy est actuellement encore majoritairement consommé dans le contexte des raves ou autres manifestations festives, certains parlent d'une nouvelle tendance d'utilisation de l'ecstasy en cercle privé, mais aucune donnée officielle ne peut la confirmer et ce type d'usage est de toute manière difficilement évaluable. A titre indicatif, 60% des sujets (au nombre de 163) de l'étude de l'IREP déclarent quelques fois consommer l'ecstasy en privé en dehors de tout contexte festif (Ingold et al., 1997).

De drogue festive, l'ecstasy serait en phase de devenir une drogue du solitaire (Kokoreff, 1996; Roy, 1998).

Les "voyages sous ecstasy" réalisés seul ou entre amis dans un environnement calme et rassurant semblent caractérisés par des effets psychologiques plus subtils que dans le cadre d'une rave, relevant de l'expérience psychothérapeutique.

Si l'usage privé de l'ecstasy rime avant tout avec **plaisir et loisir**, certains trouvent en l'ecstasy un moyen de résoudre leurs problèmes relationnels (problème de couple, au travail...), de mieux communiquer avec leur entourage...D'autres, comme les intellectuels et artistes, le consomment dans un but bien particulier : développement spirituel et personnel ou encore création. Mais ces différents types d'utilisation **restent très anecdotiques** (Eisner, 1989).

Usage dans un but de développement spirituel et personnel :

Les qualités "psychothérapeutiques" de l'ecstasy ont séduit certaines personnes souhaitant simplement connaître un développement personnel et spirituel dans un cadre solitaire, à deux (couple, avec un guide expérimenté...) ou en groupe (amis, adeptes d'une pratique comme le yoga...). Certains considèrent même l'ecstasy comme une drogue "enthéogène", c'est à dire comme un catalyseur facilitant les expériences spirituelles et mystiques.

Divers contextes d'utilisation ont été rapportés : méditation, exploration et développement intrapersonnels, "harmonisation" interpersonnelle, pratiques religieuses (certains moines bouddhistes utilisent la MDMA pour atteindre un état méditatif plus profond, un moine bénédictin rapporte une aide à la prière et à la communication avec Dieu), yoga, arts martiaux (kung fu, kendo...).

D'après ces pratiquants, la MDMA permettrait d'atteindre rapidement un état de clairvoyance et de zen unique (comparable pour certains expérimentés à un état atteint après plusieurs années de travaux méditatifs), de rencontrer et d'explorer son "moi", de contrôler l'énergie de son corps, mais aussi de s'ouvrir à l'autre. Certains décrivent un sentiment de "communion avec la nature" ou même un sentiment d'"ouverture à Dieu". L'expérience sous MDMA est souvent décrite comme très enrichissante.

Ainsi, la MDMA, en dehors de son intérêt (contesté) dans le traitement de certains troubles psychiatriques, serait un excellent outil de réalisation et développement personnel permettant à une personne en bonne santé mentale d'atteindre un état de plein potentiel émotionnel, mental et spirituel.

Mais, un guide expérimenté, pas forcément un psychothérapeute, devrait accompagner toute nouvelle expérience car des résurgences de situations traumatisantes ou des profondes remises en cause peuvent se produire et déstabiliser le sujet.

Si à priori, la MDMA paraît attrayante dans ce type d'usage, l'expérience peut s'avérer négative, en particulier chez des personnalités fragiles ou instables (Eisner, 1989; Saunders, 1997).

Usage dans un but créatif :

La MDMA a aussi été proposée comme un stimulant de la créativité.

Les artistes, écrivains ou inventeurs parlent souvent de leur création ou invention en décrivant une soudaine inspiration, une vision ou un rêve, dans un état de conscience inhabituelle. La MDMA permettrait, à faibles doses, d'accéder à un tel état de conscience alternatif et favoriserait ainsi l'inspiration. L'"Institut pour la recherche psychédélique" à San Francisco avaient déjà montré le potentiel de certaines drogues comme le LSD ou la mescaline à induire l'inspiration.

En particulier, la MDMA prise à des doses de 50 mg stimulerait la verbosité et la créativité de l'écrivain. Par contre, les artistes cherchant leur inspiration dans des "excursions visuelles" ne trouveront pas d'intérêt à l'expérience sous MDMA (faiblement hallucinogène) et préféreront le LSD (Eisner, 1989).

1.2.2 - Usage dans un contexte festif

Dès 1987, l'ecstasy se développe comme "**dance pill**", commence à envahir la vieille Europe, notamment l'Angleterre où l'ecstasy devient une mode, laquelle est désormais à comprendre dans un nouveau courant musical : l'"acid house music", puis la "techno", rythmant de manière endiablée les soirées "raves" (Maxence, 1996).

a - Acid House et Culture Rave

A l'origine, la "House music" semble être née dans les clubs underground de Détroit et Chicago, au début des années 80. Ce nouveau genre musical se répand ensuite en Europe, notamment en Grande-Bretagne où il connaît un large succès avec les "Acid-Parties" où sont consommés le LSD et l'ecstasy. Ces soirées seront ensuite surnommées "rave-parties" ou "soirées rave", le terme "*rave*" signifiant "**divaguer**", "**délirer**".

Importées d'Angleterre, les "raves" apparaissent en France en 1989, dans les clubs branchés de Paris et attirent aujourd'hui une population jeune de plus en plus nombreuse.

Une véritable culture rave se développe.

Se réclamant à l'origine d'une pseudo-philosophie, la culture rave, **culture de la danse et de la fête**, prône aussi le rassemblement de la jeunesse européenne adepte d'une certaine vision de la vie, fondée sur le rapprochement avec la nature et la recherche du délire face à la société des gens établis (Morel, 1995; Cammas, 1996). Mais certains sociologues caractériseront ce mouvement culturel de "**mouvement athéorique, areligieux, hédonique et individualiste**" et le rapprocheront du psychédéisme des années 1970 (Maxence, 1996).

En Grande-Bretagne, le mouvement rave culmine durant l'**été 1988**, rebaptisé "**The summer of love**", en écho au mouvement "Peace and love" de la fin des années 60 (Readhead, 1992).

b - La soirée "rave"

Les soirées "rave" sont des soirées qui rassemblent **des centaines voire des milliers de jeunes** et se déroulent soit de façon **clandestine** dans des lieux **insolites et isolés** (entrepôts, hangars, usines désaffectées, champs, forêt...), des lieux privés (châteaux et leurs dépendances...), soit **officiellement** dans des discothèques ou autres lieux autorisés comme c'est la tendance actuelle. L'annonce confidentielle des raves clandestines (ou encore "free party") se fait de bouche à oreille, par des "*flyers*", tracts indiquant les coordonnées de la rave (date, heure et lieu d'un premier rendez-vous à partir duquel les participants se rendront sur les lieux même de la Rave) ou encore par des **annonces passées dans des journaux underground** ou sur des radios pirates.

Les ravers se réunissent ainsi pour de **véritables marathons de danse** qui dureront souvent **au delà de la nuit** puisque des "*afters*" (continuation de la Rave dans un autre lieu) sont souvent proposés. Il est alors difficile de ne pas concevoir l'aide de substances stimulantes du type ecstasy pour repousser la fatigue (Kokoreff et Mignon, 1994; Morel, 1995). Les afters se déroulent quelques fois dans des lieux privés et calmes et répondent alors à un besoin du raver de se sentir entouré au moment où l'euphorie et la transe laissent la place à des sentiments de tristesse, d'insécurité et d'inquiétudes. Ces afters correspondent alors souvent à une consommation secondaire de drogues ou médicaments pour atténuer les effets de la "descente" et se calmer (Ingold et al., 1997).

La musique :

C'est l'élément fondamental de la soirée rave. Elle est **issue de la "Acid House"** (née chez les disc-jockeys de Chicago et de Détroit), le terme "**acid**" est un terme argotique désignant les **manipulations sur les disques** réalisées grâce aux nouveaux matériels de l'informatique musicale et le terme "**house**" fait référence à la "**musique que l'on fabrique chez soi**". C'est donc une musique de danse qui utilise le collage de morceaux divers ou la transformation des rythmes des musiques pour les rendre dansantes. Elle se caractérise souvent par des **sons de basse profonde, "saupoudrés" de petits bruits électroniques**, organisés en boucles **répétitives** sur un rythme extrêmement rapide **oscillant entre 150 et 250 battements par minute**, qui contribue à accélérer considérablement les pulsations cardiaques des ravers (environ 150 battements par minute), notamment s'ils sont sous l'effet de l'ecstasy ou d'une autre drogue. La **résonance en écho du rythme musical et du rythme cardiaque facilite l'entrée en transe**.

Mélange originel de rythmes noirs américains et de pop synthétique, cette musique au rythme syncopé a donné naissance à de **multiples tendances** : la "Techno" (uniquement instrumentale, version améliorée de la "house"), le "Garage" (d'inspiration afro-américaine), la "Trance" (rythme rapide et régulier), le "Goa Trance", le "Jungle", le "Hard Core Trance" (version allemande), l' "Acid jazz", le "Deep House", le "Tribal House", la "Progressive Undergroup", le "Bakalao" (en Espagne)...(Kokoreff et Mignon, 1994; Morel, 1995; Berreta, 1996; Schnee, 1996).

Les D.J. (Disk-jockeys) :

Ils sont les "maîtres de la cérémonie" puisqu'en combinant à la musique, des effets lumineux (lasers, stroboscopes...), des projections de vidéos et des fumigènes, ils contribuent

à créer une atmosphère psychédélique et à amener les ravers dans un état de transe. **L'ecstasy, citée explicitement ou implicitement dans de nombreuses chansons**, vient s'inscrire tout naturellement comme élément indispensable pour atteindre cet état second. Avec les rythmes électroniques qui aiguillonnent le corps viennent aussi les drogues synthétiques pour exciter les sens... (Readhead, 1992; Kokoreff et Mignon, 1994).

Les "Sound system" :

Un "sound system" se forme autour d'un petit groupe de cinq personnes environ ayant de bonnes connaissances techniques (électronique, son...) et possédant tout le matériel professionnel nécessaire pour organiser et animer à lui seul une "free-party" (fête en général gratuite) dans des lieux insolites. Plusieurs "sound system" peuvent participer à l'animation d'une même soirée à tour de rôle (Ingold et al., 1997).

c - Le marketing des raves :

Les soirées "rave" vont vite faire l'objet d'une **récupération commerciale** et ainsi perdre leur caractère spontané. Les Raves "sauvages" tenues très secrètes vont petit à petit laisser la place à des Raves très organisées et bien "managées" par des professionnels du spectacle (Garance production, Cosmos Factory, Dragoon Fly...) ou des associations défendant la musique techno. Des sponsors (comme la chaîne de télévision MTV, la FNAC...) apportent l'aide financière.

Des moyens de communication et d'information ont été mis en place : presse spécialisée (Coda, Eden, Techno-House...), stations de radio FM (Radio-Nova, Radio MD-40...), messagerie télématique (3615 RAVE...), Internet...

Une **mode vestimentaire** est aussi apparue avec comme principe de base : décontraction, fantaisie et extravagance. Les tenues s'inspirent diversement du style psychédélique (Chemises à fleurs, lunettes roses, tuniques indiennes...), casual (qui s'inspirent des tenues de sport), exotique (tenues de plage...) ou ethnique. Les vêtements sont amples, les chaussures confortables, l'essentiel est de se sentir à l'aise (Readhead, 1992; Kokoreff et Mignon, 1994; Morel, 1995, Testa Turri, 1996).

Les vêtements et le matériel publicitaire sont souvent représentés par un symbole hérité des années 70 : le visage rond et souriant. Ce symbole signifie implicitement "Acid house" + "Ecstasy" = "Bonheur". D'ailleurs certains tee-shirts comportent les lettres A et E dans les yeux du visage (Anonyme, 1994).

Manchester, lieu de naissance européen des "Acid House Party", est devenu un des hauts lieux de la scène Rave avec ses stylistes, ses boutiques de mode, ses boîtes, ses disquaires et studios d'enregistrement (Readhead, 1992).

Des festivals Technos et des technivals (rassemblements organisés sur plusieurs jours, animés par plusieurs "sound system", dans des lieux retirés) se sont aussi développés.

A Berlin, la "**Love parade**", évènement underground il y a quelques années, est devenue une des grandes messes mondiales de la musique techno, réunissant chaque année des centaines de milliers de "ravers" (200 000 en 1995, 600 000 en 1996) venant du monde entier (européens, japonais, américains, australiens...) (Schnee, 1996).

En France, ces rassemblements se développent aussi : à Fontainebleau (jusqu'à 6000 personnes réunis le temps d'un week-end), festival techno à Annecy (Semnoz)...(Readhead, 1992; Kokoreff et Mignon, 1994, Le courrier savoyard, 1996). Le festival de musique du Printemps de Bourges a inclu en 1997 une rave-party dans son programme (Ingold et al., 1997).

d - "Rave" et ecstasy

Les mouvements dans le domaine musical ou dans le style de vie ont souvent eu leur "drogue" à la mode. Ainsi, comme le cannabis et le jazz dans les années 30, le LSD et le psychédéisme dans les années 60, la cocaïne et le rock dans les années 70-80, le cannabis et le reggae à la même époque, l'ecstasy s'intègre à la fin des années 80 dans le mouvement "rave" (Globe Hebdo, 1994; Kokoreff et Mignon, 1994).

L'usage de l'ecstasy s'est en effet développé lors des soirées "raves". Consommée en groupe, l'ecstasy participe avec la danse, la musique et les effets sonores et lumineux à une mise en condition des participants qui n'est pas sans rappeler le rituel initiatique propre à certaines civilisations (Morel, 1995). Les effets recherchés sont un état de transcendance et une sorte de communion dans un plaisir collectif. Les "ravers" se retrouvent ainsi dans un univers hors du commun qui célèbre la liberté, le plaisir et l'amour.

De nombreux adeptes convaincus que la musique techno peut à elle seule procurer une expérience alternative, se défendent contre l'équation classique "Rave" = "Ecstasy" souvent utilisée par les médias.

Mais, les témoignages de Ravers, qualifiant leurs expériences de rave sous ecstasy sont évocatrices : "état de pleine jouissance", "vertigineux", "vertige amoureux à la nature divine", "heures de paradis", "tout devient beau, tu entres dans la bulle", "état de jubilation proche de la transe", "extase", "nirvana" ... mais quelques fois, l'expérience tourne au cauchemar...(Eisner, 1989, Saunders, 1997; Ingold et al., 1997). Certains déclarent même que la musique techno et la puissance des décibels avec laquelle elle est diffusée ne sont supportables que sous l'effet de la drogue (Ingold et al., 1997).

Si l'ecstasy reste la drogue associée aux "raves", de nombreux autres drogues circulent actuellement dans ces soirées.

2 - CARACTERISTIQUES ET AMPLEUR DE LA CONSOMMATION

Présents dans les soirées "rave", en discothèque et dans mille autres lieux, les usagers d'ecstasy sont difficiles à dénombrer et leur profil demeure flou.

En France, la consommation d'ecstasy n'a pas encore fait l'objet de recherches systématiques et son appréhension par les systèmes de santé ordinaires de recueil de données est globalement rudimentaire. La recherche pilote sur l'ecstasy réalisée dernièrement par

l'IREP en préparation d'un travail plus approfondi apporte cependant quelques données sur une population de 163 sujets (recensés dans les milieux festifs), données à interpréter avec grande prudence puisque l'échantillon ne prétend pas représenter les consommateurs dans leur ensemble (Ingold et al., 1997).

Par ailleurs, faute d'enquêtes sociologiques ou ethnologiques solides, les données d'interpellations de l'OCRTIS mais aussi les appels aux centres Anti-Poisons, avec toute la prudence que leur utilisation implique, sont un moyen indirect de mesurer l'ampleur du phénomène (Kokoreff, 1996, Lapostolle et al., 1997).

Aussi, nous évoquerons dans ce chapitre les résultats de quelques études menées aux Etats-Unis ou dans des pays européens également concernés par le fléau "ecstasy" (Angleterre, Pays-Bas, Allemagne...), en gardant à l'esprit que l'extrapolation à un modèle français de consommation devra se faire avec précaution compte tenu des spécificités économique, sociale, culturelle... propre à chaque population. Ces données n'ont donc qu'une valeur indicative et peut-être même prédictive puisque le phénomène ecstasy est relativement récent en France.

2.1 - Caractéristiques des consommateurs

2.1.1 - Age

Il s'agit d'une population jeune. Les adolescents constituent un groupe particulièrement exposé, mais la consommation d'ecstasy est aussi un comportement présent dans la population adulte.

En Angleterre :

L'ecstasy concerne principalement les jeunes âgés de 15 à 30 ans, les nouveaux consommateurs de masse étant les adolescents (Kokoreff et Mignon, 1994; Mignon, 1996, Saunders, 1997).

En France :

L'OCRTIS rapporte en 1996, que sur 1179 usagers interpellés, environ 70 % ont entre **18 et 25 ans**, avec une proportion d'adolescents négligeable (2.7%) (OCRTIS, 1996) (cf *tableau XIII*).

La dernière étude de l'IREP (Ingold et al., 1997) menée sur un échantillon de 163 sujets consommateurs rapporte une moyenne d'âge de 26.8 ans, l'âge des sujets variant de 18 à 48 ans.

2.1.2 - Sexe

Comme pour les autres drogues, les usagers sont **majoritairement des hommes**.

En France, d'après les données de l'OCRTIS (1996), la proportion des hommes est d'environ 85% (cf *tableau XIII*). On peut noter cependant que la proportion des femmes (près de 14%) représente près du double de celle d'usagers de cannabis (7 %) (OCRTIS, 1996).

De son côté, l'étude de l'IREP rapporte près de 66% d'hommes et 34% de femmes (Ingold et al., 1997).

2.1.3 - Milieu socio-économique

Au départ, aux *Etats-Unis et en Angleterre*, l'ecstasy touchait certaines classes sociales plutôt aisées (yuppies, étudiants, monde des médias et du show-biz....) mais petit à petit, elle s'est considérablement popularisée et banalisée, touchant toutes les classes de la société. Désormais, l'ecstasy est installé dans la culture pop britannique (Kokoreff et Mignon, 1994; Mignon, 1996).

Le milieu homosexuel semble aussi être un milieu particulièrement impliqué en Grande-Bretagne (près de la moitié des homosexuels interrogés lors d'une journée militante déclare avoir essayé l'ecstasy au moins une fois) (Saunders, 1997).

En France, dans l'ensemble, il s'agit d'une population de nationalité française (85 %) (Kokoreff, 1996), **mieux insérée professionnellement** (près de 48% d'actifs) par rapport aux consommateurs d'autres drogues (environ 20% pour l'héroïne). Il est toutefois difficile de définir l'appartenance sociale des usagers d'ecstasy. En effet, sont classés dans la catégorie "sans profession" les lycéens et étudiants, ce qui limite la signification des résultats (cf **tableau XIII**) (OCRTIS, 1996).

L'étude de l'IREP apportent aussi des informations intéressantes même si elles sont à relativiser. La majorité des sujets de l'échantillon font partie de la population active : 45% de salariés, 22% d'étudiants, 20% de sujets exerçant une activité libérale ou artistique et 11% de bénéficiaires du RMI. Un niveau d'études supérieures est atteint par la majorité des sujets (53%). Par ailleurs, 70% des sujets sont célibataires et 29% vivent en couple (Ingold et al., 1997).

En France, si au départ l'ecstasy était aussi "réservée" à des milieux aisés, elle s'est actuellement **popularisée et touche diverses couches sociales** (Kokoreff, 1996).

Tableau XIII :

Caractéristiques des usagers d'ecstasy et de LSD interpellés en 1996 (OCRTIS, 1996)

	A G E						S E X E				P R O F E S S I O N			
	- 18	%	18-25	%	+25	%	H		F		ACTIFS		SANS PROF	
	ans		ans		ans			%		%		%		%
ECSTASY	32	2,7	867	73,6	280	23,7	1020	86,5	159	13,5	560	47,5	619	52,5
L.S.D	10	3,7	193	72,4	64	23,9	225	84,3	42	15,7	115	43,1	152	56,9

A noter que les consommateurs d'ecstasy semblent posséder le même profil que les consommateurs de LSD.



2.2 - Habitudes de consommation

2.2.1 - Le mode d'administration

Consommer de l'ecstasy est simple, rapide et propre puisqu'il suffit d'avalier le comprimé ou plutôt de "gober la pilule" (selon le langage des consommateurs). Ainsi, la voie orale est la voie d'administration la plus courante.

Dans de rares cas, les consommateurs écrasent leurs comprimés ou achètent directement la MDMA sous forme de poudre (difficile à trouver). Plusieurs voies d'administration peuvent alors être utilisées : voie nasale, sublinguale, intraveineuse (I.V.), intra-musculaire (I.M.) voire même anale.

Les personnes ayant "sniffé" la poudre déclarent en général obtenir une montée plus rapide mais une durée d'action diminuée et surtout un problème d'irritation nasale (Eisner, 1989; Ingold et al., 1997). De même, la voie sublinguale permettrait une absorption complète et un effet rapide mais le goût amer de la MDMA en fait une voie d'administration très rare (Eisner, 1989).

A la recherche d'un effet rapide et intense, certains préfèrent l'injection I.V. ou I.M. (après dissolution dans l'eau), voire même l'insertion anale (Saunders, 1997). Mais l'expérience du "rush" ou du "flash" connue pour d'autres drogues (comme la cocaïne) prises en injection ne se produit pas avec la MDMA. A titre indicatif, l'étude allemande de Keup (1997) rapporte 2,6% de consommateurs utilisant la voie I.V. (sur 565).

2.2.2 - La quantité ingérée

L'ecstasy n'est pas une drogue comme les autres puisque sa consommation est le plus souvent épisodique, situationnelle, liée à un contexte de fête. Ainsi, la quantité ingérée se limite **le plus souvent à un voire deux comprimés** par nuit de fête. Mais avec les "afters" et les manifestations festives organisées sur un week-end entier, les prises peuvent atteindre **jusqu'à une dizaine d'ecstasy sur 48 heures** (Cammass, 1996, Ingold et al., 1997).

La première fois, le novice ingère en général $\frac{1}{4}$ voire $\frac{1}{2}$ comprimé, puis au fur et à mesure des fêtes, surtout si celles-ci sont rapprochées, il est amené à augmenter petit à petit les doses pour retrouver les effets de la première fois (problème de tolérance) (Ingold et al., 1997).

2.2.3 - La fréquence de consommation et les profils de consommateurs

♦ Plusieurs profils de consommateurs peuvent être définis mais il est difficile d'évaluer leur importance relative :

- Le **consommateur curieux** qui teste le produit une fois et l'abandonne après une ou plusieurs rares prises. Ce type de consommateur semble représenter une majorité des cas.

- Le **consommateur occasionnel** (environ une fois par mois) qui gobe sans grand intérêt au gré des circonstances. En général, sa consommation s'effiloche et semble s'éteindre.

- Le **consommateur modéré** qui gère une consommation d'allure occasionnelle, mais prolongée dans le temps. Sa consommation est raisonnée (il préfère se priver que de gober n'importe quoi et prend toutes les précautions pour optimiser l'expérience).

↳ Ces trois profils représentent **la majorité des cas** et sont à bien différencier du 4^{ième} profil. La consommation de la drogue est **maîtrisée**, reste récréative et ne perturbe pas la vie sociale du sujet. L'arrêt ne présente pas de difficulté.

- Le **consommateur intensif** (à l'afflux de tous les événements raves et soirées techno) qui séduit par le produit, le consomme en toute insouciance. Sa consommation au début épisodique s'accroît progressivement en quelques mois. Il consomme la drogue au moins tous les week-ends voire quotidiennement et semble dépendant. Dans ce groupe, on retrouve les polyconsommateurs qui associent tous les produits, les consommateurs en souffrance qui utilisent l'ecstasy comme une automédication... La consommation répond alors à un besoin et remplit une fonction d'oubli. Le consommateur intensif a souvent des difficultés professionnelles et familiales. Son profil se rapproche de celui du drogué classique (Van Laar et al., 1996; Schwartz et Miller, 1997; Saunders, 1997; Ingold et al., 1997).

Les consommateurs qui ont "gobé" intensivement pendant plusieurs mois, voire même deux à trois ans, tentent en général d'arrêter après une soudaine prise de conscience. Cette démarche est souvent difficile car l'arrêt est fréquemment assorti d'un état dépressif plus ou moins grave. Les raisons de cet arrêt sont généralement l'effet de tolérance au produit, la déprime systématique de plusieurs jours suivant les "petites heures" de bonheur sous ecstasy, voire d'autres effets à long terme comme l'amaigrissement, les insomnies, les troubles confusionnels et anxieux... ou encore des problèmes sociaux (Ingold et al., 1997, Saunders, 1997).

♦ Si la fréquence d'utilisation de l'ecstasy reste actuellement le plus souvent hebdomadaire, elle pourrait devenir de plus en plus quotidienne avec le **développement d'une consommation déritualisée, privée et solitaire** avec toutes les complications que cela implique en terme de toxicité et dépendance...(Roy, 1998).

♦ En fait, la consommation d'ecstasy se fait souvent selon des **rythmes difficiles à faire préciser**. Dans son étude, l'IREP a défini des "épisodes de consommation" (pouvant durer de quelques heures à quelques jours). Pour 71% des sujets, le nombre d'épisodes de consommation est supérieur à 10, avec une moyenne de 177 épisodes, traduisant une consommation globalement élevée bien que répartie sur des durées variables. Pour 28% des sujets, ce nombre se situe entre 1 et 10 (Ingold et al., 1997).

2.2.4 - La durée moyenne de consommation

En général, on peut estimer qu'en France, la durée de consommation **varie de plusieurs mois à trois ans** (Ingold et al., 1997).

En Allemagne, l'étude de Keup sur 565 sujets (recensés entre 1976 et 1996) rapporte une durée moyenne d'utilisation de 4,9 mois.

2.2.5 - Les autres produits consommés

♦ **La majorité des usagers consomment ou ont consommé d'autres drogues.** Arrivent en tête le cannabis (99%) et l'alcool puis, le LSD (85%), la cocaïne (72%), les amphétamines (36%), la kétamine (4%), les ballons de protoxyde d'azote...

Comme pour les autres drogues, la consommation d'ecstasy s'est greffée dans la majorité des cas sur une consommation plus ancienne de cannabis. Le cannabis apparaît comme étant le premier produit consommé pour la majorité des sujets, suivi lors d'une seconde étape par l'ecstasy (53%), le LSD (24%), la cocaïne (12%) et l'héroïne (10%). La tendance actuelle évolue vers la poly-consommation (Ingold et al., 1997).

♦ Les associations sont fréquentes pour prolonger, intensifier, modifier les effets de l'ecstasy ou encore amortir les "descentes" d'ecstasy (thymie dépressive, ralentissement physique et psychique, engourdissement, épuisement...) (Eisner, 1989; Saunders, 1997; Ingold et al., 1997) :

- *Ecstasy et cannabis* : beaucoup de "ravers" aiment cette combinaison mais l'état de "défonce" dans lequel le cannabis met, réduit l'état de clairvoyance de la MDMA. Le cannabis est en général fumé dès l'absorption d'ecstasy pour "faire monter l'ecstasy" puis en fin d'expérience pour soulager les effets de la descente.

- *Ecstasy et alcool* : l'alcool réduit la clairvoyance et la stimulation induites par l'ecstasy. En France et en particulier dans les discothèques, l'alcool (souvent associé aux sorties en général, à l'esprit de la fête et de la convivialité) est très souvent associé à l'ecstasy alors que ce mélange est nocif. En particulier, la descente d'ecstasy, en association avec l'alcool est très mauvaise.

- *Ecstasy et LSD* : le LSD est fréquemment associé à l'ecstasy. Il est utilisé pour ses qualités hallucinogènes et pour intensifier les effets de plaisir. Mais en réalité, la combinaison est diversement appréciée. En effet, pour certains, l'ecstasy, pris avant le LSD amplifierait les effets psychédéliques du LSD et permettrait d'éviter les "bad trips" (par son action positive sur l'humeur). Pour d'autres, le LSD perdrait ses effets habituels et potentialiserait les effets de l'ecstasy.

- *Ecstasy et amphétamine* (en particulier la méthamphétamine ou "speed") : cette association permet une potentialisation des effets énergisants, une prolongation de "l'expérience" mais elle diminue les qualités chaleureuses de la MDMA.

- *Ecstasy et cocaïne* : Certains déclarent que la cocaïne annule les effets de l'ecstasy et vice versa. D'autres, plus rares utilisent cette association pour augmenter leur état de bien-être et d'euphorie, alliant les phases d'énergie de la cocaïne avec le côté planant et plus doux de l'ecstasy. Dans tous les cas, cette association diminuerait la clairvoyance induite par la MDMA.

- *Ecstasy et tabac* : l'ecstasy semblerait augmenter le désir de fumer.

- *Ecstasy et benzodiazépines* : les BZD sont généralement utilisées pour faciliter la descente (apaisement...).

⇒ Toutes ces associations peuvent s'avérer très dangereuses en potentialisant la toxicité de l'ecstasy (cf chapitre IV).

♦ Au Centre Anti-Poisons de Paris, pour 39% des appels concernant l'ecstasy (entre 1987 et 1996), la consommation de MDMA était associée à celles d'autres toxiques : il s'agissait pour 78% de stupéfiants répartis en LSD, cannabis et cocaïne. Les deux autres associations les plus fréquentes concernaient l'alcool et les médicaments pour 42% (Lapostolle et al., 1997).

♦ Pour certains, l'ecstasy semble avoir banalisé l'image des autres drogues expérimentées et utilisées dans le même cadre festif. Le couple "techno-ecstasy" en faisant découvrir la magie de la drogue est ainsi une porte ouverte à la consommation des nombreuses drogues proposées dans les soirées "rave". Pour atténuer la descente et retrouver l'apaisement, les usagers sont souvent tentés d'utiliser d'autres drogues. Par ailleurs, la tolérance s'installant à la suite d'une consommation trop fréquente d'ecstasy est aussi un motif de passage à d'autres drogues pour rechercher les sensations perdues ou expérimenter de nouvelles sensations (Ingold et al., 1997).

♦ Les "ravers" sont aussi des buveurs de "Smart Drinks" ou "Power Drinks" (cocktails surdosés en vitamines, oligoéléments, acides aminés, glucose), censés permettre de résister au sommeil et à la fatigue. Pour certains, ces boissons énergisantes représentent aussi un bon moyen de prévention contre la déshydratation et aussi contre la déplétion des neurotransmetteurs comme la sérotonine due à l'usage de l'ecstasy (par la présence dans certaines boissons de vitamines B et d'acides aminés précurseurs) (Kokoreff et Mignon, 1994; Morel, 1995; Schwartz et Miller, 1997; Bastigkeit, 1997).

2.3 - Evaluation de la consommation

Aucune donnée épidémiologique officielle ne permet d'évaluer de façon fiable l'ampleur de la consommation d'ecstasy par rapport à la population générale. Quelques données permettent cependant une estimation.

2.3.1 - Aux Etats-Unis

En 1987, sur un campus américain, sur 369 étudiants interrogés, 39% des étudiants avouaient au moins une prise d'ecstasy dans l'année écoulée (Peroutka, 1990; Lapostolle et al., 1997).

En 1990, un sondage effectué à l'Université de Tulane rapporta un usage d'ecstasy chez 24% des jeunes interrogés (Schwartz et Miller, 1997).

En 1996, une étude nationale estimait à 5% les jeunes américains de 16 ans utilisant de l'ecstasy (Schwartz et Miller, 1997).

2.3.2 - En Angleterre

Les estimations sur le nombre de consommateurs réguliers d'ecstasy varient énormément. Certains estiment que la consommation est en expansion, d'autres en diminution (Saunders, 1997). Selon les travaux d'un groupe situé à Manchester, il y aurait un million et demi environ de consommateurs d'ecstasy en Angleterre (Mignon, 1996).

En 1994, 8% d'une population de 7722 lycéens de 15 à 16 ans avoua consommé de l'ecstasy (Schwartz, 1997). L'ecstasy est la drogue la plus fréquemment rencontrée après le cannabis chez les adolescents (Saunders, 1997).

Le phénomène "ecstasy" touche villes et campagnes dans les mêmes proportions (Saunders, 1997).

2.3.3 - Au Pays-Bas

Les estimations des experts varient entre 20 000 et 0,5 million de personnes ayant essayé l'ecstasy, sur un total de 15 millions d'habitants. Des observations menées au cours de raves laissent à penser qu'entre 10 et 40% des 2000 à 20 000 participants par fête consomment de l'ecstasy (Van Laar et al., 1996).

Une enquête nationale menée en 1992 rapporte une proportion de 3,3% de jeunes de 12-18 ans ayant essayé le produit, avec une majorité de consommateurs dans la tranche 16-18 ans.

2.3.4 - En Allemagne

L'étude de Keup (1997) rapporte 418 consommateurs d'ecstasy recensés entre 1976 et 1995 (sur 1000 drogués interrogés chaque année) et 147 recensés pour la seule année de 1996, reflétant un fort accroissement de la consommation.

2.3.5 - En France

Les estimations (ni solides ni scientifiques) varient de 25 000 (d'après l'OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) à près d'un million (d'après l'association "Techno plus") d'usagers en France (Bonnin, 1997)...

Sinon, l'ampleur de la consommation peut se mesurer indirectement par le nombre d'interpellations effectuées par les services répressifs, concernant l'usage illicite d'ecstasy. Depuis 1990, ces interpellations ne cessent de croître : de 32 en 1990, elles sont passées à 1179 en 1996 (cf *tableau XIV*).

Tableau XIV :
Nombre d'interpellations pour usage d'ecstasy, de LSD, amphétamines et médicaments en France (OCRTIS, 1996)

	Ecstasy	L.S.D	Amphétamines	Médicaments
1990	32	72	54	113
1994	665	235	60	277
1995	1.122	229	70	361
1996	1.179	267	73	264

Par rapport à d'autres produits comme le LSD (en progression), les amphétamines (en stagnation), les médicaments stupéfiants (en régression) et l'héroïne (en régression), l'usage d'ecstasy est **en très forte progression** (OCRTIS, 1996).

A titre indicatif, l'IREP rapporte que dans 57% des cas, les sujets ont consommé pour la première fois entre 1993 et 1997 (Ingold et al., 1997).

Par ailleurs, le nombre d'appels parvenant au CAP de Paris pour des effets indésirables consécutifs à la prise d'ecstasy est en constante augmentation depuis 1987, reflétant aussi une consommation de plus en plus répandue (Lapostolle et al., 1997).

Les saisies de doses d'ecstasy sont aussi un bon indicateur de sa consommation (cf chapitre suivant).

3 - EVALUATION DU TRAFIC

Les données émanant des services de police furent les premiers éléments permettant une appréhension concrète du phénomène.

3.1 - Les saisies

A Amsterdam, en août 1989, la police fait une saisie record de 900 000 pilules d'ecstasy, produites par une firme chimique allemande (Oger, 1989).

En France, la première grosse saisie (2000 doses) remonte à juillet 1989 avec le démantèlement d'un réseau à Avignon. En 1994, un laboratoire clandestin est démantelé à Champigny, ses commanditaires sont belges et allemands (Anonyme, 1995).

Le total des saisies françaises est passé de **30** doses en 1987 à **349 210** doses en 1996. En terme de quantité, le marché de l'ecstasy est donc en pleine extension, ce qui confirme l'inflation de la consommation (cf *figure n°6* et *tableau XV*) (OCRTIS, 1996).

Dernièrement, le 15 **avril 1998**, les services de police ont saisi **358 000** doses à Calais, ce qui correspond au double des prises totales sur l'année 1997 et ce qui équivaut en valeur marchande à près de 10 millions de francs (journal télévisé de Canal +).

Figure n°6 (OCRTIS, 1996) :

L'ECSTASY EN FRANCE

les saisies

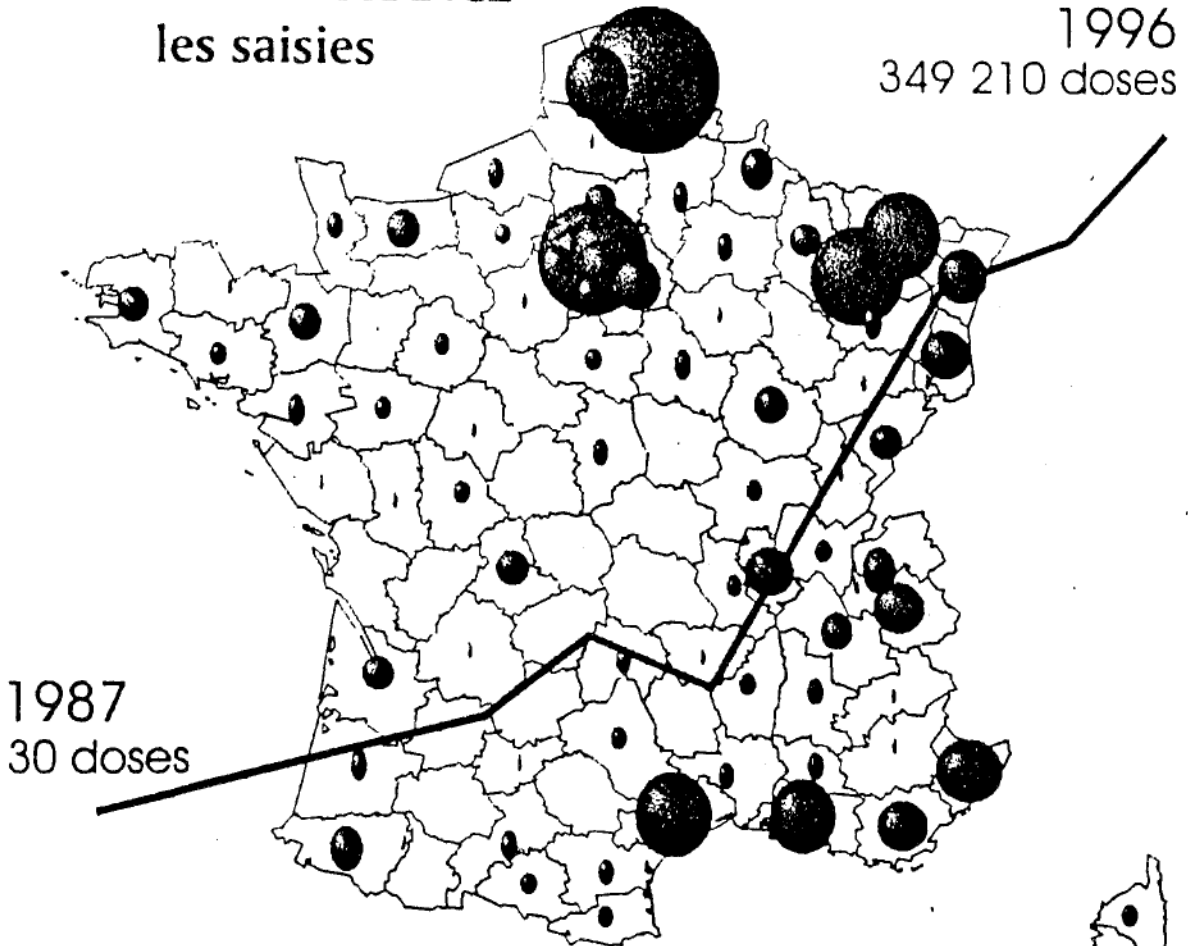


Tableau XV :

Evolution des saisies d'amphétamines, d'ecstasy et de LSD entre 1990 et 1996
(OCRTIS, 1996)

	Amphétamines (kg)	Ecstasy (doses)	L.S.D (doses)
1990	16	13.147	30.669
1994	79.6	254.804	74.004
1995	103,6	273.779	70.217
1996	127,9	349.210	74.780
95/96	+ 23,4 %	+ 27,5 %	+ 6,5 %

3.2 - Les trafiquants en France

Entre 1990 et 1996, le nombre de personnes interpellées pour trafic d'ecstasy est passé de 31 à 233. Sur les 233 interpellés en 1996, 64 sont des trafiquants internationaux, 169 des locaux.

Sociologiquement, la majorité (90%) des trafiquants d'ecstasy interpellés ont entre 18 et 35 ans. Ce sont des hommes (plus de 87%) français (plus de 74%) (OCRTIS, 1996; Kokoreff, 1996).

3.3 - Dispersion géographique en France

En France, les interpellations pour usage ou trafic d'ecstasy s'étendent de plus en plus sur le territoire national.

Les départements recensés sont passés de 21 en 1992 à 72 en 1996. Toutes catégories confondues, le **Nord** arrive loin devant les autres départements, devant Paris et les Alpes-Maritimes. Si l'ecstasy peut être considéré à première vue comme un phénomène urbain touchant les régions frontalières, elle n'exclut pas d'autres types de zones, plus éloignées des marchés étrangers comme la Marne, voire rurales, mais aussi certaines zones qui sont situées sur la façade ouest (Haute Garonne, Loire Atlantique) (Kokoreff, 1996, OCRTIS, 1996) (cf *figure n°6*).

De son côté, le service téléphonique "Drogue Info Service" a constaté que les appels évoquant l'ecstasy proviennent plus fréquemment d'Ile de France, des frontières Nord et Est, de la vallée du Rhône, du littoral méditerranéen, de Toulouse et de Rennes (pôles de la culture "techno-house" française.) (Bonnin, 1996).

3-4 - Flux de trafic en 1996, en France (cf *annexes n°1 et 2*) :

Pays d'acquisition :

L'ecstasy saisie **provient majoritairement des Pays-Bas** (83% des saisies). Pour le reste, 14% est d'origine inconnue et une petite partie provient de Belgique (1.3%) et d'Allemagne (1.68%).

Pays de destination :

La **destination première** de l'ecstasy saisie en France est l'**Espagne** (29.9%). Viennent ensuite la Grande Bretagne (17.9%), la France (13.4%) et l'Italie (6.6%).

L'Espagne serait le deuxième pays consommateur en Europe, l'ecstasy s'intégrant dans ce pays à un mouvement version hispanisée du phénomène néo-psychédélique : le "Bakalao", mélange de musique "acid house" et de mode "techno-grunge" (les premières pilules importées par des touristes anglais sont apparues en 1986 à Ibiza) (De Courson, 1996).

3.5 - Fabrication

La fabrication d'ecstasy ne requiert pas un équipement très compliqué. Pour les trafiquants, l'ecstasy et les drogues synthétiques en général présente le triple avantage de pouvoir être produites à proximité des lieux de consommation, d'être aisément dissimulables et compte tenu du prix des produits chimiques de base, de permettre des profits colossaux (Observatoire géopolitique des drogues, 1996).

Ainsi, si la production provient en partie de petits laboratoires clandestins locaux, l'ecstasy semble être fabriqué essentiellement au Pays-Bas mais aussi en Suisse et en Pologne (Chenaux, 1995).

Les pays de l'est, en particulier les pays de l'ex-bloc soviétique, sont également entrés en force sur le marché des drogues. Les produits chimiques de base étant soumis à aucun contrôle sérieux, les chimistes très qualifiés étant sous payés, il est très aisé pour les organisations mafieuses de reconvertir une industrie chimique à l'abandon dans la production massive de drogues de synthèse (Anonyme, 1995; Observatoire géopolitique des drogues, 1996).

3.6 - Distribution

Du fait du développement de la consommation de l'ecstasy, le prix de vente à l'unité est passé de 300 francs au début des années 1990 à environ **100-150 francs** à l'heure actuelle (IREP, 1995; Ingold et al., 1997). En terme de valeur, le marché de l'ecstasy reste toujours très fructueux puisqu'une dose est **produite au prix de quelques francs** (Kokoreff, 1996).

Les consommateurs sont approvisionnés à la fois par des **réseaux très organisés** de fabrication et de vente d'ecstasy et par un nombre de plus en plus grand de petits dealers et d'intermédiaires qui font l'allée retour France-Hollande, c'est le **"marché des fourmis"**. L'ecstasy se négocie à Amsterdam à 20 francs environ le comprimé pour l'achat d'une quantité minimale de 100 comprimés. Les petits dealers revendent ensuite les comprimés, à leur clientèle (constituée en général d'un réseau de copains) au prix du marché français, c'est à dire 100 à 150 francs, l'unité (IREP, 1995), ce qui lui permet entr'autre de financer sa propre consommation. Certains parlent de "deal de salon" (Ingold et al., 1997).

3.7 - Le marché des "Ecstasy"

Les "ecstasy" se présentent généralement sous forme de comprimés colorés et estampillés d'un dessin (animal, lettre, demi-lune...) (Cammass, 1996).

L'ecstasy peut prendre de nombreuses dénominations : "X" (appellation française la plus retrouvée), "XTC" (prononcer EX-TI-SI), "Adam", "Pilule d'amour", "Hug drug", "Heaven", "Snow-Ball", "Neptune"... mais peut aussi être vendu avec des surnoms pittoresques en rapport avec le dessin gravé sur le comprimé, signature d'une provenance et quelques fois d'une composition : "Colombe", "Cochon Rose"... (Touzeau et al., 1996, Saunders, 1997).

Il n'existe généralement aucune relation entre le prix et la qualité du produit, en termes de composition et de pureté (Van Laar et al., 1996). Actuellement, la qualité des produits vendus sous le nom d'ecstasy est très hétérogène. De plus en plus, certaines substances plus faciles et moins onéreuses à synthétiser sont vendues sous le nom d'ecstasy.

Ainsi, plusieurs tests analytiques effectués par des instituts de lutte contre la drogue ont montré une très grande variabilité dans la composition des "ecstasy" : quantité variable de MDMA, présence d'autres substances... Seul un quart des "Ecstasy" contiendrait de la MDMA pure, constituant un facteur de risque supplémentaire de survenue d'accidents toxiques imprévisibles (Cammass, 1996).

Voici, à titre indicatif, les résultats de plusieurs analyses :

◆ En 1994, une organisation hollandaise à fond gouvernemental nommée "Jellinek tests street drugs" a **testé 545 échantillons** (89% de comprimés et 10% de gélules) présentés comme de l'ecstasy. Parmi ces échantillons (Saunders, 1997) :

*83% contenaient des drogues de type "ecstasy" (sans autres drogues) dont :

63% de la MDMA pure (avec une concentration variant de **3 mg à 222 mg** avec une moyenne de 107 mg)

15% de la MDEA

3% de la MDA

2% d'autres phényléthylamines.

*Parmi le reste des échantillons :

9% contenaient de la caféine (dont la moitié étaient associée à de l'amphétamine)

3% que de l'amphétamine

5% du paracétamol ou d'autres drogues inconnus.

◆ Au Pays-Bas, les chiffres obtenus par le projet DIMS (Système d'information et de suivi des drogues) du NIAD (institut néerlandais pour l'alcool et les drogues) montrent que, pendant le premier semestre de 1995, sur **1 690 pilules examinées** à l'occasion de "House parties" et vendues sous le nom d'ecstasy (Van Laar et al., 1996) :

53,5% étaient composés de MDMA

26,8% de MDEA

1,2% de MDA

12,5% d'amphétamines

4% de placébos (levure de bière, paracétamol...)

0,1% de DOB

1,9% d'autres substances.

◆ Au Royaume-Uni, des comprimés d'"ecstasy" apportés à la "Leeds Addiction Unit" (concentration de MDMA variant de **88 à 140 mg**) contenaient quelques fois de la caféine, de l'amphétamine ou de la méthamphétamine. Certains comprimés ne contenaient pas de MDMA mais de la MDEA, de l'amphétamine, de la caféine, du paracétamol sous diverses associations, voire même de la kétamine (Wolff, 1995).

◆ Des comprimés appelés "ecstasy" peuvent aussi contenir en réalité de l'"**Herbal Ecstasy**", c'est à dire de l'Ephedra oriental (Ma Huang en chinois), plante composée d'éphédrine (Schwartz et Miller, 1997).

◆ Enfin, un **listing des différents "Ecstasy" analysés en Europe entre 1996 et 1997** a été dernièrement établi avec leurs caractéristiques (surnom, taille, couleur, dessin gravé et composition) et souligne bien la diversité actuelle du marché (cf *annexes n°3,4,5*) (Saunders, 1997).

4 – POLITIQUE ET PREVENTION

Face à l'ampleur du nouveau phénomène "ecstasy", la politique a d'abord été répressive, en particulier en Angleterre où une panique morale s'est installée à la suite des premiers cas de décès liés à la consommation d'ecstasy. La France a ensuite suivi cette politique pour tenter de prendre en charge ce nouveau fléau importé de l'Angleterre.

4-1 - Les conséquences d'une politique uniquement répressive :

◆ L'ecstasy est devenu illégal en 1986 en France mais cette seule mesure d'interdiction ne suffit pas puisque depuis la consommation n'a cessé d'augmenter (Anonyme, 1996b).

D'abord, l'interdiction d'une drogue incite à sa consommation : c'est le plaisir de braver l'interdit. Pour l'ecstasy, la prohibition a en plus ses dangers : la fabrication étant aux mains d'une mafia peu scrupuleuse, apparaissent sur le marché des substances altérées, souvent encore plus dangereuses, vendues sous le nom d'"ecstasy" (Fromberg, 1994).

◆ La politique française s'est orientée **dans un premier temps vers la répression des soirées "rave"**, connues comme un **haut lieu de consommation**. Mais comme le signale l'association "Techno plus", ce type de répression a des **conséquences sanitaires** et de plus semble avoir **favorisé la consommation**. En effet, en dehors des "raves grand public", le "raver" a plusieurs alternatives (Charlois et Benezech, 1997) :

Première alternative : les "ravers" consomment l'ecstasy chez eux, isolément pouvant poser des problèmes sanitaires (hésitation à appeler les secours par peur de la police alors que dans le cadre des raves, les secours apparaissent systématiquement) et surtout favoriser une consommation chronique (car déritualisée).

Deuxième alternative : les "ravers" sortent en discothèques (qui organisent de plus en plus des soirées techno). Mais une soirée en boîte étant moins plaisante qu'une soirée en rave, le "raver" frustré est incité à sortir plus souvent et donc consomme plus (soirées techno tous les soirs en boîtes à Paris). De plus en discothèques, les circonstances (consommation d'alcool, température ambiante élevée, difficulté de trouver de l'eau...) sont aggravantes pour l'usage de l'ecstasy. Sans compter que les "ravers" qui affluent en discothèques transmettent leur nouveau comportement de consommation à une population beaucoup plus large et moins initiée.

A ce sujet, le cas de la Grande Bretagne est tout à fait édifiant puisque depuis que les autorités britanniques ont interdit les "raves" (début 1995), la consommation de l'ecstasy a augmenté et s'est popularisée. La France semble avoir fait la même erreur...

Troisième alternative : les "ravers" se rendent à des "raves" clandestines ou "free party" (fête gratuite) organisées par des groupes "underground". Ces "raves" se sont beaucoup

développées. Dans ce cas, l'inquiétude vient du manque de sécurité (difficulté de gérer une foule de milliers de personnes, locaux quelques fois désaffectés et peu fiables), d'une absence de mesures sanitaires, d'une impossibilité rapide et efficace des secours (pas de téléphone, pas de service de sécurité, difficulté d'accès et isolement).

Par ailleurs, de plus en plus de petites "raves" privées (n'excédant pas 200 personnes) semblent se développer à l'heure actuelle.

Ainsi, avec la répression sur les "raves parties", la consommation d'ecstasy s'est popularisée et est devenue difficilement contrôlable.

♦ Aussi, face à l'échec d'une politique uniquement répressive, l'Etat français est devenu **"plus souple" en ce qui concerne les "raves"** et commence à développer une politique de prévention. Moins clandestines, les "raves" devraient permettre à la prévention d'y entrer plus facilement (Anonyme, 1996b). Mais, en réalité, la politique française n'est pas claire au sujet des "raves" : en gros, les "raves" sont interdites mais tolérées, dans certains cas... Ainsi, suivant les départements, la police développe une politique plus ou moins répressive. A Grenoble, par exemple, la politique est répressive et le département isérois a ainsi fait fuir les "raves" dans d'autres départements, plus laxistes et dans un même temps, la consommation d'ecstasy...

4.2 - Politique de prévention

Face à l'Europe du Nord où de nombreuses initiatives se sont développées, surtout basées sur une réduction des risques, en particulier au Pays-Bas (où la politique en matière de drogue est la plus laxiste), la France a quelques temps de retard dans la prise en charge du phénomène "ecstasy" (Anonyme, 1996b).

4.2.1 - La politique des Pays-Bas en matière d'ecstasy (Van Laar et al., 1996)

Le principal objectif réside dans la réduction des risques de la consommation pour l'utilisateur lui-même, son entourage direct et la société.

D'une part, il s'agit **d'éviter la consommation** par le biais de **l'information** et de la prévention : un centre d'information sur la drogue (du NIAD) coordonne l'information au niveau national et vise jeunes mais aussi parents. L'information sur l'ecstasy se fait aussi dans l'enseignement secondaire.

D'autre part, il s'agit de **prévenir les problèmes liés à l'usage**. Cette approche repose sur le principe qu'il existe une consommation de drogues, dont l'ecstasy, qu'on le veuille ou non, malgré les efforts visant à décourager les usagers. La réduction des risques liés à la consommation ou la réduction des séquelles sont donc primordiales. Elle passe par une campagne pour la sécurité des raves avec information orale sur les drogues, dépliants de mise en garde, analyse des pilules (pratique du "testing" permettant de vérifier le contenu de l'ecstasy acheté et d'éviter l'ingestion de produits altérés), mise en place de structures adéquates, appui aux secouristes en cas de problème.

Le troisième objectif consiste à **limiter l'offre d'ecstasy en réprimant le trafic**, généralement organisé au niveau international. A ce niveau, la lutte anti-drogue accorde une

place importante à la **coopération internationale**, elle a d'ailleurs été définie par la Convention de l'ONU de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et substances psychotropes. Un des objectifs est de s'attaquer aux énormes bénéfices générés par le trafic de drogues et au blanchiment de l'argent sale. La convention s'applique également aux produits chimiques nécessaires à la fabrication des drogues.

De plus, les pouvoirs publics encouragent également la réalisation d'études médicales et pharmacologiques, afin d'obtenir un aperçu fiable des risques de l'ecstasy et de mieux y adapter les campagnes d'information et de prévention.

4.2.2 - En Europe

L'Europe semble aussi opter pour une politique de prévention et d'information, parallèlement à la répression. En effet, en novembre 1995, le séminaire européen du Conseil de l'Europe sur les nouvelles tendances de l'abus des drogues avait conclu : "Connaître les jeunes et leur culture pour prévenir" (Anonyme, 1996b). **Il s'agit de prévenir au lieu de simplement condamner.** Pour une raison simple : les jeunes consomment et consommeront (Cottrant, 1996). Il s'agit d'informer les jeunes sur ce qu'ils consomment, les risques et effets pour les guider vers une utilisation responsable en tant que citoyen responsable (Fromberg, 1994).

4.2.3 - En France

Les **missions de prévention et d'information se développent** avec une information essentiellement de terrain (distribution sur les lieux de consommation de brochures rappelant la toxicité de la MDMA, mise en garde de produits frelatés, conseils pour éviter les problèmes, rappel de la loi...) par la MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue), le CEID (Centre d'étude et d'information sur la drogue), les associations de ravers comme "Techno plus" ou le "T.I.P.I."... **Il s'agit d'agir parallèlement à la répression du trafic** pour ne pas marginaliser les ravers, éviter l'attrait du "fruit défendu" et réduire les effets les plus nocifs (Touzeau et al., 1996, Roy, 1998).

Dernièrement, le CEID et l'IREP (Institut de recherche en épidémiologie de la pharmacodépendance) ont proposé au gouvernement de développer la prévention en multipliant les **actions dans les écoles**, les lycées, les universités et les lieux d'accueil "jeunesse et sports" (Roy, 1998).

Le rôle du médecin doit aussi s'inscrire dans cette dynamique en participant à la prévention primaire auprès des jeunes mais aussi à rechercher les complications (hépatiques, cardiaques et psychiatriques) chez des consommateurs ou de rechercher la prise de MDMA chez tout sujet ayant l'un de ses troubles sans étiologie connue (Touzeau et al., 1996).

4.2.4 - Exemples de mesures préventives visant à réduire les risques

a - Au niveau du consommateur

Voici, par exemple, les conseils donnés aux "ravers" par l'association "Techno plus" (association "loi 1901" de ravers pratiquant une consommation raisonnable d'ecstasy et / ou de LSD, menant une action préventive et curative contre l'usage abusif de l'ecstasy et du LSD au sein de la mouvance techno) en France (Angel, 1994; Touzeau et al., 1996) :

D'abord, l'association conseille de "ne pas en prendre, bien-sûr !"

La plaquette d'information présente les dangers de l'ecstasy et propose quelques mesures de prévention pour les irréductibles...:

"Précautions d'emploi pour limiter les risques"

1. Le MDMA est médicalement contre-indiqué dans les cas de troubles du rythme cardiaque, d'épilepsie, de problèmes psychiatriques, d'insuffisance rénale, d'asthme ou d'asthénie. En cas de traitement, faire attention aux interactions médicamenteuses. Il est évidemment déconseillé aux femmes enceintes. Son usage entraînant une grande fatigue et un éventuel état dépressif momentané, il est conseillé de se reposer les jours suivants.
2. N'achète pas n'importe quoi à n'importe qui.
3. Ne consomme l'ecstasy jamais seul et qu'avec des gens de confiance, dans un contexte favorable.
4. Ne mélange pas le MDMA avec d'autres substances, en particulier l'alcool.
5. Ne répète pas l'expérience avant plusieurs semaines.
6. Ne gobe pas plusieurs ecsta dans une même soirée (hyperthermie, troubles cardiovasculaires...). Moins on en prend, plus on apprécie ses effets.
7. N'absorbe l'ecstasy que par voie orale.
8. Porte des vêtements amples (pas de bonnet).
9. Bois de l'eau régulièrement.
10. Evite d'avoir l'estomac plein (nausées, digestion difficile) mais prends un énergétique quelques heures avant (il te faut des forces...).
11. Lors de la descente, mange des produits vitaminés et sucrés (fruits...).
12. Evite de conduire un véhicule (reste en vie, on t'aime!) ou d'entreprendre une activité à responsabilité.
13. N'oublions pas, l'extase ne préserve pas des virus. Protégeons-nous !

Le conseil "s'arrêter régulièrement de danser pour se reposer et se rafraîchir" est également mentionné dans le reste de la plaquette d'information diffusée.

b - Au niveau des structures d'accueil des soirées techno

Plusieurs mesures ont été proposées afin de réduire les risques (Saunders, 1997) :

- . éviter le surpeuplement afin de contrôler la température et l'humidité.
- . mettre à disposition de l'eau fraîche gratuite et proposer des boissons fraîches contenant du sodium. Eventuellement s'équiper d'une machine à glace.
- . équiper les structures, d'air conditionné et de ventilation correcte pour prévenir les élévations de température, éviter une atmosphère trop enfumée (risque d'asthme majoré) et ainsi contribuer au confort et à la sécurité des danseurs.
- . prévoir des espaces de repos et de fraîcheur où les gens peuvent se relaxer et se rafraîchir. D'ailleurs, des locaux climatisés (ou "chill out rooms") sont parfois disponibles lors des "raves".
- . placer de façon intermittente, entre les séquences de rythmes techno rapides, des "breaks" musicaux ou des séquences musicales ralenties pour obliger le danseur à se reposer.

. éviter des séquences de lumière stroboscopique trop prolongées (favorisent l'apparition de convulsions...).

. pouvoir assurer les premiers soins d'urgence en cas d'accidents toxiques (présence d'un secouriste, de masques de respiration artificiel...).

4.3 - Conclusion

Les mesures de prévention visant à réduire les risques de toxicité sont évidemment **discutables** dans la mesure où elles peuvent inciter à la consommation en faisant croire qu'il suffit de suivre quelques règles pour éviter toute toxicité. En particulier, le dosage du produit dans les soirées aux Pays-Bas cautionne le produit et rassure faussement. En effet, il s'agit de ne pas oublier que la MDMA est une substance toxique quelques soient les précautions prises lors de l'absorption.

Dans tous les cas, il s'agit donc avant tout de rappeler que l'ecstasy est par lui-même toxique quelques soient les circonstances de prise et d'éviter sa consommation. Le **développement de la prévention primaire** (qui consiste à éviter le contact avec la drogue) **est donc primordiale**, en particulier au sein des écoles et autres lieux d'accueil des jeunes.

Mais comme pour d'autres drogues, l'information seule, même avec des moyens puissants, ne suffit pas à enrayer la consommation, lorsque la drogue demeure aisément disponible et banalisée. Ainsi, seule **une bonne association entre une politique de prévention et de répression** pourra sans doute freiner la consommation de l'ecstasy.

Enfin, l'ecstasy comme les autres drogues suscite des polémiques entre les partisans de la pénalisation et ceux de la dépénalisation. En effet, force est de constater que la pénalisation ne suffit pas à freiner la consommation d'une drogue. L'exemple est flagrant pour le cannabis, il le devient pour l'ecstasy.

5 - LES RAISONS DU SUCCES DE L'ECSTASY

♦ De tout temps, l'humanité a couru inlassablement à la poursuite des paradis artificiels. Partout dans le monde, l'homme a recherché l'ivresse en consommant des drogues issues des plantes de son milieu (coca, cactus peyolt, riz fermenté...). Ainsi, l'homme a toujours eu besoin de se surpasser, de sortir de lui-même, d'accéder à des états imaginaires ou simplement d'échapper au sentiment de vide intérieur et d'angoisse.

Dans notre société occidentale actuelle (désagrégation sociale et familiale, individualisme, chômage, compétition, exclusion, stress, ennui...), la drogue semble plus que jamais apporter une réponse de soutien. Dans cette optique, l'ecstasy est la drogue de revendication d'un hédonisme de temps de crise. L'ecstasy apparaît comme la nouvelle drogue d'un monde déprimé qui recherche l'oubli dans une fête sans fin, un pas vers le "meilleur des mondes"...

Par ailleurs, dans une société où la "pilule est dans l'air du temps", la frontière de l'ecstasy avec certains médicaments (antidépresseurs sérotoninergiques) est floue. En effet,

ces nouveaux médicaments utilisés par certains, non plus seulement pour nettoyer une dépression mais pour atténuer une sensibilité, une émotivité trop grande, stimuler des personnes vieillissantes, en perte de vitesse ou encore apporter des effets psychologiques capables de faciliter la vie, s'approchent des effets existentiels recherchés par l'ecstasy (Lys, 1996). Aussi, à l'heure où les parents se "gavent" de médicaments psychotropes légaux pour gérer leurs difficultés existentielles, les jeunes en mal de repère trouvent de leur côté en la "pilule du bonheur" une réponse de soutien et d'adaptation face à une société en crise de valeur.

♦ Au départ, aux Etats-Unis, l'ecstasy répond aux aspirations d'une jeunesse qui tend vers une démarche d'insertion et de réussite sociale. Promu comme produit stimulant et de la **performance**, produit de la **communication**, elle apparaît comme un moyen de faire face aux exigences de la société de concurrence et comme étayage pour gérer les tensions inhérentes à la présence d'individus et de groupe.

L'usage de l'ecstasy se développe ensuite au sein du mouvement rave qui prône l'**hédonisme** pur. Au sein des raves, présentés comme un univers de **liberté**, de **plaisir** et d'**énergie** qui échappe aux conventions sociales, l'ecstasy amplifie et prolonge le plaisir en multipliant les sensations et en permettant de dépasser les limites de ses capacités physiques. Enfin, l'ecstasy facilite l'abandon et la confiance pour profiter au maximum du moment présent et fuir les situations inconfortables et frustrantes de la vie quotidienne (Kokoreff et Mignon, 1994).

Sous l'effet de l'ecstasy, les ravers s'absorbent dans un mouvement collectif où la communion repose uniquement sur la sensation de proximité et d'intimité sans besoin de contact, permettant l'économie des rapports sociaux conventionnels et des stratégies de séduction. Au sein de ce grand rassemblement, l'ecstasy apporte un surcroît de sociabilité, participe à l'effacement des barrières sociables et des différences de race et même de sexe, c'est le produit de la communication généralisée, de la pacification et de l'amour. L'ecstasy est donc une drogue **conviviale et sociale** qui la différencie des drogues dures qui plonge le toxicomane dans un état de solitude et de marginalisation.

♦ L'ecstasy répond enfin à l'**utopie de la bonne drogue propre et inoffensive** :

Associé au monde festif, l'ecstasy est la drogue du week-end, la drogue récréative placée à part dans l'imaginaire collectif des usagers puisqu'elle ne produit soit disant "pas de dépendance". Ainsi, les relations du sujet à son produit demeurent dans le domaine du plaisir et non du besoin (Kokoreff et Mignon, 1994). Les ravers, bien insérés socialement, se considèrent donc comme étranger au milieu des toxicomanes. L'ecstasy participe du même mythe que le Prozac celui d'une drogue parfaite, c'est à dire d'une drogue au maximum d'efficacité pour un minimum d'effets secondaires...(Maxence, 1996). En réalité, les plaisirs que procurent l'ecstasy semblent dépasser de loin les dangers potentiels qu'elle peut recéler. Les quelques discours alarmistes ("l'ecstasy tue") sont mal reçus dans le milieu de la fête. De plus, personne ne connaît encore suffisamment les conséquences psychologiques, sociales et physiques à long terme d'une consommation abusive d'ecstasy.

♦ L'ecstasy est aussi une drogue **facilement assimilable** (pas de méthode de préparation ou d'ingestion compliquée), il suffit de l'avaler donc elle ne présente en plus aucun risque de contamination liée à l'usage de la seringue (Readhead, 1993).

♦ L'ecstasy s'**achète facilement**, de façon banale et anodine : le dealer est un ami ,un proche, une connaissance...

Le novice est initié sous la pression plus ou moins forte d' amis qui l'accompagnent et le soutiennent lors de la **première** expérience pour laquelle le comprimé est très souvent **offert**...C'est **l'esprit de partage** caractéristique des ravers : "on s'offre les dernières nouveautés" "on veut faire partager son bien-être sous l'emprise de la drogue". Généralement, le sujet se laisse tenter par l'expérience car "**c'est à la mode**", "**ça fait branché**". La **curiosité** ("il faut essayer pour savoir") est aussi un élément déclencheur, d'autant plus que le discours des consommateurs est positif et qu'ils sont détenteurs d'une image de réussite (la majorité des sujets est salariée et a un bon niveau culturel et intellectuel) et de bien-être. D'ailleurs, la première expérience est en général vécue de façon très positive, comme un événement inaugurale, une révélation...qui amènera le sujet à renouveler l'expérience et à faire la publicité du produit à ses proches (Ingold et al., 1997).

♦ En fait, échappant souvent au "statut de drogue" dans les mentalités, on comprend mieux le développement de sa consommation, en tant que "produit de loisir et de plaisir" tout au moins dans les premières années.

Actuellement, si la drogue est encore perçue de façon très positive, les **discours apparaissent de plus en plus contradictoires** avec l'apparition de témoignages relatant de nombreux effets négatifs. Cette tendance relate sans doute un accroissement d'une consommation abusive du produit. Ainsi, certains consommateurs commencent à découvrir les conséquences à long terme d'un usage excessif. L'ecstasy serait-il en train de changer de réputation ?

♦ Vers la fin du succès...?

La médiatisation des dangers de l'ecstasy et les cas de plus en plus fréquents de complications liées à l'usage de l'ecstasy vont peut être mettre fin à son succès. D'ailleurs en Angleterre, l'ecstasy commencerait à avoir mauvaise réputation, mis à part les cas médiatisés de décès, les usagers réguliers sont déçus d'une baisse des effets à long terme (Saunders, 1997). De plus, avec le développement d'une consommation privée déritualisée et plus fréquente, on risque d'assister ses prochaines années à des problèmes de dépendance et de troubles neuropsychiatriques plus fréquents.

Certains observateurs estiment déjà que si l'ecstasy entre actuellement dans beaucoup de débats médiatiques et d'inquiétudes, elle **serait déjà passée de mode** dans les milieux nocturnes où de nouvelles drogues circulent. La **kétamine** ou "Special K" est en train de remplacer l'ecstasy en Angleterre (Ingold et al., 1997), à New-York et à Paris. En Espagne, deuxième pays consommateur d'ecstasy en Europe, un nouveau psychostimulant a fait son apparition, le **gammahydroxybutyrate** (GHB) (sert normalement au traitement de la narcolepsie et de la cataplexie) qui ne figure pas encore sur la liste internationale des substances illicites (De Courson, 1996).

Sur la scène des drogues, se développent aussi parallèlement aux "designer drugs", les "**Smart drugs**", produits "naturels" dont la formulation comprend de l'ephedra, de la noix de cola, du guarana,... toutes plantes non anodines constituée de caféine, éphédrine...(Touzeau et al., 1996).

Ainsi, au moment où les pouvoirs publics alertent sur les dangers de l'ecstasy, d'autres drogues à la mode sont sans doute en train de faire des "dégâts"...

IX - PERSPECTIVES MEDICALES

IX – PERSPECTIVES MÉDICALES

A priori, les perspectives médicales de l'ecstasy sont bien compromises par son potentiel toxique et en particulier neurotoxique.

Toutefois, la MDMA pourrait présenter un nouvel outil permettant de **comprendre les états de conscience** associés aux structures neurologiques, d'accéder en quelques sortes aux secrets de la conscience et d' **explorer et mieux comprendre le système nerveux**.

Ainsi, le développement des études sur la neurotoxicité et sur les conséquences fonctionnelles d'une exposition de MDMA chez l'animal pourrait permettre d' **élucider le rôle exact de la 5-HT dans les fonctions comportementales et cérébrales normales mais aussi dans les maladies neuropsychiatriques** (Krystal et al., 1992; Steele et al., 1994).

L'élucidation du mécanisme exact par lequel la MDMA entraîne une neurodégénérescence sérotoninergique pourrait permettre aussi d'éclaircir le mécanisme de base sous-jacent aux neurodégénérescences rencontrées dans les troubles neurologiques humains comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Steele et al., 1994).

Par ailleurs, si l'on reprend l'histoire de certaines drogues psychoactives comme les opiacées, on peut remarquer qu'après avoir étudié leurs effets, des sites d'action spécifiques et enfin des substances morphinomimétiques endogènes = les endorphines, furent découverts.

De la même façon, on peut spéculer et **imaginer la présence de récepteurs spécifiques** au MDMA qui pourraient intervenir dans l'empathie exprimée par certaines structures du système nerveux (Eisner, 1989).

Il reste aussi à déterminer si la MDMA est réellement utile comme adjuvant aux psychothérapies mais aussi comme traitement des douleurs chez des malades en phase terminal (comme certains le prétendent) et si c'est le cas s'il existe un rapport risque / bénéfice intéressant. Cette détermination nécessiterait des études prospectives bien contrôlées, actuellement difficiles à envisager vu le statut restrictif de la MDMA et surtout son potentiel neurotoxique (Anonyme, 1994; Steele et al., 1994).

Aussi, une autre question se pose : **est-ce qu'un analogue non toxique de la MDMA peut être développé ?** une drogue possédant les propriétés positives de la MDMA (empathie...) sans les effets toxiques (neurotoxicité...), permettant entre autre des essais thérapeutiques (Steele et al., 1994).

Les études faites sur le mécanisme d'action de la MDMA indiquent que les effets aigus de la MDMA peuvent être dissociés des effets à long terme neurotoxiques (effet biphasique de la MDMA sur le système sérotoninergique avec une deuxième phase neurotoxique). De plus, nous avons vu que plusieurs produits peuvent prévenir la neurotoxicité. Ainsi, la connaissance du mécanisme neurotoxique exact permettra sans doute de **développer une molécule "soeur" non neurotoxique** qui pourrait représenter une "nouvelle technologie" pour la psychiatrie de demain (Nichols et Oberlender, 1990).

Mais faut-il sur le plan éthique modifier le psychisme et le comportement d'une personne avec une "béquille chimique" ?

CONCLUSION

CONCLUSIONS

Depuis une dizaine d'années, la consommation européenne de l'ecstasy n'a cessé d'augmenter. Actuellement, l'ecstasy est devenue la drogue la plus consommée en Europe après le cannabis. Parallèlement, l'apparition de cas d'intoxications de plus en plus fréquents et son potentiel neurotoxique à long terme ont contribué à considérer le phénomène "ecstasy" comme un important problème de santé publique.

Aussi, les nombreuses recherches scientifiques dont l'ecstasy a fait l'objet nous ont permis d'acquérir une connaissance assez précise de ce produit et ses risques toxiques.

L'ecstasy, de son nom scientifique méthylènedioxy-3,4-méthamphétamine ou MDMA est issue de la recherche médicale mais n'a jamais été développée comme médicament.

La MDMA est un dérivé amphétaminique dont la structure chimique se rapproche à la fois de la molécule d'amphétamine et de la mescaline, lui conférant un profil d'action neurobiologique unique. En effet, la MDMA agit essentiellement sur le système sérotoninergique et à un moindre degré, sur d'autres systèmes (dopaminergique, noradrénergique...) et possède des propriétés stimulantes et psychodysléptiques spécifiques qui rendent difficile sa classification parmi les drogues psychoactives classiques.

Stimulante et euphorisante, la MDMA est aussi et surtout appréciée pour de nombreux autres effets : amplification des émotions, augmentation des capacités de communication et d'empathie avec l'entourage, désinhibition, accroissement de l'estime et de la compréhension de soi-même, facilités d'introspection... mais aussi modifications des perceptions visuelles (sans réelles hallucinations aux doses courantes) et stimulation sensorielle... Parallèlement, des effets indésirables (palpitations, nausées, trismus...) apparaissent fréquemment mais sont souvent modérés et minimisés par les consommateurs.

Ainsi, l'ecstasy s'est popularisée jouissant de l'image d'une bonne drogue, "propre" et inoffensive.

Pourtant, l'ecstasy peut induire de nombreuses complications, souvent mal connues et pouvant survenir de façon imprévisible, quelque soit la dose ingérée. Aussi, des cocktails très divers sont de plus en plus souvent vendus sous le nom d'"ecstasy", avec des effets toxiques parfois dramatiques.

L'ecstasy peut être responsable de complications somatiques sévères, souvent idiopathiques, parfois mortelles avec un tableau clinique souvent dominé par une hyperthermie fulminante, des convulsions (voire un coma), des troubles cardiovasculaires... complications survenant le plus souvent dans le cadre des soirées raves. Elle peut aussi induire ou favoriser des troubles psychiatriques (dépression, psychoses, flashback, anxiété prononcée...) à court ou à long terme. En particulier, des troubles neuropsychiatriques (dépression, confusion, anorexie...) et cognitifs (troubles mnésiques...) associés à l'abus d'ecstasy chez certains consommateurs suscitent de nombreuses inquiétudes quant à des effets neurotoxiques de la drogue à long terme. D'ailleurs, une dégénérescence des neurones sérotoninergiques a été clairement établie chez le rat et le singe à des doses avoisinant des doses parfois ingérées par certains consommateurs. Si à l'heure actuelle cette

dégénérescence n'est pas démontrée chez l'homme, il existe de fortes présomptions en sa faveur.

Beaucoup d'incertitudes subsistent encore quant au mode d'action et aux conséquences à long terme d'une consommation abusive d'ecstasy, mais aussi quant au pouvoir toxicomanogène de cette drogue. En effet, il est difficile de parler de l'ecstasy en terme de drogue majeure s'inscrivant dans un usage toxicomane car sa consommation surtout liée à un usage festif (raves, soirées techno en discothèques...) reste le plus souvent contrôlée. Toutefois, l'expérience transcendante associant la drogue, la musique et la danse pourrait être à l'origine d'un vécu addictif. Aussi, un usage déritualisé semblerait actuellement se développer parallèlement à l'usage festif pour prolonger l'état de "bonheur inouï" du week end à toute la semaine... De drogue festive, l'ecstasy pourrait devenir une drogue du solitaire, avec le développement d'un usage de type toxicomane. Par ailleurs, par ses effets de tolérance, l'ecstasy pourrait présenter un danger de dérive polytoxicomane dans un cadre festif où de nombreuses drogues circulent et où les tentations (souvent les drogues sont offertes en essai...) sont fréquentes pour expérimenter de nouvelles sensations ou atténuer la descente. Le jeune initié, très souvent consommateur de cannabis entre inconsciemment avec l'ecstasy dans le monde magique mais dangereux des drogues dures.

Au delà des problèmes de santé publique liés à l'ecstasy, c'est un véritable problème de société qui se dégage. En effet, la "pilule" est dans l'"air du temps"... A l'heure où les parents se "gavent" de médicaments psychotropes légaux (type Prozac) pour gérer leur difficultés existentiels, les jeunes trouvent de leur côté en la "pilule du bonheur" une réponse de soutien et d'adaptation face à une société en crise de valeur.

Pour faire face à ce nouveau fléau difficilement contrôlable, les politiques actuelles tentent d'associer l'information et la prévention à la répression. Mais les mesures de prévention secondaire visant à réduire les risques d'intoxications au sein des raves (en particulier le "testing" des comprimés pratiqué aux Pays-Bas) sont discutées puisqu'elle cautionne en quelques sortes le produit en rassurant faussement le consommateur.

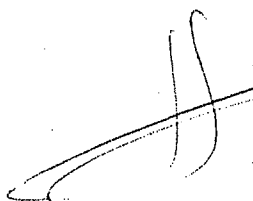
Enfin, si l'ecstasy suscite les plus vives polémiques à l'heure actuelle, elle serait déjà passée de mode dans les milieux "branchés" des grandes capitales européennes où de nouvelles drogues circulent déjà...

Ainsi, les politiques doivent tenir compte du problème plus général des "designer drugs" ou de nouvelles drogues légales (les "smart drugs") issues de plantes, très en vogue, mais aux effets non moins pervers que les molécules de synthèse.

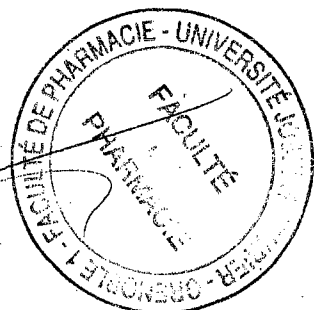
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN



A. FAVIER



Le 15 juin 1998

LE PRESIDENT DE THESE



PROFESSEUR : P. DEMENGE

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

AKKA D.

Toxicité du MDMA (Ecstasy)

Dépendances, 1994, **6**(2) : 28-32.

AKKA D.

L'ecstasy ou "la dernière danse"

Le Généraliste, 1995, **1630** : 18-19.

ANGEL P.

Ecstasy

Interventions, 1994, **46** : 10-21.

BAKALAR J.B., GRINSPOON L.

Testing psychotherapies and drug therapies : the case of psychedelic drugs

in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Dordrecht/London, 1990 : 37-51.

BASTIGKEIT M.

Drogues de synthèse. Les dangers de la chimie. Informations toxicologiques (1ère partie)

La revue des SAMU, 1997, **3** : 133-138.

BATTAGLIA G., ZACZEK R., DE SOUZA E.B.

MDMA effects in brain : pharmacologic profile and evidence of neurotoxicity from neurochemical and autoradiographic studies

in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Dordrecht/London, 1990 : 171-199.

BECK J.

The public health implications of MDMA use

in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Dordrecht/London, 1990 : 77-103.

BENAZZI F., MAZZOLI M.

Psychiatric illness associated with "ecstasy"

Lancet, 1991, **338** : 1520.

BERRETA E.

La quête du bien-être chimique

Interdépendances, 1996, **24** : 22-23.

BONNIN O.

En France, qui sont les "gobeurs" ?

Interdépendances, 1996, **24** : 33.

BROENING H.W., BOWYER J.F., SLIKKER W.
Age-dependent sensitivity of rats to the long-term effects of the serotonergic neurotoxicant (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) correlates with the magnitude of the MDMA-induced thermal response
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, **275**(1) : 325-333.

BROENING H.W., BACON L., SLIKKER W.
Age modulates the long-term but not the acute effects of the serotonergic neurotoxicant 3,4-methylenedioxymethamphetamine
J. Pharm. Exp. Ther., 1994, **271**(1) : 285-293.

BRYDEN A.A., ROTHWELL P.J.N., O'REILLY P.H.
Urinary retention with misuse of "ecstasy"
B.M.J., 1995, **310** : 504.

BUCHANAN J.
"Designers Drugs" A problem in clinical toxicology
Medical Toxicology, 1988, **3** : 1-17.

BURNAT P., HUART B., LE BRUMANT-PAYEN C
L'"ecstasy", données récentes et techniques de détection
Lyon Pharmaceutique, 1992, **43** (7-8) : 421-427.

BURNAT P., LE BRUMANT-PAYEN, HUART B., CEPPA F., PAILLIER F.M.
L'ecstasy : psychostimulant, hallucinogène et toxique
Presse Med., 1996, **25**(26) : 421-427.

CADET J.L., LADENHEIM B., HIRATA H. Et AL
Superoxide radicals mediate the biochemical effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) : Evidence from using CuZn-superoxide dismutase transgenic mice
Synapse, 1995, **21** : 169-176.

CAMMAS R.
L'ecstasy : une nouvelle drogue. De la pharmacologie au rave...
Dépendances, 1996, **8**(2) : 30-34.

CERRUTI C., SHENG P., LADENHEIM B., EPSTEIN C.J., CADET J.L.
Involvement of oxidative and L-arginine-NO pathways in the neurotoxicity of drugs of abuse in vitro
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1995, **22** : 381-382.

CHABRUN L.
Les toxicos français moins accros à l'héroïne
L'express, 3 oct. 1996.

CHARLOIS T., BENEZECH A.
Associations Techno plus (association de ravers, Paris) et le TIPI (association d'entraide, Marseille)
Les conséquences sanitaires de la répression sur les rave parties
Lettre au gouvernement, 20 mars 1997.

CHE S., JOHNSON M., HANSON G.R., GIBB J.W.

Body temperature effect on methylenedioxymethamphetamine-induced acute decrease in tryptophan hydroxylase activity

Eur. J. Pharmacol., 1995, **293** : 447-453.

CHENAUX, J.P.

La drogue et l'état dealer, Etudes et Enquêtes, centre Patronal, Lausanne, 1995 : 53-56.

CODY J.T.

Cross-reactivity of amphetamine analogues with Roche Abuscreen radioimmunoassay reagents

J. Anal. Toxicol., 1990, **14** : 50-52.

CODY J.T.

Detection of D,L-amphetamine, D,L-methamphetamine and illicit amphetamine analogs using diagnostic products corporation's amphetamine and methamphetamine radioimmunoassay

J. Anal. Toxicol., 1990, **14** : 321-324.

CODY J.T.

Fluorescence polarization immunoassay detection of amphetamine, methamphetamine, and illicit amphetamine analogues

J. Anal. Toxicol., 1993, **17** : 26-30.

COHEN R.S.

Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans

Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat., 1995, **19** : 1137-1145.

COLADO M.I., WILLIAMS J.L., GREEN A.R.

The hyperthermic and neurotoxic effects of "Ecstasy" (MDMA^o and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) in the Dark Agouti (DA) rat, a model of the CYP2D6 poor metabolizer phenotype

Br. J. Pharmacol., 1995, **115** : 1281-1289.

COLADO M.I., GREEN A.R.

The spin trap reagent alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron prevents "ecstasy"-induced neurodegeneration of 5-hydroxytryptamine neurones

Eur. J. Pharmacol., 1995, **280** : 343-346.

COOK T.M., WILKINS B., FINCH E. et AL.

Cerebral oedema after MDMA ("ecstasy") and unrestricted water intake

B.M.J., 1996, **313** : 689.

COTTRANT J.

Ecstasy : réalité et prévention

Nouvelle Observateur, 1996, **106**.

CREIGHTON F.J., BLACK D.L., HYDE C.E.

Ecstasy psychosis and flashbacks

Br. J. Psychiatry, 1991, **159**, 713-715.

DAFTERS R.

Huperthermia following MDMA administration in rats : effects of ambient temperature, water consumption, and chronic dosing
Physiol. Behav., 1995, **58**(5) : 877-882.

DE COURSON I.

Ibiza-Madrid : la route du "bakalao"
Interdépendances, 1996, **24** : 31.

DELILE J.M.

Produits nouveaux, usages nouveaux : recherche-action sur l'ecstasy
Comité d'étude et d'information sur la drogue (CEID), centre du Parlement Saint-Pierre, 1995.

DEMIRKAN M., JANKOVIC J., DEAN J.M.

Ecstasy intoxication : an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome
Clin. Neuropharmacol., 1996, **19**(2) : 157-164.

DOWLING G.P.

Human deaths and toxic reactions attributed to MDMA et MDEA
in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Dordrecht/London, 1990 : 63-75.

DOWNING J.

The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers
J. Psychoactive Drugs, 1986, **18** : 335-340.

DYKHUIZEN R.S., BRUNT P.W., ATKINSON P., SIMPSON J.G., SMITH C.C.

Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis
Gut, 1995, **36** : 939-941.

EISNER B.

Ecstasy : The MDMA story, Ronin Publishing Inc., Berkeley (CA), 1989.

FABER C.

Quand il ne tue pas, l'ecstasy lèse le foie, le coeur et le cerveau
Le Quotidien du Médecin, 1996, **5789**.

FAHAL I.H., SALLOMI D.F., YACOOB M., BELL G.M.

Acute renal failure after ecstasy
BMJ, 1992, **305** : 29.

FARFEL G.M., SEIDEN L.S.

Role of hypothermia in the mechanism of protection against serotonergic toxicity.
Experiments using MDMA, dizocilpine, CGS 19755 and NBQX
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, **272**(2) : 860-867.

FISHER G., HATZIDIMITRIOV G., WLOS J., KATZ J., RICAURTE G.
Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy)
J. Neurosci., 1995, **15**(8) : 5476-5485.

FITZGERALT R.L., BLANKE R.V., GLENNON R.A., YOUSIF M.Y., ROSECRANS J.A., POKLIS A.
Determination of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine enantiomers in whole blood
J. Chromatogr., 1989, **490** : 59-69.

FITZGERALD J.L., REID J.J.
Sympathomimetic Actions of Methylenedioxymethamphetamine in Rat and Rabbit Isolated Cardiovascular Tissues
J. Pharm. Pharmacol., 1994, **46** : 826-832.

FREDERICK D.L., ALI S.F., SLIKKER W., GILLAM M.P., ALLEN R.R., PAULE M.G.
Behavioral and neurochemical effects of chronic methylenedioxymethamphetamine (MDMA) treatment in Rhesus Monkeys
Neurotoxicol. Teratol., 1995, **17**(5) : 531-543.

FREDERICK D.L., GILLIAM M.P., ALLEN R.R., PAULE M.G.
Acute effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on several complex brain functions in monkeys
Pharmacol. Biochem. Behav., 1995, **51**(2/3) : 301-307.

FROMBERG E.
MDMA : pénicilline pour l'âme ou destructeur des jeunes âmes
Scene, 1994, **3** : 25-27.

GARNIER R.
Quels sont les effets recherchés et les effets secondaires de la drogue "ecstasy"
Concours Med., 1995, **117** : 2211-2212.

GARRETT E.R., SEYDA K., MARROUN P.
High performance liquid chromatographic assays of the illicit designer drug "Ecstasy", a modified amphetamine, with applications to stability, partitioning and plasma protein binding
Acta Pharm. Nord., 1991, **3**(1) : 9-14.

GARTSIDE S.E., MC QUADE R., SHARP T.
Effects of repeated administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on 5-hydroxytryptamine neuronal activity and release in the rat brain *in vivo*
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, **279**(1) : 277-288.

GATTER P.
Pursuit of Ecstasy : The MDMA experience
Social Science and Medecine, 1997, **44**(8) : 1256.

GAVEND M., ROUX J.M.

Pharmacodépendance engendrée par les substances psychotropes

in GIROUD J.P. MATHE G., MEYNIEL et AL., *Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique*, Expansion scientifique française, Paris, 1988.

GIBB J.W., STONE D., JOHNSON M., HANSON G.R.

Neurochemical effects of MDMA

in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Dordrecht/London, 1990 : 133-149.

GIFFORD A.N., MINABE Y., TOOR A., WANG R.Y., ASHBY C.R.

Examination of the action of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on rat A10 dopamine neurons

Synapse, 1996, **23** : 52-57.

GREEN A.R., CROSS A.J., GOODWIN G.M.

Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy")

Psychopharmacology, 1995, **119** : 247-260.

GREER G.R., TOLBERT R.

Subjective reports of the effects on MDMA in a clinical setting

J. Psychoactive Drugs, 1986, **18**(4) : 319-327.

GREER G.R., TOLBERT R.

The therapeutic use of MDMA

in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Dordrecht/London, 1990 : 21-35.

GUDELSKY G.A., YAMAMOTO B K., NASH J.F.

Potentiation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT₂ receptor agonists

Eur. J. Pharmacol., 1994, **264** : 325-330.

GUDELSKY G.A., NASH J.F.

Carrier mediated release of serotonin by MDMA : implications of 5-HT-DA interactions

J. Neurochem., 1996, **66**(1) : 243-249.

HAMON M.

Sérotonine, 5-hydroxytryptamine (5-HT), in EPELBAUM J., *Neuropeptides et neuromédiateurs*, Ed. INSERM, Ed. Sandoz, 1995 : 261-270.

HANSON G.R., MERCHANT K.M., JOHNSON M. et AL

Effect of MDMA-like drugs on CNS neuropeptide systems

in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Drodercht/London, 1990 : 213-223.

HAYNER G.N., MAC KINNEY H.

MDMA : the dark side of ecstasy

J. Psychoact. Drugs, 1986, **18**(4) : 341-347.

HEMLIN H.J., BRENNISEN R.

Determination of psychotropic phenylalkylamine derivatives in biological matrices by high performance liquid chromatography with photodiode-array detection
J. Chromatogr., 1992, **593** : 87-94.

HENRY J.A.

Ecstasy and the dance of death
B.M.J., 1992, **305** : 5-6.

HENRY J.A., JEFFREYS K.J., DAWLING S.

Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")
Lancet, 1992, **340** : 384-387.

HEWITT K.E., GREEN A.R.

Chlormethiazole, dizocilpine and haloperidol prevent the degeneration of serotonergic nerve terminals induced by administration of MDMA ("ecstasy")
Neuropharmacology, 1994, **33** : 1589-1595.

HOLDEN R., JACKSON M.A.

Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after "ecstasy" (3,4-MDMA)
Lancet, 1996, **347** : 1052.

HUARTE-MUNIESA M.P., PUEYO-ROYO A.M.

Acute hepatitis due to ingestion of ecstasy
Rev.Esp.Enferm.Dig., 1995, **87**(9) : 681-683.

INABA D.S., COHEN W.E.

Excitants, calmants, hallucinogènes, ed. Piccin, 1997.

INGOLD R., TOUSSIRT M., BOUMGHAR A. et AL.

de l'I.R.E.P. (Institut de Recherche en Epidémiologie de la Pharmacodépendance), *L'ecstasy : recherche pilote*, ed. OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies), novembre 1997.

INSEL T.R., BATTAGLIA G., JOHANSEN J., MARRA S., DE SOUZA E.B.

3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") selectively destroys brain serotonin nerve terminals in rhesus monkeys.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1989, **249** : 713-720.

I.R.E.P. (institut de Recherche en Epidémiologie de la Pharmacodépendance)

Etude sur l'économie souterraine de la drogue : le cas de Paris
IREP, Paris, 1995.

KELLY P.A., RITCHIE I.M., SANGRA M. et AL.

Hyperaemia in rat neocortex produced by acute exposure to MDMA
Brain Res., 1994, **665**(2) : 315-318.

KHAKOO.S.I, COLES C.J., ARMSTRONG J.S., BARRY R.E.
Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following MDMA use
J.Clin.Gastroenterol., 1995, **20**(3) : 244-247.

KOKOREFF M.

Usages et trafic d'ecstasy

Drogues et toxicomanies (indicateurs et tendances), Ed : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), 1996 : 78-82.

KOKOREFF M., MIGNON P.

La production d'un problème social : drogues et conduites d'excès. La France et l'Angleterre face aux usages et aux usagers d'ecstasy et de cannabis.

Rapport à la DGLDT et au ministère de la recherche et de l'enseignement supérieure, Paris, 1994.

KOKOTOS LEONARDI E.T., AZMITIA E.C.

MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B : comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac)

Neuropsychopharmacology, 1994, **10**(4) : 231-238.

KOUPERNIC C.

Ecstasy, danse de mort

Concours Med, 1997, **119**(9) : 569.

KRYSTAL J.H., PRICE L.H., OPSAHL C., RICAURTE G.A., HENINGER G.R.

Chronic MDMA use : effects on mood and neuropsychological function ?

Am. J. Drug Alcohol Abuse, 1992, **18**(3) : 331-341.

LAPOSTOLLE F., ELIEZ C.A., EL MASSIOUI Y. et AL.

Toxicité de l'ecstasy

Presse Med., 1997, **26**(38) : 1881-1884.

LEHMANN E.D., THOM C.H., CROFT D.N.

Delayed severe rhabdomyolysis after taking 'ecstasy'

Postgrad Med., 1995, **71** : 186-188.

LEW R., SABOL K.E., CHOU C., VOSMER G.L., RICHARDS J., SEIDEN L.S.

Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part II : Radioligand binding and autoradiography studies

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, **276**(2) : 855-865.

LIESTER M.B., GROB C.S., GARY L., BRAVO M. D., WALSH R.N.

Phenomenology and sequelae of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Use

J. Nerv. Ment. Dis., 1992, **180**(6) : 345-352.

LIM H.K., FOLTZ R.L.

In vivo and in vitro metabolism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the rat : identification of metabolites using an ion trap detector

Chem. Res. Toxicol., 1988, **1** : 370-378.

LIM H.K., FOLTZ R.L.

Identification of metabolites of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in human urine
Chem. Res. Toxicol., 1989, **2** : 142-143.

LYS M.

La drogue "propre", un défi pour la psychologie ?
Interdépendances, 1996, **24** : 37-39.

MAC CANN U.D.

Serotonin neurotoxicity after MDMA (Ecstasy) : a controlled studie in humans
Neuropsychopharmacology, 1994, **10**(2) : 129-138.

MAC CANN U.D., RICAURTE G.A.

On the neurotoxicity of MDMA and related amphetamine derivatives
J.Clin.Psychopharmacol., 1995, **15**(4) : 295-296.

MAC GUIRE P.K., COPE H., FAHY T.A.

Diversity of psychopathology associated with use of MDMA ("Ecstasy")
Br. J. Psychiatry, 1994, **165** : 391-395.

MAC KENNA D.J. and PEROUTKA S.J.

Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy")
J. Neurochem., 1990, **54**(1) : 14-22.

MAC NAMARA M.G., KELLY J.P., LEONARD B.E.

Some behavioural and neurochemical aspects of subacute (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine administration in rats
Pharmacol. Biochem. Behav., 1995, **52**(3) : 479-484.

MALBERG J.E., SABOL K.E., SEIDEN L.S.

Coadministration of MDMA with drugs that protect against MDMA neurotoxicity produces different effects on body temperature in the rat
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, **278**(1) : 258-267.

MANUILA L., MANUILA A., NICOULIN M.

Dictionnaire médical, Abrégés, 5ème Ed, Ed. Masson, 1992.

MARONA-LEWICKA D., RHEE G., SPRAGUE J.E., NICHOLS D.E.

Reinforcing effects of certain serotonin-releasing amphetamine derivatives
Pharmacol. Biochem. Behav., 1995, **53**(1) : 99-105.

MARSH J.C.W., ABOUDI Z.H., GIBSON F.M. et AL.

Aplastic anaemia following exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy')
Brit. J. Haematology, 1994, **88** : 281-285.

MATTHAI S.M., DAVIDSON D.C.

Cerebral oedema after ingestion of MDMA ("ecstasy") and unrestricted intake of water
B.M.J., 1996, **312** : 1359.

MAXENCE J.L.

Des ravages de l'ecstasy de la techno et de la réduction des risques du Rohypnol de l'absurde...., In MAXENCE J.L., *La défonce médicamenteuse*, ed. du Rocher, 1996 : 194-207.

MICZEK K.A., HANEY M.

Psychomotor stimulant effects of d-amphetamine, MDMA and PCP : aggressive and schedule-controlled behavior in mice
Psychopharmacology, 1994, **115** : 358-365.

MIGNON P.

1,5 million de gobeurs dans la "saturday night fever"
Interdépendances, 1996, **24** : 27.

MILROY C.M., CLARK J.C., FORREST A.R.W.

Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse
J. Clin. Pathol., 1996, **49** : 149-153.

MOLLIVER M.E., BERGER U.V., MAMOUNAS L., MOLLIVER D.C., O'HEARN E., WILSON M.A.

Neurotoxicity of MDMA and related compounds : anatomic studies
Ann. N.-Y. Acad. Sci., 1990, **600** : 640-664.

MONTGOMERY H., MYERSON S.

3,4-methylenemethamphetamine (MDMA, or "ecstasy") and associated hypoglycemia
Am. J. Emerg. Med., 1997, **15**(2) : 218.

MOREL N.

"Les soirées rave" (non publié)
Mission de lutte anti-drogue, Ed.: Ministère de l'intérieur, 1995.

NASH J.F., MELTZER H. Y.

Neuroendocrinological effects of MDMA in the rat
in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : The clinical, pharmacological, neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Dordrecht/London, 1990 : 225-239.

NICHOLS D.E.

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**(4) : 305-311.

NICHOLS D.E., OBERLENDER R.

Structure activity relationships of MDMA related compounds : a new class of psychoactive agents ?
in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : the clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Dordrecht/London, 1990 : 105-131.

NOGGLE F.T., CLARK C.R., VALAER A.K., DERUITER J.

Liquid chromatographic and mass spectral analysis of N-substituted analogues of 3,4-methylenedioxyamphetamines
J. Chromatogr. Sci., 1988, **26** : 410-415.

NUVIALS X., MASCLANS J.R., PERACAULA R., DE LATORRE F.J.
Hyponatraemic coma after ecstasy ingestion
Intensive Care Med., 1997, **23** : 480-484.

OBSERVATOIRE GEOPOLITIQUE DES DROGUES
La révolution programmée des drogues à la carte
Atlas mondial des drogues, Presses universitaires de France, 1996 : 196-200.

O.C.R.T.I.S. (Office Centrale pour la Répression du Trafic illicite des stupéfiants), Direction centrale de la police judiciaire, Direction générale de la police nationale, Ministère de l'intérieur, France
Usage et trafic de stupéfiants, Statistiques 1996
O.C.R.T.I.S., Paris, 1996.

OGER A.
Ecstasy : pilule d'amour, pilule de mort
VSD, 1989, **628** : 84-90.

PALLANTI S., MAZZI D.
MDMA (Ecstasy) precipitation of panic disorder
Biol.Psychiatry, 1992, **32** : 91-94.

PERIO G.
Contrôle-qualité à l'entrée des "raves"
Interdépendances, 1996, **24** : 36.

PEROUTKA S.J.
Recreational use of MDMA
in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : the clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/ Dordrecht/London, 1990 : 53-61.

PIROT S.
Effets physiologiques, pharmacologiques et neurotoxiques de la MDMA "Ecstasy"
Association pour la Neuro Psycho Pharmacologie, Paris, 1996.

POLAND R.E., LUTCHMANSINGH P., MC CRACKEN J.T. et AL
Abnormal ACTH and prolactin responses to fenfluramine in rats exposed to single and multiple doses of MDMA
Psychopharmacology, 1997, **131** : 411-419.

PRIGENT L.
Libération, 14 févr.1997 : 70-71.

PREMKUMAR L.S., AHERN G.P.
Blockade of a resting potassium channel and Modulation of synaptic transmission by Ecstasy inthe hippocampus
J.Pharmacol.Exp.Ther., 1995, **274**(2) : 718-722.

RAMOS J.M., FITZGERALD R.L., POKLIS A.
MDMA and MDA cross reactivity observed with Abbott Tdx
amphetamine/methamphetamine reagents
Clinical Chemistry, 1988, **34**(5) : 991.

RATTRAY M.
Ecstasy : towards an understanding of the biochemical basis of the actions of MDMA
Essays Biochem., 1991, **26** : 77-87.

READHEAD S.
Ecstasy : Entreprises de plaisir et panique morale en Angleterre, In EHRENBERG A.,
MIGNON P., *Drogues, politique et société*, ed. Le Monde, ed. Descartes, Paris, 1992 : 178-
192.

READHEAD S.
Ecstasy : au delà de la transgression, la régulation de l'usage et la naissance d'une culture de
l'excès, In MALET E., *Citoyenneté et toxicomanies. Vivre avec les toxicomanes en Europe*,
ed. Passages, Paris, 1993 : 143-160.

REZVANI K., KURBAAN A.S., BRENTON D.
Ecstasy induced pneumomediastinum
Thorax, 1996, **51** : 960-961.

RICOURTE G.A., MARTELLO A.L., KATZ J.L., MARTELLO M.B.
Lasting effects of MDMA on central serotonergic neurons in non-human primates :
neurochemical observations
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, **261**(2) : 616-622.

RICOURTE G.A., MARKOWSKA A.L., WENK G.L., HATZIDIMITRIOU G., WLOS J.
MDMA, serotonin and memory
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, **266**(2), 1097-1105.

RIEDLINGER T.J., RIEDLINGER J.E.
Psychedelic and entactogenic drugs in the treatment of depression
J. Psychoactive Drugs, 1994, **26**(1) : 41-55.

ROBERTS L., WRIGHT H.
Survival following intentional massive overdose of ecstasy
J. Accid. Emerg. Med., 1994, **11**(1) : 53-54.

ROY P.
L'ecstasy, une "drogue de complications" qui se banalise
Le quotidien du pharmacien, 1998, **1697** : 1.

RUANGYUTTIKARN W., MOODY D.E.
Comparison of three commercial amphetamine immunoassays for detection of
methamphetamine, methylenedioxyamphetamine, methylenedioxymethamphetamine, and
methylenedioxyethylamphetamine
J. Anal. Toxicol., 1988, **12** : 229-233.

RUDLER M., PLESSE J., MARQUIER E., SIGROS A.
Ecstasy et amphétamines illicites
J. Med. Leg. Droit Med., 1996, **39**(7-8) : 528-529.

RUDNICK G., WALL S.C.
The molecular mechanism of "ecstasy" : serotonin transporters are target for MDMA -
induced serotonin release
Biochemistry Sci USA, 1992, **89** : 1817-1821.

SABOL K.E., LEW R., RICHARDS J.B., VOSMER G.L., SEIDEN L.S.
Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery
over a 52-week period. Part I : Synaptosomal uptake and tissue concentrations
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, **276**(2) : 846-854.

SAUNDERS N.
Ecstasy reconsidered, Ed. Saunders, London, 1997.

SCANZELLO C.R., HATZIDIMITRIOU G., MARTELLO A.L., KATZ J.L., RICAURTE
G.A.
Serotonergic recovery after (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine injury :
observations in rats
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, **264** : 1484-1491.

SCHIFANO F.
Chronic atypical psychosis associated with MDMA ("ecstasy") abuse
Lancet, 1991, **338** : 1335.

SCHMIDT C.J., TAYLOR V.L.
Neurochemical effects of methylenedioxymethamphetamine in the rat : acute versus long-
term changes
in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects
of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Dordrecht/London, 1990 : 151-169.

SCHNEE T.
Berlin, ville de "rave"
Interdépendances, 1996, **24** : 29-30.

SCHWARTZ R.H., MILLER N.S.
MDMA (Ecstasy) and the Rave : A Review
Pediatrics, 1997, **100**(4) : 705-708

SHULGIN A.T.
The background and chemistry of MDMA
J. Psychoactive drugs, 1986, **18**(4) : 291-304.

SHULGIN A.T.
History of MDMA
in PEROUTKA S.J., *Ecstasy : the clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of
the drug MDMA*, Kluwer ac pub, Boston/Dordrecht/London, 1990 : 1-20.

SIMANTOV R., TAUBER M.

The abused drug MDMA (Ecstasy) induces programmed death of human serotonergic cells
FASEB J., 1997, **11** : 141-146.

SKOPP G., ADERJAN R., KOSTER J.

Hair analysis in the diagnosis of toxic hepatitis after drug abuse with "ecstasy"
Dtsch. med. Wschr., 1995, **120** : 1165-1168.

SMILKSTEIN M.J., SMOLINSKE S.C., KULIG K.W., RUMACK B.H.

MAO inhibitor / MDMA interaction = agony after ecstasy
Vet. Hum. Toxicol., 1986, **28**(5) : 490.

SOLOWIJ N., HALL W., LEEN N.

Recreational use in Sydney : a profile of "ecstasy" users and their experience with the drug
Br. J. Addict., 1992, **87** : 1161-1172.

SPRAGUE J.E., HUANG X., KANTHASAMY A., NICHOLS D.E.

Attenuation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induced neurotoxicity with the serotonin precursors tryptophan and 5-hydroxytryptophan
Life Sci., 1994, **55**(15) : 1193-1198.

SPRAGUE J.E., NICHOLS D.E.

Inhibition of MAO-B protects against-induced neurotoxicity in the striatum
Psychopharmacology, 1995, **118** : 357-359.

STEELE T.D., MAC CANN V.D., RICAURTE C.A.

MDMA : pharmacology and toxicology in animals and humans
Addiction, 1994, **89**(5) : 539-551.

STONE D.M., JOHNSON M., HANSSON G.R., GIBB J.W.

Acute inactivation of tryptophane hydroxylase by amphetamine analogs involves the oxidation of sulphhydryl sites
Eur. J. Pharmacol., 1989, **172** : 93-97.

TESTA-TURRI S.

La quête du bonheur artificiel
Interdépendances, 1996, **24** : 28-29.

TOUZEAU D., BEAUVERIE P., BOUCHEZ J., SAUFNAI C.

Ecstasy : mythe et réalité
La revue du praticien, 1996, **339** : 37-40.

TRIBOLET S., PARADAS C.

Guide pratique de psychiatrie, Ed. Heures de France, 3ième édition 1996.

VAILLE C.

A propos de la drogue dénommée Ecstasy aux Etats-Unis
Bulletin Ordre des Pharmaciens, 1986, **297** : 71-77.

Van LAAR M.W., Van OUYEN-HOUBEN M., SPRUIT I.P.
Politique en matière de drogues dures : l'ecstasy
Institut néerlandais pour l'alcool et les drogues (NIAD), 1996.

WHITAKER-AZMITIA P.M., ARONSON T.A.
"Ecstasy" (MDMA)-induced panic
Am. J. Psychiatr., 1989, **146** : 119.

WHITAKER-AZMITIA P.M., AZMITIA E.C.
A tissue culture model of MDMA toxicity
in PEROUTKA D.J., *Ecstasy : The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA*, Kluwer ac. pub., Boston/Dordrecht/London, 1990 : 201-211.

WHITE S.R., DUFFY P., KALIVAS P.W.
Methylenedioxymethamphetamine depresses glutamate-evoked neuronal firing and increases extracellular levels of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens *in vivo*
Neuroscience, 1994, **62**(1) : 41-50.

WICKREMASINGHE M.
Ecstasy induced pneumomediastinum : Commentary
Thorax, 1996, **51** : 962-963.

WICHOMS C.H., HOLLINGSWORTH C.K., BENNETT B.A.
Release of serotonin induced by MDMA and other substituted amphetamines in cultured fetal raphe neurons : further evidence for calcium independent mechanisms of release
Brain. Res., 1995, **695**(1) : 8-10.

WINSTOCK A.R.
Chronic paranoïd psychosis after misuse of MDMA
B.M.J., 1991, **302** : 1150-1151.

WOLFF K., HAY A.W.M., SHERLOCK K., CONNER M.
Contents of "ecstasy"
Lancet, 1995, **346** : 1100-1101.

WRIGHT I.K., ISMAIL H., UPTON N. et al.
Effect of isolation rearing on 5-HT agonist-induced responses in the rat
Psychopharmacology, 1991, **105** : 259-263.

YAMAMOTO B.K., NASH J.F., GUDELSKY G.A.
Modulation of methylenedioxymethamphetamine-induced striatal dopamine release by the interaction between serotonin and gamma-aminobutyric acid in the substantia nigra
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, **273**(3) : 1063-1070.

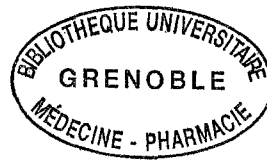
ANONYMES :

ANONYME, 1994
L'explosion Ecstasy
Globe Hebdo, 16-22 février 1994 : 7-12

ANONYME, 1995
Dr Shulgin et Mr Ecstasy.
Evènement du jeudi, 15-22 novembre 1995 : 52-54.

ANONYME, 1996a
Annecy plaque tournante française de la Techno. La culture de la Rave.
Le courrier savoyard, 11/03/1996

ANONYME, 1996b
La montée de l'ecstasy
Impact Med Hebdo, 1996, **331** : 32-33.



ANNEXES

ANNEXES

- ANNEXE 1 :** Pays d'acquisition et de destination de l'ecstasy saisi en France entre 1990 et 1996 (OCRTIS, 1996)
- ANNEXE 2 :** Principaux pays d'acquisition et de destination en 1996 (OCRTIS, 1996)
- ANNEXES 3, 4, 5 :** Listing de pilules d'ecstasy analysées en Europe en 1996 et 1997 (Saunders, 1997)

ANNEXE 1 (OCRTIS, 1996)

Pays d'acquisition de l'Ecstasy saisie en France

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Allemagne					507	620	5870
Belgique			4898	10764	32075	44626	4508
Espagne				7178		26050	29
France		18000					401
Grande Bretagne					657	500	
Pays Bas	3459	18770	6027	109903	206231	176135	289569
Suisse					13		
Non précisé	4688	4109	2986	5676	15321	25848	48833
Total	8147	40879	13911	133521	254804	273779	349210

Pays de destination de l'Ecstasy saisie en France

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Allemagne						23	
Belgique		18000					
Canada						500	
Espagne	2493	4461	6595	54875	43218	106384	104404
France	319	8579	3256	6640	90002	77493	46357
Grande Bretagne	295	199		38947	74485	34342	62505
Grèce							73
Hong-Kong							72700
Irlande				1849			
Italie		5274	3100	27417	31084	28952	23299
Portugal					4310	4436	13987
Suède							
Suisse		272					
Thaïlande							400
Non précisé	5040	4094	960	3793	11705	21649	25485
Total	8147	40879	13911	133521	254804	273779	349210

Quantités en Doses










ANNEXE 2 (OCRTIS, 1996)













Principaux pays d'acquisition en 1996

	Amphétamines		Ecstasy		L.S.D	
	kg	%	doses	%	doses	%
Pays-Bas	87,7	68,5	289.569	82,9	18.176	24,3
Belgique	20	15,6	4.508	1,3	50.050	66,9
Allemagne	0	/	5.870	1,6	0	/
France	0	/	401	0,1	0	/
Non précisé	18,5	14,6	48.833	14	3.180	4,2
Autres	1,7	1,3	29	0,01	3.374	4,6
T o t a l	127,9	100	349.210	100	74.780	100

Principaux pays de destination en 1996

	Amphétamines		Ecstasy		L.S.D	
	kg	%	doses	%	doses	%
Espagne	81,4	63,6	104.404	29,9	55.360	74
Gde-Bretagne	42,1	32,9	62.505	17,9	500	0,7
France	1,7	1,3	46.357	13,4	5.825	7,8
Italie	/	/	23.299	6,6	9.065	12,1
Non précisé	0,6	0,6	25.485	7,2	1.005	1,3
Autres	2,1	1,6	87.160	25	3.025	4,1
T o t a l	127,9	100	349.210	100	74.780	100

Name	thick mm	diam mm	profile	weight mg	active ingredients	date tested
Anchor light blue pill with anchor logo, score line on reverse. Too weak to be effective	4.3	8.1		245	MDMA 11 mg	03/97
Angel greyish/white pill, crumbly texture, with Angel with trumpet logo, score line on reverse	4.18	9.15		309	MDMA 149 mg	07/96
Apple Menu white-greyish pill with deeply pressed Apple-Mac logo, slightly shiny, score line on reverse	4.55	8.10		291	MDEA 97 mg	07/96
Autumn meadow pill with intense green colour merging into yellow, score line on reverse.	3.22	8.13		194	MDMA 139 mg	07/96
Batman light grey pill with yellowish speckles, comic hero Batman logo, score line on reverse	3.36	9.09		263	MDMA 75 mg	06/96
Two Colour pill with one side white side with score line, other side speckled violet and domed	4.09	10.04		359	MDEA 129 mg	07/96
Pound white/light grey pill with £ logo	3.38	10.04		327	MDMA 5 mg MDEA 106 mg	03/97
Buddha white pill with sitting Buddha logo, score line on reverse	4.48	8.08		242	MDMA 69 mg	03/97
Butterfly yellow-brown pill with butterfly logo	3.21	8.05		202 mg	MDEA 36 mg	03/97

Name	thick mm	diam mm	profile	weight mg	active ingredients	date tested
Chip & Chap white light grey with logo of squirrel, front view, score line on reverse	2.36	10.04		222 mg	MDMA 49 mg MDEA 15 mg Caffeine 25 mg	05/96
Champagne white grey with CHAMPAGNE written on one side and champagne bottle logo on reverse	3.1	10.2		276 mg	MDMA 86 mg	03/97
Champagne white grey pill with CHAMPAGNE written on one side and champagne bottle logo on reverse	3.19	10.11		290 mg	MDMA 134 mg	06/96
Champagne white grey pill with CHAMPAGNE written on one side and champagne bottle logo on reverse	3.06	10.08		288 mg	MDMA 142 mg	06/96
Pink crown pink pill with crown logo	3.58	8.19		245 mg	MDMA 2 mg	03/97
Crown white pill with crown logo, score line on reverse	4.1	8.2		228 mg	MDMA 61 mg	02/97
Dollar snow-white pill with dollar sign on one side	3.56	10.60		328 mg	MBDB 184 mg	12/95
Dollar white, light grey pill with \$ logo, score line on reverse	3.82	10.14		348 mg	MDEA 97 mg	04/96
Dollar white pill with broad \$ sign, score line on reverse	4.30	9.06		302 mg	MDEA 105 mg	05/96
Dolphin yellow pill with side view of dolphin, score line on reverse	4.64	12.1		583 mg	MDMA 111 mg	05/96
Dolphin yellow pill with side view of dolphin, score line on reverse	4.57	12.1		592 mg	MDMA 160 mg	06/96
Donald Duck white pill with head of Donald Duck, score line on reverse	4.5	9.1		302 mg	MDMA 59 mg	02/97

Name	thick mm	diam mm	profile	weight mg	active ingredients	date tested
Elephant snow-white, slightly shiny octagonal pill showing side view of an elephant, score line on reverse	3.53	8.54	██████	301 mg	MDMA 78 mg	05/96
Heart with arrow white pill with logo of pierced heart, score line on reverse	3.73	8.57	██████	228 mg	MDEA 116 mg	01/96
Kangaroo white pill showing kangaroo, side view, jumping right, score line on reverse	3.06	10.08	██████	292 mg	MDEA 117 mg	05/96
Kangaroo slightly shiny white pill showing kangaroo, side view, jumping right, score line on reverse	3.11	10.07	██████	301 mg	MDEA 109 mg	06/96
Key white pill with key logo	3.68	9.04	██████	unknown	MDEA 111 mg	01/97
Lightning pink pill with zig-zag 'lightning' logo	5.25	8.13	██████	383 mg	MDMA 51 mg MDEA 12 mg	03/97
Lightning light yellowish pill with zig-zag 'lightning' logo	4.6	8.2	unknown	315 mg	MDMA 71 mg	02/97
Lightning white/light brown pill with zig-zag 'lightning' logo	3.9	8.2	unknown	266 mg	MDMA 88 mg	02/97
Lion white/grey pill with lion head logo	3.56	9.06	██████	unknown	MDEA 64 mg MDMA 35 mg	01/97
Love white pill with yellow & brown dots, with LO VE on one side, score line on reverse	3.54	9.10	██████	295 mg	MDMA 114 mg	12/95
Pink love pink pill with yellow & brown dots, with LO VE on one side	3.42	9.04	██████	280 mg	MDMA 97 mg	04/96
Mushroom white/yellow-greyish pill with mushroom logo stamped off-centre, score line on reverse	4.04	9.04	██████	275 mg	MDEA 112 mg	05/96
Mushroom white/yellow-greyish pill with mushroom logo stamped off-centre, score line on reverse	4.01	9.04	██████	270 mg	MDEA 140 mg	06/96

Name	thick mm	diam mm	profile	weight mg	active ingredients	date tested
Mushroom white/yellow-greyish pill with mushroom logo stamped off-centre, score line on reverse	4.04	9.04	██████	275 mg	MDEA 112 mg	05/96
Mushroom white/yellow-greyish pill with mushroom logo stamped off-centre, score line on reverse	4.01	9.04	██████	270 mg	MDEA 140 mg	06/96
Mushroom light grey pill with mushroom logo, score line on reverse Note high dose	3.47	9.07	██████	unknown	MDEA 167 mg	01/97
Obelix white pill with head of comic hero, score line on reverse	2.89	10.07	██████	263 mg	MDMA 1 mg MDEA trace	03/97
Pax dull white pill with PAX on one side, score line on reverse	4.03	8.62	██████	242 mg	MDEA 50 mg	03/96
Playboy white pill with playboy logo, score line on reverse	3.8	9.0	██████	303 mg	MDMA 98 mg	01/96
Playboy white yellowish grey pill with playboy logo, score line on reverse	3.5	9.2	██████	293 mg	Caffeine 19.7 mg MDEA 14.1 mg	03/96
Playboy shiny light grey pill with rabbit head looking left, score line on reverse	3.36	9.08	██████	287 mg	MDMA 1.7 mg MDEA 108 mg	05/96
Playboy white pill with rabbit head looking to the left, score line on reverse	3.16	9.04	██████	264 mg	MDMA 1.3 mg MDEA 105 mg	06/96
Pinocchio white shiny pill with head of Pinocchio, score line on reverse	3.82	8.59	██████	214 mg	MDEA 83 mg	03/96
Road Runner white pill with yellow brown dots and comic figure Road Runner, score line on reverse	3.58	9.09	██████	323 mg	MDMA 125 mg	12/95
Road Runner grey pill with grey-brown dots and comic figure Road Runner, score line on reverse	3.53	9.12	██████	290 mg	MDMA 100 mg	05/96

Name	thick mm	diam mm	profile	weight mg	active ingredients	date tested
Road Runner grey pill with grey-brown dots and comic figure Road Runner, score line on reverse	3.63	9.07		298 mg	MDMA 112 mg	06/96
S white pill with large letter S, score line on reverse	c3	c8.5		257 mg	MDEA 113 mg	01/96
Smiley white pill with grey speckles, smiley logo (mouth and eyes)	3.74	10.07		374 mg	MDEA 91 mg MDMA 8.8 mg	03/96
Sonic white pill with comic figure Sonic twice, score line on reverse	4.2	9.1		288 mg	MDMA 59 mg	02/97
Star Dust white, crumbly pill with stardust logo, score line on reverse	4.60	8.04		226 mg	MDMA 3 mg MDEA 71 mg	03/97
Sun white pill with sun logo (no face), score line on reverse	3.92	9.04		317 mg	MDMA 132 mg	01/96
Supermario white pill with comic figure Supermario (Nintendo), score line on reverse	3.01	10.04		286 mg	MDEA 94 mg	05/96
Swallow white pill with flying swallow, side view	3.35	9.20		226 mg	MDMA 48 mg	08/96
Swallow white pill with flying swallow, side view	3.28	9.08		238 mg	MDMA 71 mg	09/96
Tiger white/yellowish pill with tiger head	4.3	10.1		316 mg	MDEA 75 mg MDMA 20 mg	02/97
Triple Five light green pill with 5 stamped three places 120° apart	5.75	8.00		315 mg	Caffeine 11 mg Amphetamine 9 mg MDMA 17 mg	02/96
Triple Five light yellowish pill with 5 stamped three places 120° apart	5.88	8.04		265 mg	MDMA 76 mg	04/96

Name	thick mm	diam mm	profile	weight mg	active ingredients	date tested
Triple Five white pill with 5 stamped three places 120° apart	5.23	8.04		257 mg	MDMA 110 mg	06/96
Toucan white glossy pill with side view of bird, score line on reverse	3.56	9.07		313 mg	MDEA 118 mg MDMA 8.2 mg	03/96
Venus yellowish white pill with Venus sign, score line on reverse	c3.2	c9.2	unknown	239 mg	MDEA 106 mg	01/96
Woody white pill with head of comic hero Woody Woodpecker, score line on reverse	3.45	9.08		unknown	MDMA 86 mg	01/97
Ying-Yang white pill with ying yang sign	5.32	9.23		319 mg	MDMA 75 mg	09/96
Palm white pill with palm tree, score line on reverse	c4.0	c9.0	unknown	281 mg	caffeine 82 mg amphetamine 46 mg	03/96
Harley Davidson white pill with Harley Davidson logo, score line on reverse	c4.2	c9.0	unknown	285 mg	caffeine 3.4 mg amphetamine 59 mg	03/96
Superman white shiny pill with Superman logo (S in triangle)	5.40	9.00		273 mg	amphetamine 60 mg	07/96
Superman shiny pill with Superman logo (S in triangle)	4.25	10.20		unknown	amphetamine 31 mg MDMA 7 mg MDEA 7 mg	01/97
Superman greenish-white pill with Superman logo without border, score line on reverse	4.03	8.18		285 mg	amphetamine 4mg	03/97
Superman white-light blue speckled pill with Superman logo (S in triangle)	3.83	10.0		331 mg	amphetamine 22 mg MDMA 1 mg	03/97



Serment des Apothicaire

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



MOTS CLES : MDMA Neurotoxicité
Ecstasy Dépendance
Hyperthermie "Rave party"
Sérotonine

RESUME :

Drogue "récréative" à la mode, l'ecstasy séduit un nombre croissant de jeunes qui la consomment essentiellement au cours des soirées "rave".

L'ecstasy, de son nom scientifique méthylènedioxy-3,4-méthamphétamine ou MDMA, est un dérivé amphétaminique agissant essentiellement sur le système sérotoninergique et à un moindre degré sur d'autres systèmes (dopaminergique...). Stimulante et euphorisante, la MDMA est aussi et surtout appréciée pour sa capacité à amplifier les émotions et à faciliter la communication.

Souvent considéré à tort comme une drogue "propre" et sans danger, l'ecstasy peut être à l'origine de nombreuses complications somatiques et psychiatriques qui peuvent s'avérer sévères voire fatales. En particulier, un syndrome d'hyperthermie maligne pouvant survenir à la suite d'une prise unique et minime serait responsable de la plupart des décès. Aussi, des associations très diverses sont de plus en plus vendues sous le nom d'ecstasy avec des effets toxiques parfois dramatiques. Par ailleurs, la MDMA induit une neurodégénérescence sérotoninergique chez l'animal mais le mécanisme exact n'est pas encore connu. Chez l'homme, des troubles neuropsychiatriques observés à long terme suscitent les plus vives inquiétudes quant à une telle neurotoxicité.

Peu toxicomanogène, l'ecstasy est généralement consommé de façon épisodique et maîtrisée. Dans certains cas, une consommation de type toxicomaniaque se développe avec dépendance psychique au produit.